

ТОМ 14

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2018

Иммуногистохимические и генетические факторы прогноза у больных раком почки и предстательной железы

Лазерная резекция опухолей мочевого пузыря единым блоком

Неoadъювантная и адъювантная химио-гормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования

XIII КОНГРЕСС

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

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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

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

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

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



Российское общество онкоурологов

www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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
belikova@abvpress.ru

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

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

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

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

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

Онкоурология. 2018.
Том 14. № 3. 1–152.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

3 **ТОМ 14**
'18

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 Ибатович, 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, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический 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 группы EAU по разработке рекомендаций по лечению рака предстательной железы, 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)

Тюлядин 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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор РООУ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр, д.м.н., ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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 уро-нефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Савёлов Никита Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Ситдыкова Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

3 VOL. 14
'18

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
belikova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

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

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

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

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

Cancer urology. 2018.
Vol. 14. No 3. 1–152.
© PH "ABV-Press", 2018
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

Matveev Vsevolod B., 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 Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*Т.М. Черданцева, И.П. Бобров, С.В. Варламов, М.Н. Мяделец,
И.В. Климачев, А.М. Авдалян, Д.И. Ганов, А.Ф. Лазарев*

Прогностическое значение исследования матричной металлопротеиназы 9
при почечно-клеточном раке 17

*Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, Г.П. Колесников,
А.А. Мухомедьярова, Е.И. Коноплева, А.С. Калтинский*

Современные возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака 25

Рак предстательной железы

О.И. Кит, Ф.С. Бова, А.Ю. Максимов

Особенности гипоксиязависимого механизма регуляции неоангиогенеза и апоптоза
у больных локализованным раком предстательной железы
и с ранним рецидивированием 37

*Д.В. Еникеев, Л.М. Рапопорт, А.В. Амосов, М.Э. Еникеев, Д.В. Чиненов,
О.В. Снурница, А.Н. Герасимов, З.К. Джалаев, М.Я. Гаас, Е.А. Лаухтина,
М.С. Тараткин*

Послеоперационные осложнения малоинвазивных методов лечения рака
предстательной железы 43

И.А. Абоян, Д.И. Пакус, С.М. Пакус, С.В. Грачев, К.В. Березин

Робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием
ICG-диагностики у пациентов с раком предстательной железы 51

*Т.В. Устинова, К.М. Ньюшко, Л.В. Болотина, Н.В. Харченко, А.А. Пайчадзе,
И.А. Тараки, Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, А.Д. Каприн*

Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных
раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска
прогрессирования: собственный опыт 58

Б.Я. Алексеев

Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным
раком предстательной железы 68

Рак мочевого пузыря

*Л.О. Севергина, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев,
Д.А. Кисляков, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Д.О. Королев*

Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря
единым блоком: клинико-морфологические параллели 78

Л.В. Болотина, А.Д. Каприн, А.А. Костин

Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря. 85

Рак яичка

<i>М.В. Немцова, И.С. Данцев, Д.С. Михайленко, О.Б. Лоран</i> Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний	92
---	----

ОБЗОРЫ

<i>Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев</i> Молекулярная эпидемиология рака почки	107
<i>А.С. Маркова, В.Б. Матвеев, Б.М. Назранов</i> Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности	120

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Е.В. Чернова, В.А. Хайленко, Л.Г. Жукова, А.Г. Абдуллаев, Д.В. Комов, Л.Н. Любченко, А.В. Хайленко, Н.Е. Кудашкин, Д.А. Буров</i> Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения	128
Рецензия на статью «Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения»	133
<i>М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, А.А. Оджарова, В.Б. Матвеев, Д.И. Невзоров, О.Е. Платонова, П.В. Кочергин</i> Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸ F-ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение	134
<i>А.А. Томилов, И.В. Серегин, Е.И. Велиев, О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова</i> Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров	139

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

<i>А.А. Киричек, Б.Ш. Камолов, В.Б. Матвеев, Б.М. Назранов</i> Обзор онкоурологических материалов конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г.	143
--	-----

ЮБИЛЕИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*T.M. Cherdantseva, I.P. Bobrov, S.V. Varlamov, M.N. Myadelets,
I.V. Klimachev, A.M. Avdalyan, D.I. Ganov, A.F. Lazarev*

Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma 17

*B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin, G.P. Kolesnikov, A.A. Mukhomed'yarova,
E.I. Konopleva, A.S. Kalpinskiy*

Currently available treatment options for metastatic renal cell carcinoma 25

Prostate cancer

O.I. Kit, F.S. Bova, A.Yu. Maksimov

**Hypoxia-dependant mechanisms of regulating neoangiogenesis and apoptosis
in patients with early recurrent localized prostate cancer 37**

*D.V. Enikeev, L.M. Rapoport, A.V. Amosov, M.E. Enikeev, D.V. Chinenov,
O.V. Snurnitsyna, A.N. Gerasimov, Z.K. Dzhalaev, M.Ya. Gaas, E.A. Laukhtina,
M.S. Taratkin*

Postoperative complications of minimally invasive therapies for prostate cancer 43

I.A. Aboyan, D.I. Pakus, S.M. Pakus, S.V. Grachev, K.V. Berezin

**Robot-assisted pelvic lymph node dissection using ICG testing in patients
with prostate cancer 51**

*T.V. Ustinova, K.M. Nyushko, L.V. Bolotina, N.V. Kharchenko, A.A. Paychadze,
I.A. Taraki, B.Ya. Alekseev, A.A. Krashennnikov, A.D. Kaprin*

**Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk
and very high-risk prostate cancer: our experience 58**

B.Ya. Alekseev

**New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant
prostate cancer 68**

Urinary bladder cancer

*L.O. Severgina, N.I. Sorokin, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko,
D.V. Enikeev, D.A. Kislyakov, L.M. Rapoport, I.A. Korovin, D.O. Korolev*

**Laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: clinical
and morphological specificities 78**

L.V. Bolotina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin

Bladder cancer: medical treatment strategies 85

Testicular cancer*M.V. Nemtsova, I.S. Dantsev, D.S. Mikhaylenko, O.B. Loran***Genetic aspects of testicular dysgenesis syndrome and associated conditions 92****REVIEWS***D.G. Zaridze, A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina, V.B. Matveev***Molecular epidemiology of renal cancer 107***A.S. Markova, V.B. Matveev, B.M. Nazranov***Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities 120****CLINICAL NOTES***E.V. Chernova, V.A. Khaylenko, L.G. Zhukova, A.G. Abdullaev, D.V. Komov,**L.N. Lyubchenko, A.V. Khaylenko, N.E. Kudashkin, D.A. Burov***Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case. 128****Review of the article "Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case" 133***M.B. Dolgushin, N.A. Meshcheryakova, A.A. Odzharova, V.B. Matveev,**D.I. Nevzorov, O.E. Platonova, P.V. Kochergin***¹⁸F-PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation 134***A.A. Tomilov, I.V. Seregin, E.I. Veliev, O.V. Paklina, G.R. Setdikova***Large papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report 139****CONGRESS AND CONFERENS***A.A. Kirichek, B.Sh. Kamolov, V.B. Matveev, B.M. Nazranov***Review of the oncological urology proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Annual Meeting. 143****JUBILEE 149****INFORMATION FOR AUTHORS 152**

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 60 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 В.А. Атдуеву, профессору С.П. Даренкову, профессору О.Б. Карякину, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.В. Перлину, профессору И.Г. Русакову, профессору К.М. Фигурину, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, к.м.н. Т.Т. Андабекову, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. В.А. Черняеву – за тщательный анализ статей 3-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 60 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 V.A. Atduev; Professor S.P. Darenkov; Professor O.B. Karyakin; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor D.V. Perlin; Professor I.G. Rusakov; Professor K.M. Figurin; M.I. Volkova, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; T.T. Andabekov, PhD; N.A. Gorban', PhD; G.D. Egremov, PhD; K.M. Nyushko, PhD; A.M. Popov, PhD; V.A. Chernyaev, PhD, for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2018.

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

Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке

Т.М. Черданцева^{1, 2}, И.П. Бобров^{1, 2}, С.В. Варламов², М.Н. Мяделец¹, И.В. Климачев¹,
А.М. Авдалян², Д.И. Ганов^{1, 2}, А.Ф. Лазарев^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 656038 Барнаул, ул. Ленина, 40;

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 656049 Барнаул, ул. Никитина, 77

Контакты: Татьяна Михайловна Черданцева cherdan.morf@yandex.ru

Цель исследования — изучение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках почечно-клеточного рака и клетках интратуморального воспалительного инфильтрата в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости пациентов.

Материалы и методы. Исследованы 108 препаратов рака почки. Экспрессию ММП-9 выявляли иммуногистохимически, ее выраженность оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности в цитоплазмах клеток.

Результаты. Показано, что интегральная оптическая плотность ММП-9 в клетках опухоли и клетках интратуморального воспалительного инфильтрата взаимосвязана с важными прогностическими факторами рака почки: гистологическим вариантом рака, стадией заболевания по TNM, размером опухолевого узла, градацией по Фурману, наличием метастазов и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных.

Заключение. Исследование интегральной оптической плотности ММП-9 может служить дополнительным фактором прогноза почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: рак почки, матриксная металлопротеиназа 9, прогноз

Для цитирования: Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке. Онкоурология 2018;14(3):17–24.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24

Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma

T.M. Cherdantseva^{1, 2}, I.P. Bobrov^{1, 2}, S.V. Varlamov², M.N. Myadelets¹, I.V. Klimachev¹,
A.M. Avdalyan², D.I. Ganov^{1, 2}, A.F. Lazarev^{1, 2}

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina St., Barnaul 656038, Russia;

²Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 77 Nikitina St., Barnaul 656049, Russia

Objective: to assess matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression in renal cell carcinoma cells and cells of intratumoral inflammatory infiltrates depending on clinical and morphological characteristics and postoperative survival.

Materials and methods. We evaluated MMP-expression in 108 renal cancer tissue specimens. The intensity of immunohistochemical staining was estimated by measuring integral optical density in cytoplasm.

Results. We found that the integral optical density of MMP-9 immunostaining in tumor cells and cells of intratumoral inflammatory infiltrates correlates with important prognostic factors for renal cancer, including histological type of cancer, TNM stage, tumor size, Fuhrman nuclear grade, metastasis, and 5-year postoperative survival.

Conclusion. Integral optical density of MMP-9 immunostaining is an additional prognostic factor for renal cell carcinoma.

Key words: renal cancer, matrix metalloproteinase 9, prognosis

For citation: Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Varlamov S.V. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):17–24.

Введение

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний момент нет достоверного предиктора прогноза при почечно-клеточном раке (ПКР), поэтому

поиск новых значимых прогностических маркеров данного заболевания является актуальной задачей.

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется участию матриксных металлопро-

теиназ (ММП) в опухолевом росте, рассматриваемых как важный фактор прогрессии злокачественных новообразований. Так, по данным литературы, ММП участвуют в процессах ремоделирования стромы, стимуляции ангиогенеза, способствуют инвазии опухоли и метастазированию [1–3].

ММП-9 — представитель семейства желатиназ, важным свойством которого является способность расщеплять компоненты базальных мембран и ряд белков соединительно-тканного матрикса, что облегчает миграцию эндотелиальных и опухолевых клеток [1, 2]. Экспрессия ММП-9 зафиксирована как в клетках опухоли, так и в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата (КВИ) [4]. Ряд авторов считают ММП-9 критическим причинным фактором (триггером) опухолеиндуцированного ангиогенеза [4].

Высокий уровень экспрессии ММП-9 выявлен в новообразованиях различных локализаций. Неблагоприятное прогностическое значение высокого уровня экспрессии ММП-9 в клетках опухоли показано при раке легкого, раке мочевого пузыря, раке шейки матки, раке прямой кишки, карциноме эндометрия [5, 6]. Однако для ряда локализаций такой зависимости не выявлено [7].

В отношении ПКР данные противоречивы. По результатам ряда исследователей экспрессия ММП-9 в клетках опухоли была значительно выше, чем в неизменной ткани почки, и она была взаимосвязана со стадией по TNM [8, 9]. Однако получены и противоположные сведения, свидетельствующие об отсутствии зависимости экспрессии ММП-9 от размера опухолевого узла. Кроме того, имеются данные о том, что экспрессия ММП-9 была взаимосвязана с градацией по Фурману — с увеличением степени ядерной атипии экспрессия ММП-9 возрастала [10].

В некоторых исследованиях при проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу при ПКР экспрессия ММП-9 явилась независимым фактором прогноза [11, 12].

Таким образом, по данным литературы, экспрессия ММП-9 опухолевыми клетками имеет важное значение для прогрессии злокачественной опухоли. Однако исследований, посвященных этому маркеру при ПКР, недостаточно, и их результаты противоречивы, поэтому прогностическое значение экспрессии ММП-9 при ПКР нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования — изучить активность ММП-9 в клетках опухоли и КВИ в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости больных при ПКР.

Материалы и методы

Исследованы 108 опухолей больных ПКР, находившихся на лечении в Алтайском краевом онкологическом диспансере г. Барнаула в период с 2011 по 2013 г.

Мужчин было 56 (51,85 %), женщин — 52 (48,15 %). Средний возраст больных составил $57,9 \pm 1,2$ года. Пациентов в возрасте 30–39 лет было 8 (7,4 %), 40–49 лет — 10 (9,3 %), 50–59 лет — 40 (37,0 %), 60–69 лет — 30 (27,8 %), 70–79 лет — 20 (18,5 %).

По гистологическому типу новообразований преобладал светлоклеточный вариант рака почки — 95 (88 %). Папиллярный вариант ПКР встречался в 8 (7,4 %) наблюдениях. Неклассифицируемый (саркоматоидный) ПКР был отмечен в 5 (4,6 %) случаях.

По клиническим стадиям патологического процесса опухоли были распределены следующим образом: I стадии (T1N0M0) соответствовали 67 (62 %) опухолей, II стадии (T2N0M0) — 10 (9,3 %), III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) — 20 (18,5 %), IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, T(любая)N2M0, T(любая)N(любая)M1) — 11 (10,2 %).

При распределении опухолей по степени ядерной атипии применяли градацию по Фурману: степень ядерной атипии G₁ была отмечена в 36 (33,3 %) случаях, G₂ — в 27 (25 %), G₃ — в 28 (25,9 %), G₄ — в 17 (15,8 %).

Средний наибольший размер опухолевого узла составил $6,6 \pm 0,4$ см (медиана 7 см).

Отдаленные и регионарные метастазы выявлены в 24 (22,2 %) случаях, локализованных опухолей было 84 (77,8 %).

Морфологическую характеристику материала проводили как на макроскопическом, так и на микроскопическом уровне. При макроскопическом исследовании определяли размер опухоли (наибольший размер опухоли по длиннику), наличие регионарных метастазов, состояние вен и прорастание опухоли в лоханку и паранефральную клетчатку. Для гистологического исследования материал забирали из опухоли (не менее 3 кусочков) и условно неизменной ткани почки, взятой из максимально отдаленных от опухоли участков. Операционный материал маркировали, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 12–24 ч. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония), заливали в парафин с использованием станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали с применением полуавтоматического ротационного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония). Препараты заключали под пленку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония).

Экспрессию ММП-9 выявляли иммуногистохимически по рекомендованному производителем

протоколу с использованием мышиных моноклональных антител (клон 15W2, разведение 1:40) (Nowocasta, Великобритания) и системы детекции NovoLink (Nowocasta, Великобритания). Окрашивание проводили в автоматическом стеинере Ventana XT. Выраженность экспрессии ММП-9 оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности (ИОП) субстрата с помощью специального аппаратно-программного комплекса, состоящего из цифровой камеры VIDI CAM (Россия), адаптированной к световому микроскопу Nikon Eclipse E200 (Япония), персонального компьютера и программного обеспечения для морфометрического анализа ВидеоТест-Морфология 5.2. Условия освещения и пороги яркости были одинаковыми во всех случаях. В каждом случае исследовали 25–30 клеток.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. При проверке статистических гипотез распределение данных было нормальным, поэтому применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых переменных. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При иммуногистохимическом исследовании ММП-9 выявляли в опухолевых клетках и КВИ (лейкоцитах, тучных клетках, макрофагах). Экспрессия ММП-9 имела вид диффузной либо очаговой реакции с гомогенным или гранулярным желтовато-коричневым окрашиванием цитоплазмы клеток. Без учета клиничко-морфологических параметров средняя ИОП ММП-9 в клетках опухоли составила $2544,4 \pm 218,1$ отн. ед., а в КВИ – $2192,3 \pm 143,3$ отн. ед.

Был проведен сравнительный количественный анализ ИОП ММП-9 в положительно окрашенных опухолевых клетках и КВИ в зависимости от клиничко-морфологических параметров карцином.

Среднее значение ИОП ММП-9 в опухолевых клетках у мужчин составило $2540,8 \pm 135,6$ отн. ед., у женщин – $2146,8 \pm 88,2$ отн. ед. ($p = 0,02$) (табл. 1), в КВИ у мужчин – $2644,2 \pm 127,7$ отн. ед., у женщин – $2035,5 \pm 63,2$ отн. ед. ($p = 0,00003$) (табл. 2). Таким образом, у мужчин в опухолевых клетках и КВИ ИОП ММП-9 была достоверно выше, чем у женщин.

При проведении анализа экспрессии ИОП ММП-9 в зависимости от возраста пациентов выявлено, что наиболее высокие показатели ИОП ММП-9 в клетках опухоли – в возрастной группе больных 60–69 лет, а наиболее низкие – в возрастной группе 30–39 лет (см. табл. 1). В КВИ наиболее низкие показатели ИОП ММП-9 наблюдались в возрастной группе больных 30–39 лет, наиболее высокие – в возрастной группе 50–59 лет (см. табл. 2).

В зависимости от гистологического варианта ПКР показано, что в клетках саркоматоидного рака ИОП

ММП-9 достоверно возрастала по сравнению с папиллярным раком в 2,25 раза и по сравнению со светлоклеточным раком в 1,9 раза (см. табл. 1). В КВИ при саркоматоидном раке ИОП ММП-9 достоверно возрастала в 1,6 раза по сравнению со светлоклеточным раком. При сравнении с папиллярным раком в саркоматоидном варианте ИОП ММП-9 имела тенденцию к возрастанию, но достоверных различий не выявлено (см. табл. 2). Таким образом, наиболее высокие значения ИОП ММП-9 отмечены при саркоматоидном варианте ПКР.

Анализ ИОП ММП-9 в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса в клетках опухоли и КВИ позволил обнаружить следующие данные. Существуют достоверные различия в ИОП ММП-9 в опухолевых клетках между I и II стадиями и между III и IV стадиями, но нет достоверных различий между II и III стадиями (см. табл. 1). Для ИОП ММП-9 в КВИ получены аналогичные данные (см. табл. 2). Таким образом, в зависимости от клинической стадии заболевания в клетках опухоли и КВИ отмечено возрастание ИОП ММП-9.

В зависимости от степени ядерной атипии по Фурману исследование ИОП ММП-9 в клетках опухоли показало, что существуют достоверные различия в отношении ИОП ММП-9 между степенями ядерной атипии G_1 – G_2 и G_2 – G_3 и имеется тенденция к возрастанию ИОП ММП-9 при степени атипии G_4 (см. табл. 1). В КВИ в зависимости от степени ядерной атипии ИОП ММП-9 достоверно возрастала (рис. 1; см. табл. 2). Таким образом, при степенях ядерной атипии карцином G_3 и G_4 отмечены более высокие значения ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ по сравнению со степенями ядерной атипии G_1 и G_2 , что может быть использовано в дифференциальной диагностике почечных карцином низкой и высокой степени злокачественности.

При размере опухолевого узла ≥ 7 см (именно этот размер был нами избран в качестве контрольной точки отсчета, поскольку является медианой) в клетках опухоли ИОП ММП-9 была в 1,6 раза выше, чем в опухоли размером < 7 см. Различия данных были достоверными (см. табл. 1). В КВИ ИОП ММП-9 возрастала в 1,8 раза в опухолях размером ≥ 7 см по сравнению с опухолями < 7 см ($p = 0,0000001$) (см. табл. 2). Таким образом, при увеличении опухолевого узла возрастала ИОП ММП-9 в опухоли и КВИ.

Метастатический потенциал опухоли также влиял на экспрессию ММП-9. При местно-распространенном раке ИОП ММП-9 увеличивалась в 2,1 раза по сравнению с локализованными карциномами (рис. 2; см. табл. 1). В КВИ метастатических карцином ИОП ММП-9 была выше в 1,65 раза, чем в опухолях без метастазов. Данные ИОП ММП-9 для опухоли и КВИ достоверны (см. табл. 2). Таким образом,

Таблица 1. Интегральная оптическая плотность матриксной металлопротеиназы 9 в клетках опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров почечно-клеточного рака

Table 1. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity in tumor cells depending on clinical and morphological parameters of renal cell carcinoma

Параметр Parameter	Интегральная оптическая плотность матриксной металлопротеиназы 9, отн. ед. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity, Units	p
Пол: Gender: мужской male женский female	2540,8 ± 135,6 2146,8 ± 88,2	0,02
Возраст, лет: Age, years: 30–39 (1) 40–49 (2) 50–59 (3) 60–69 (4) 70–79 (5)	1077,8 ± 105,1 2382,6 ± 134,4 2377,9 ± 158,8 2770,3 ± 178,5 1942,8 ± 159,1	p (4–1) = 0,01 p (4–2) = 0,005 p (4–5) = 0,003
Гистологический вариант опухоли: Tumor histological type: папиллярный рак (1) papillary carcinoma (1) светлоклеточный рак (2) clear-cell carcinoma (2) саркоматоидный рак (3) sarcomatoid carcinoma (3)	1916,8 ± 252,2 2324,7 ± 88,3 4317,8 ± 928,7	p (3–1) = 0,0007 p (3–2) = 0,0009
Стадия TNM: TNM stage: I II III IV	1929,4 ± 81,7 2798,2 ± 191,4 3152,9 ± 265,4 4631,8 ± 507,3	0,00003; 0,006
Степень ядерной атипии по Фурману: Fuhrman nuclear grade: G ₁ G ₂ G ₃ G ₄	1529,4 ± 45,9 1925,8 ± 97,4 4148,7 ± 227,1 4298,5 ± 449,5	0,000035; 0,0000001
Размер опухолевого узла, см: Tumor size, cm: <7 ≥7	2074 ± 86,8 3299,8 ± 182,9	0,0000001
Метастазы: Metastasis: N0 N+	2049,4 ± 74,8 4221,3 ± 280,35	0,0000001

при метастазировании ИОП ММП-9 возрастала как в клетках опухолей, так и в КВИ.

Было проведено сопоставление 5-летней послеоперационной выживаемости в зависимости от ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ. При анализе выживаемости по методу Каплана–Майера в зависимости от ИОП ММП-9 в клетках опухоли

графическое отражение анализа показало следующее. При ИОП ММП-9 в клетках опухоли <2500 отн. ед. к 1800-му дню после операции кумулятивная доля выживших составила 0,95 (95 %), при ИОП ММП-9 >2500 отн. ед. – 0,49 (49 %). При сравнительном анализе с использованием *log-rank*-теста выявлено, что различия между кривыми вы-

Таблица 2. Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9 в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата в зависимости от клинико-морфологических параметров почечно-клеточного рака

Table 2. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity in the intratumoral inflammatory infiltrate depending on clinical and morphological parameters of renal cell carcinoma

Параметр Parameter	Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9, отн. ед. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity, Units	p
Пол: Gender: мужской male женский female	2644,2 ± 127,7 2035,5 ± 63,2	0,00003
Возраст, лет: Age, years: 30–39 (1) 40–49 (2) 50–59 (3) 60–69 (4) 70–79 (5)	1653,5 ± 170,9 2292,0 ± 132,4 2715,9 ± 237,8 2330,1 ± 104,4 2047,1 ± 129,4	—
Гистологический вариант опухоли: Tumor histological type: папиллярный рак (1) papillary carcinoma (1) светлоклеточный рак (2) clear-cell carcinoma (2) саркоматоидный рак (3) sarcomatoid carcinoma (3)	3366,3 ± 233,3 2205,2 ± 80,2 3549,4 ± 433,7	p (3–2) = 0,0003
Стадия TNM: TNM stage: I II III IV	1850,2 ± 46,1 2088,5 ± 136,2 2769,7 ± 224,5 4364,9 ± 234,5	0,05; 0,00001
Степень ядерной атипии по Фурману: Fuhrman nuclear grade: G ₁ G ₂ G ₃ G ₄	1727,5 ± 51,9 2182,0 ± 86,6 2947,8 ± 147,7 4045,4 ± 502,9	0,000004; 0,00006; 0,005
Размер опухолевого узла, см: Tumor size, cm: <7 ≥7	1874,1 ± 43,6 3401,7 ± 183,5	0,0000001
Метастазы: Metastasis: N0 N+	2042,0 ± 57,3 3376,4 ± 228,75	0,0000001

живаемости в группах исследования были достоверны ($p = 0,0006$) (рис. 3а).

При исследовании выживаемости в зависимости от ИОП ММП-9 в КВИ графическое отражение результата исследования показало следующее. При ИОП ММП-9 в КВИ <2190 отн. ед. к 1800-му дню после операции кумулятивная доля выживших

составила 0,92 (92 %), при ИОП ММП-9 >2190 отн. ед. — 0,51 (51 %). При сравнительном анализе с использованием *log-rank*-теста выявлено, что различия между кривыми выживаемости в группах исследования были достоверны ($p = 0,00008$) (рис. 3б). Таким образом, ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ явились значимыми прогностическими

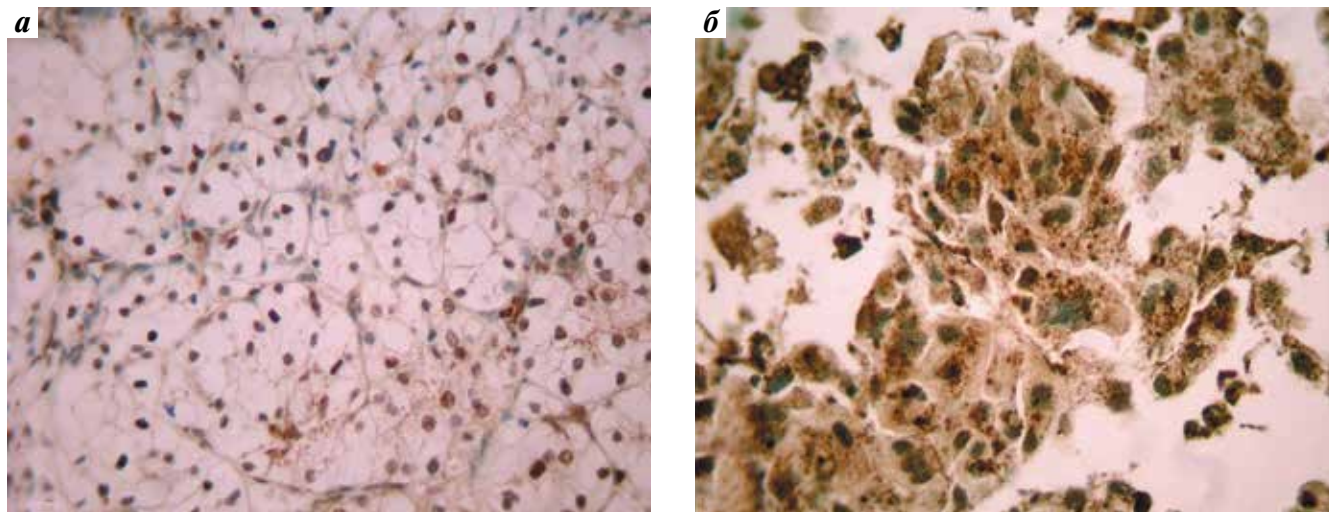


Рис. 1. Экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата карциномы высокой степени ядерной атипичности: а — большое число нейтрофилов в опухоли (саркоматоидный рак), окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$; б — высокая экспрессия ММП-9 в клетках воспалительного инфильтрата, иммуногистохимическое окрашивание на ММП-9, $\times 400$

Fig. 1. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in the intratumoral inflammatory infiltrate of a high nuclear grade carcinoma: а — large number of neutrophils in the tumor (sarcomatoid carcinoma), hematoxylin and eosin staining, $\times 1000$; б — high MMP-9 expression in the inflammatory infiltrate, immunohistochemical staining for MMP-9, $\times 400$

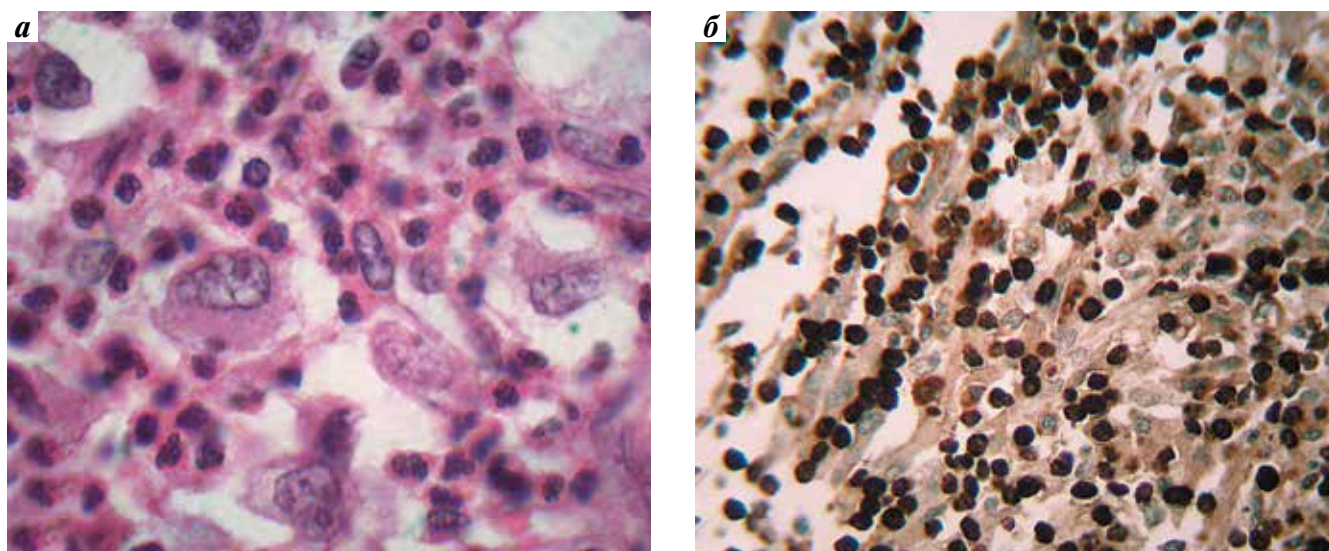


Рис. 2. Экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках карцином в зависимости от метастатического потенциала: а — отсутствие экспрессии ММП-9 в локализованной опухоли; б — высокая экспрессия ММП-9 в опухоли с наличием метастазов. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 2. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in carcinomas depending on their metastatic potential: а — no MMP-9 expression in a localized tumor; б — high MMP-9 expression in a metastatic tumor. Immunohistochemical staining, $\times 400$

критериями 5-летней послеоперационной выживаемости больных.

Обсуждение

Изучение и поиск новых молекулярных маркеров ПКТ, сопряженных с ангиогенной и инвазивной активностью карцином, актуально. Так, использование молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов предполагает осознание молекулярных механизмов

опухолевой инвазии и метастазирования, а также возможность определения патологического уровня молекулярных маркеров, участвующих в данных процессах. Одним из таких маркеров является ММП-9.

В научно-практической работе бывает очень трудно оценить активность ММП-9 в опухоли, так как данная протеиназа экспрессируется как практически всеми клетками стромального компонента, так и опухолевыми клетками. Поэтому полуколичественные методы

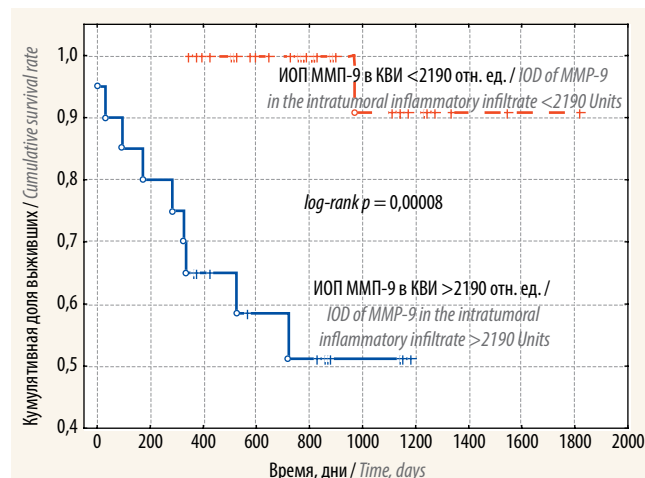
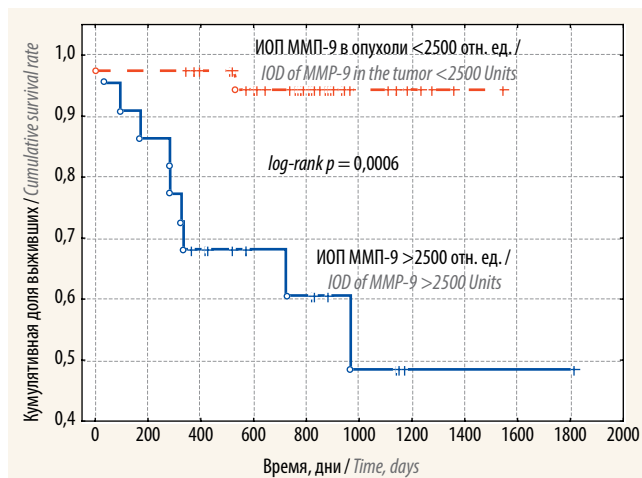


Рис. 3. Кумулятивная доля 5-летней выживаемости у больных почечно-клеточным раком в зависимости от интегральной оптической плотности (ИОП) матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9): а – в клетках опухоли; б – в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата (КВИ)

Fig. 3. Five-year cumulative survival rate in patients with renal cell carcinoma depending on the integral optical density (IOD) of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) immunostaining intensity: а – in tumor cells; б – in the intratumoral inflammatory infiltrate

оценки данного маркера, на наш взгляд, малоприменимы, и в данной работе был применен метод оценки ИОП ММП-9 с помощью компьютерного анализа изображений. Определение ИОП ММП-9 непосредственно в цитоплазмах клеток дало нам возможность получить объективные данные для каждого элемента злокачественного новообразования.

Результаты проведенных клинико-морфологических сопоставлений показали, что ИОП ММП-9 в цитоплазме опухолевых клеток была взаимосвязана с рядом важных клинико-морфологических характеристик неоплазий и послеоперационной выживаемостью больных. Наиболее высокие значения ИОП ММП-9 выявлены: при саркоматоидном варианте рака, в опухолях III–IV стадий, новообразованиях большого размера, при степени ядерной атипии G_{3-4} и в карциномах с наличием метастазов.

ММП-9 синтезируется и секретируется целым рядом клеток, включая активированные макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелий и фибробласты. Эта протеиназа играет важную роль как в процес-

сах нормального физиологического развития матрикса (репарация, заживления ран), так и при различных патологических состояниях, в том числе онкологической трансформации. В нашем исследовании показано, что экспрессия ММП-9 в КВИ имела аналогичные тенденции, что и в клетках опухоли и возрастание экспрессии ММП-9 в КВИ было связано с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, можно заключить, что КВИ при ПКР также участвуют в процессах инвазии, метастазирования и прогрессии новообразований, возможно даже в большей мере, чем клетки опухоли.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что определение ИОП ММП-9 в опухолевых клетках и КВИ может быть полезным методом при диагностике и дифференциальной диагностике, а экспрессия ММП-9 может служить дополнительным фактором прогноза послеоперационной выживаемости больных ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В. и др. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях. Сибирский онкологический журнал 2007;(1):67–71. [Spirina L.V., Kondakova I.N., Klisho E.V. et al. Metalloproteinases as neoangiogenesis regulators in cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2007;(1):67–71. (In Russ.)].
2. Dufour A., Sampson N.S., Zucke S., Cao J. Role of the hemopexin domain of matrix metalloproteinases in cell migration. *Cell Physiology* 2008;217(3):643–51. DOI: 10.1002/jcp.21535. PMID: 18636552.
3. Vihinen P., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer* 2002;99(2):157–66. DOI: 10.1002/ijc.10329. PMID: 11979428.
4. Ганусевич И.И. Роль матричных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. *Онкология* 2010;(2):108–17. [Ganusevich I.I. Role matrix metalloproteinases (MMP)

- in malignancies. II Participation of MMPs in angiogenesis, invasion and metastasis of tumors. *Onkologiya = Oncology* 2010;(2):108–17. (In Russ.).
5. Mook O.R., Frederiks W.M., Van Noorden C.J. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1705(2):69–89. DOI: 10.1016/j.bbcan.2004.09.006. PMID: 15588763.
 6. Shaco-Levy R., Sharabi S., Benharroch D. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139(2):226–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004. PMID: 18295959.
 7. Di Carlo A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in the sera and in the urine of human oncocyoma and renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2012;28(3):1051–6. DOI: 10.3892/or.2012.1864. PMID: 22711190.
 8. Lin H., Pan J.C., Zhang F.M. et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol* 2015;33(4):9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.007. PMID: 25618297.
 9. Qiao Z.K., Li Y.L., Lu H.T. et al. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:1–6. DOI: 10.1186/1477-7819-11-1. PMID: 23281640.
 10. Щукин Д.В., Лесовой В.Н., Яковцова И.И. и др. Активность матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) при внутривенном распространении почечно-клеточного рака. *Вестник проблем биологии и медицины* 2015;(2):283–9. [Shchukin D.V., Lesovoy V.N., Yakovtsova I.I. et al. Activity of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) with intravenous extension of advanced renal cell carcinoma. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems of Biology and Medicine* 2015;(2):283–9. (In Russ.)].
 11. Cho N.H., Shim H.S., Rha S.Y. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 9 correlates with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(5):560–6. PMID: 14572755.
 12. Kawata N., Nagane Y., Hirakata H. et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;69(6):1049–53. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.02.044. PMID: 17572184.

Вклад авторов

Т.М. Черданцева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 И.П. Бобров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 С.В. Варламов, А.М. Авдьян, Д.И. Ганов, А.Ф. Лазарев: разработка дизайна исследования;
 М.Н. Мяделец, И.В. Климачев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.M. Cherdantseva: developing the research design, article writing;
 I.P. Bobrov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 S.V. Varlamov, A.M. Avdalyan, D.I. Ganov, A.F. Lazarev: developing the research design;
 M.N. Myadelets, I.V. Klimachev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.М. Черданцева/T.M. Cherdantseva: <https://orcid.org/000-0002-7292-4996>

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: 26.04.2018. **Принята к публикации:** 12.07.2018.

Article received: 26.04.2018. **Accepted for publication:** 12.07.2018.

Современные возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака

Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹, Г.П. Колесников², А.А. Мухомедьярова³, Е.И. Коноплева⁴, А.С. Калпинский³

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

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;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

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

За последние 10 лет существенно изменились возможности 2-й линии системной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Стандартным методом лечения пациентов, страдающих мПКР, является таргетная терапия. Выбор препаратов для таких больных остается сложной задачей. При отсутствии надежных прогностических и предикторных биомаркеров специалисты при выборе тактики 2-й линии терапии рака почки могут ориентироваться только на результаты рандомизированных клинических исследований и собственный опыт применения таргетных препаратов в условиях рутинной клинической практики. В статье освещается современное состояние проблемы 2-й линии терапии с появлением 3 новых доступных опций для лечения больных мПКР и представляется успешный клинический случай пациентки, получившей 6 вариантов лекарственной терапии с хорошим эффектом на протяжении 89 мес после установления диагноза.

Ключевые слова: рак почки, леватиниб, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колесников Г.П. и др. Современные возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака. Онкоурология 2018;14(3):25–36.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-25-36

Currently available treatment options for metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev¹, A. D. Kaprin¹, G. P. Kolesnikov², A. A. Mukhomed'yarova³, E. I. Konopleva⁴, A. S. Kalpinskiy³

¹N.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;

²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

³P.A. Hertzen 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;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Over the last 10 years, the capacities of second-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) changed significantly. Targeted therapy is a standard treatment for patients with mRCC. However, the choice of therapeutic agents for such patients remains challenging. In the absence of reliable prognostic biomarkers, physicians can use only the results of randomized clinical trials and their own routine experience with targeted drugs when choosing a regimen of second-line therapy. The article discusses the current situation with second-line therapy with the three new options available for patients with mRCC. It also contains a case report, describing our successful experience of treatment a female patient that received 6 variants of chemotherapy with good effect during 89 months after the diagnosis.

Key words: renal cancer, lenvatinib, metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Alekseev B. Ya., Kaprin A. D., Kolesnikov G. P. et al. Currently available treatment options for metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):25–36.

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. В 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПКР и 143 369 пациентов умерли от этого заболевания [1]. В России ПКР занимает 3-е место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. В 2016 г. в России зарегистрировано 23 908 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (27,77 %). Однако, несмотря на высокую частоту выявления (61,3 %) локализованного ПКР I–II стадии в России в 2016 г., у 19,9 % больных при первичном обследовании обнаружили отдаленные метастазы ПКР, а у 20–40 % пациентов после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, показатели заболеваемости местно-распространенными и метастатическими формами ПКР в мире и в России остаются высокими [1, 2]. При этом в 2016 г. в России от ПКР умерли 8817 человек, что составило 2,98 % в структуре смертности от злокачественных новообразований, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 11,88 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания. Стандартизованный показатель смертности населения России от злокачественных опухолей почки составил 3,34 на 100 тыс. населения [2].

До появления таргетных препаратов варианты системного лечения мПКР были ограничены только цитиновой терапией с применением интерлейкина 2 и интерферона α (ИФН- α). С открытием патогенетического пути развития ПКР, ассоциированного с геном *VHL* (von Hippel–Lindau), в арсенале онкологов и урологов с 2005 г. появились 12 новых таргетных препаратов, зарегистрированных и разрешенных к применению при мПКР в США, Европе и России: сорафениб (Нексавар®); сунитиниб (Сутент®); бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с ИФН- α ; пазопаниб (Вотриент®); темсиrolimus (Торизел®); акситиниб (Инлита®); эверолимус (Афинитор®); ленватиниб (Ленвима®); кабозантиниб* (Кометрик®); ниволумаб (Опдиво®); тивозаниб* (Фотивда); ипилимумаб* (Ервой®). Таргетные препараты, блокирующие активность фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецепторов, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали свою эффективность

в лечении мПКР в рандомизированных исследованиях, сравнивающих исследуемый препарат с цитиновой терапией или плацебо [3–6].

Выбор 1-й линии таргетной терапии для больных мПКР зависит от гистологического типа опухоли и группы прогноза. У 75–80 % пациентов, страдающих ПКР, диагностируют светлоклеточный, у 20–25 % — несветлоклеточный вариант опухоли почки. Рекомендации ведущих онкологических и урологических обществ в 2018 г. в отношении 1-й линии терапии мПКР не изменились. Для лечения больных светлоклеточным ПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом существуют 3 варианта терапии: сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб в комбинации с ИФН- α [7–13]. Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиrolimus [14, 15].

До недавнего времени стандартом 2-й линии терапии мПКР, резистентного к антиангиогенному лечению, был ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin, мишени рапамицина млекопитающих) эверолимус в дозе 10 мг/сут, продемонстрировавший преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1. Медиана ВБП составила 4,0 мес в группе эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,001$). Достоверных различий в показателях общей выживаемости (ОВ) не выявлено: медиана ОВ в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 мес, в группе плацебо — 14,39 мес ($p = 0,177$). Возможно, это обусловлено перекрестным влиянием, поскольку в группе плацебо 79 (81 %) из 98 пациентов после регистрации прогрессирования заболевания перешли на открытый прием эверолимуса. При проведении подгруппового анализа у пациентов, получавших только 1 линию таргетной терапии ингибиторами VEGF, ВБП составила 5,4 мес. В исследование RECORD-1 включили также пациентов с прогрессированием на нескольких линиях таргетной терапии, получивших эверолимус в качестве 3-й и 4-й линии. К специфическим нежелательным явлениям на фоне терапии эверолимусом относят стоматит, инфекцию, пневмонит и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперлипидемия [3–6, 16].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб обеспечивал значительно более продолжительную ВБП, чем сорафениб у больных мПКР, ранее получавших терапию 1-й линии. Акситиниб — пероральный селективный ингибитор ангиогенеза 2-го поколения, который блокирует VEGF-1, -2 и -3, рецепторы VEGFR. В рандомизированном исследовании AXIS сорафениб был выбран в качестве

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

препарата сравнения, поскольку на момент начала исследования не было другого зарегистрированного препарата 2-й линии терапии мПМКР после прогрессирования на ингибиторах VEGF. Медиана ВВП заболевания составила 6,7 мес для пациентов, принимавших акситиниб, по сравнению с 4,7 мес для больных, получавших сорафениб ($p < 0,0001$). Однако различия в ВВП были наибольшими у пациентов, спрессиовавшихся после терапии цитокинами. ВВП в подгруппе больных, которые спрессиовали на фоне приема сунитиниба и затем получали акситиниб, составила 4,8 мес, а сорафениб — 3,4 мес. Достоверного преимущества у немногочисленных пациентов, которые ранее получили терапию бевацизумабом с интерфероном и темсиrolимусом, акситиниб не продемонстрировал. Показатели ОВ значительно не отличались в группе акситиниба и сорафениба. Акситиниб чаще всего вызывает развитие таких нежелательных явлений, как артериальная гипертензия, диарея, слабость; отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ [3–6, 17].

В 2016 г. опубликовали результаты исследований CheckMate-025 и METEOR наряду с данными исследования NOPE 205, что привело к пересмотру международных и национальных рекомендаций по лечению мПМКР, снизив уровень доказательности рекомендации применения эверолимуса в монотерапии и внедрив ниволумаб, кабозантиниб* и комбинированную таргетную терапию ленватинибом и эверолимусом в стандарт лечения 2-й линии больных мПМКР, резистентных к ангиогенной терапии [3–6, 18–21].

Иммуноонкологический препарат ниволумаб, ингибирующий Т-клеточный рецептор программированной смерти PD-1 (programmed death-1), в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate-025 продемонстрировал достоверное увеличение ОВ, лучшее качество жизни, уменьшение количества нежелательных явлений III и IV степеней тяжести по сравнению с эверолимусом у больных, спрессиовавшихся после нескольких линий VEGF-таргетной терапии. Ниволумаб продемонстрировал более продолжительную ОВ по сравнению с эверолимусом (отношение рисков (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,93; $p < 0,002$) у пациентов, рефрактерных к VEGF-терапии — 25,0 и 19,6 мес соответственно. Однако значимого влияния на ВВП ниволумаб не показал, медиана ВВП в группе ниволумаба составила 4,6 мес и в группе эверолимуса — 4,4 мес (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$). В исследование были включены 15 % пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(MSKCC) и больные, которые имели прогрессирование после нескольких линий VEGF-таргетной терапии, что делает возможным более широкое применение ниволумаба. Специфичными для ниволумаба нежелательными явлениями были слабость, диарея и аутоиммунные реакции (пневмонит, гипотиреоз и др.) [18].

Кабозантиниб является еще одним таргетным препаратом, блокирующим тирозинкиназы cMET, AXL и VEGF. В исследование III фазы METEOR мультикиназный ингибитор кабозантиниб сравнивали с эверолимусом в дозе 10 мг/сут у пациентов с мПМКР, имевших прогрессирование заболевания после 1 или более проведенных линий таргетной терапии VEGF. Кабозантиниб продемонстрировал убедительное достоверное увеличение ВВП по сравнению с эверолимусом (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; $p < 0,001$). Медиана ВВП в группе кабозантиниба составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–9,1) по сравнению с 3,8 мес (95 % ДИ 3,7–5,4) в группе пациентов, получавших эверолимус. В исследование включили 658 больных, однако ВВП оценивали у 375 пациентов. В исследовании принимали участие 16 % пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям MSKCC. Медиана ОВ также оказалась достоверно больше (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,83, $p = 0,0003$) в группе кабозантиниба и составила 21,4 мес (95 % ДИ 18,7 – не достигнута (НД)), а в группе эверолимуса — 16,5 мес (95 % ДИ 14,7–18,8). Спектр нежелательных явлений на фоне терапии кабозантинибом характерен для ингибиторов тирозинкиназ. Нежелательные явления III или IV степени тяжести зарегистрировали у 74 % пациентов, получавших кабозантиниб, и у 65 % больных, принимавших эверолимус, причем около 60 % пациентов, получавших кабозантиниб, потребовалось уменьшить дозу препарата в связи развитием нежелательных явлений. Доля больных, прекративших лечение в связи с выраженной токсичностью, достоверно не отличалась в обеих группах [19].

Ленватиниб с эверолимусом — первая на сегодняшний день комбинация, зарегистрированная для лечения рефрактерного мПМКР. Ленватиниб — мультикиназный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptor 1–4, FGFR 1–4), VEGFR 1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады неоангиогенеза и позволяющий преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-таргетным препаратам. Предполагаемыми механизмами взаимодействия ленватиниба

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

с ингибитором mTOR эверолимусом являются усиление блока VEGF- и FGF-опосредованного ангиогенеза, а также синергизм в отношении блокады пути внутриклеточной передачи сигнала mTOR [20, 21].

Комбинация лenvатиниба с эверолимусом была одобрена к использованию во 2-й линии лечения распространенного рака почки на основании результатов завершеного рандомизированного исследования II фазы NOPE 205, включившего 153 больных светлоклеточным мПКР, спрoгрессировавших после 1-й линии антиангиогенной терапии. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы в соотношении 1:1:1, в которых назначали: лenvатиниб в дозе 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус в дозе 10 мг/сут ($n = 50$) и лenvатиниб 18 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$) для непрерывного перорального приема в течение 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или развития серьезных нежелательных явлений. Характеристики пациентов в целом были сопоставимы во всех группах лечения, за исключением нескольких больных с количеством метастазов ≥ 3 и доли пациентов, получавших сунитиниб в различных группах (табл. 1). Первичный анализ результатов исследования провели в июне 2014 г., на тот момент зарегистрировали 71 завершённое событие, у 83 пациентов отмечено прогрессирование заболевания, 23 больных по-прежнему получали лечение, 47 пациентов прекратили лечение, главным образом из-за нежелательных явлений ($n = 25$) или клинической прогрессии ($n = 12$). Токсичность комбинации лenvатиниб + эверолимус была ожидаемо выше. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III степени тяжести в группе лenvатиниб + эверолимус явились диарея, усталость, астения и артериальная гипертензия, в группе лenvатиниба – протеинурия, гипертензия и диарея, в группе эверолимуса – анемия, диспноэ, гиперглицеридемия и гипергликемия (табл. 2, 3). Нежелательные явления III степени тяжести и выше встречали у 23 (45 %) пациентов в группе лenvатиниб + эверолимус, у 23 (44 %) в группе лenvатиниба и 19 (38 %) в группе эверолимуса [20, 21].

Комбинация препаратов лenvатиниб + эверолимус достоверно увеличила ВБП по сравнению с эверолимусом

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Лenvатиниб + эверолимус ($n = 51$) Lenvatinib + everolimus ($n = 51$)	Лenvатиниб ($n = 52$) Lenvatinib ($n = 52$)	Эверолимус ($n = 50$) Everolimus ($n = 50$)
Возраст (диапазон), лет Age (range), years	61 (44–79)	64 (41–79)	59 (37–77)
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	69 31	75 25	76 24
Функциональный статус по шкале ECOG, % ECOG performance status, % 0 1	53 47	56 44	56 44
Группа риска по критериям MSKCC, % Risk group according to the MSKCC criteria, % благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	24 37 39	21 35 44	24 38 38
Группа риска по Heng, % Risk group according to Heng, % благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	16 64 20	14 64 23	18 58 24

Показатель Parameter	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Количество метастазов, % Number of metastases, %			
1	35	17	10
2	29	29	30
≥3	35	54	60
Локализация метастазов, % Location of metastases, %			
костная ткань bone tissue	24	25	32
печень liver	20	27	26
легкие lungs	53	67	70
лимфатические узлы lymph nodes	49	60	66
Предшествующая таргетная терапия, % Previous targeted therapy, %			
акситиниб axitinib	2	4	0
бевацизумаб bevacizumab	0	2	8
пазопаниб pazopanib	18	25	26
сорафениб sorafenib	2	0	4
сунитиниб sunitinib	71	67	56
тивозаниб tivozanib	6	2	4
другое other	2	0	2

Примечание. MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Note. MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

сом в монорежиме (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). Медиана ВБП составила 14,6 мес (95 % ДИ 5,9–20,1) в группе комбинации препаратов ленватиниб + эверолимус и 5,5 мес (95 % ДИ 3,5–7,1) в группе монотерапии эверолимусом. В группе пациентов, получавших ленватиниб в монорежиме, ВБП также была достоверно выше и составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–10,2) при сравнении с эверолимусом (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98; $p = 0,048$). При сравнении групп комбинации и ленватиниба в монорежиме ВБП достоверно не различалась (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,39–1,10; $p = 0,12$). Частота объективных ответов в группе комбинации препаратов ленватиниб + эверолимус оказалась наибольшей в исследовании и составила 43 % (22 из 51 пациента), в группе эверолимуса – 6 % (3 из 50 пациентов) (ОР 7,2; 95 % ДИ 2,3–22,5; $p < 0,0001$), в группе ленватиниба – 27 % (14 из 52 пациентов) (ОР 1,6; 95 % ДИ 0,9–2,8;

$p = 0,10$); ленватиниб против эверолимуса (ОР 4,5; 95 % ДИ 1,4–14,7; $p = 0,0067$), при этом медиана времени до достижения объективного ответа на лечение при использовании комбинации составила 1,9 мес. Медиана продолжительности объективного ответа составила 13 мес (95 % ДИ 3,7–НД) в группе комбинации препаратов, в группе ленватиниба – 7,5 мес (95 % ДИ 3,8–НД) и в группе эверолимуса – 8,5 мес (95 % ДИ 7,5–9,4). Медиана продолжительности лечения в группе комбинации ленватиниб + эверолимус составила 7,6 мес (0,7–22,6), в группе ленватиниба 7,4 мес (0,1–23,0) и в группе эверолимуса – 4,1 мес (0,3–20,1). Уменьшение дозы препарата потребовалось 36 (71 %) больным группы комбинированного лечения и 32 (62 %) больным группы ленватиниба [20, 21].

По данным обновленного анализа на июль 2015 г. у больных, получивших комбинацию препаратов,

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений всех степеней тяжести, n (%)

Table 2. Spectrum of adverse events of various severity, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Диарея Diarrhea	43 (85)	37 (72)	17 (34)
Снижение аппетита Decreased appetite	26 (51)	30 (58)	9 (18)
Утомляемость/астения Fatigue/asthenia	24 (59)	20 (50)	16 (38)
Рвота Vomiting	23 (45)	20 (39)	5 (10)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	21 (41)	25 (48)	5 (10)
Тошнота Nausea	21 (41)	32 (62)	8 (16)
Кашель Cough	19 (37)	9 (17)	15 (30)
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	18 (35)	7 (14)	12 (24)
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	17 (33)	6 (12)	8 (16)
Снижение массы тела Weight loss	16 (31)	25 (48)	4 (8)
Стоматит Stomatitis	15 (29)	13 (25)	21 (42)
Периферические отеки Peripheral edema	14 (27)	8 (15)	9 (18)
Артралгия Arthralgia	12 (24)	13 (25)	7 (14)
Одышка Shortness of breath	12 (24)	11 (21)	11 (22)
Гипотиреоз Hypothyroidism	12 (24)	19 (37)	1 (2)
Протеинурия Proteinuria	11 (22)	16 (31)	7 (14)
Гипертермия Hyperthermia	11 (22)	5 (10)	5 (10)
Боль в спине Back pain	10 (20)	11 (21)	7 (14)
Дисфония Dysphonia	10 (20)	19 (37)	2 (4)

отмечалась тенденция к увеличению ОВ. Медиана ОВ в группе ленватиниб + эверолимус составила 25,5 мес (ОР 0,59 (0,36–0,97); 95 % ДИ 16,4–32,1; $p = 0,065$), в группе ленватиниба – 19,1 мес (ОР 0,75

(0,47–1,20); 95 % ДИ 13,6–26,2) и в группе эверолимуса – 15,4 мес (95 % ДИ 11,8–20,6). Также наблюдалась тенденция к увеличению ОВ в группе ленватиниб + эверолимус по сравнению

Таблица 3. Нежелательные явления, связанные с лечением, %

Table 3. Treatment-related adverse events, %

Нежелательное явление Adverse event	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)			Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)			Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)		
	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV
Все нежелательные явления All adverse event	28	57	14	15	73	6	46	42	8
Диарея Diarrhea	65	20	0	60	12	0	32	2	0
Снижение аппетита Decreased appetite	45	6	0	54	4	0	18	0	0
Утомляемость/астения Fatigue/asthenia	45	14	0	42	8	0	36	0	2
Рвота Vomiting	37	8	0	35	4	0	10	0	0
Тошнота Nausea	35	6	0	54	8	0	16	0	0
Кашель Cough	37	0	0	15	2	0	30	0	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	31	2	0	10	0	2	16	0	0
Снижение массы тела Weight loss	29	2	0	42	6	0	8	0	0
Стоматит Stomatitis	29	0	0	23	2	0	40	2	0
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	27	8	0	10	4	0	16	8	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	27	14	0	31	17	0	8	2	0
Периферические отеки Peripheral edema	27	0	0	15	0	0	18	0	0

с эверолимусом в монорежиме (ОР 0,59 (0,36–0,97); $p = 0,065$) [22].

Таким образом, согласно результатам исследования HOPE 205 в группе больных мПКР, получивших комбинацию препаратов ленватиниб + эверолимус в качестве терапии 2-й линии, продемонстрировано преимущество ВБП по сравнению с эверолимусом в монорежиме вне зависимости от группы риска по критериям MSKCC, первоначального размера опухоли или локализации метастазов. Профиль безопасности для комбинации ленватиниб + эверолимус соответствовал уже известному для каждого препарата в отдельности

профилю побочных эффектов; новые нежелательные явления не зарегистрированы. Как и ожидалось, частота хорошо известных нежелательных явлений при терапии ингибиторами VEGF, таких как утомляемость, артериальная гипертензия, диарея и протеинурия, была выше в группах пациентов, получавших ленватиниб. Наиболее частыми побочными эффектами при применении комбинированной терапии были диарея, снижение аппетита и утомляемость [20, 22].

В настоящее время не выделено никаких надежных прогностических и предикторных биомаркеров, которые могли бы предсказывать эффективность таргетных

препаратов для 2-й и последующих линий лечения ПКР. Разочаровывает отсутствие данных прямого сравнения акситиниба, кабозантиниба*, лenvатиниба и ниволумаба и, как следствие, нет однозначных рекомендаций о правильной последовательности назначения данных вариантов лечения в качестве 2-й линии терапии мПКР. Специалисты в принятии решения по тактике лечения пациентов с мПКР могут руководствоваться только данными рандомизированных клинических исследований. Хорошая переносимость, продолжительный ответ и медленное прогрессирование на фоне 1-й линии таргетной терапии определяют группу пациентов, которые могут получить наибольший выигрыш от продолжения ангиогенной блокады во 2-й линии лечения мПКР, но первичная рефрактерность ограничивает принятие решения по применению антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии мПКР. Последующие исследования, направленные на поиск прогностических факторов, возможно, позволят более определенно высказаться об оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов во 2-й и последующих линиях терапии мПКР [23].

Представляем клинический случай применения комбинации лenvатиниба с эверолимусом у пациентки с мПКР в условиях рутинной клинической практики.

Клинический случай

Пациентка Б., 1952 года рождения, в 2006 г. с жалобами на боли в поясничной области справа обратилась в поликлинику по месту жительства. При обследовании в правой почке выявили опухолевое образование размером до 8 см, по поводу чего 03.02.2006 пациентке выполнили хирургическое лечение в объеме: нефрэктомия справа, забрюшинная лимфаденэктомия. При плановом гистологическом исследовании диагностировали светлоклеточный ПКР без выхода за пределы капсулы, в одном из удаленных регионарных лимфатических узлов — метастаз рака аналогичного строения. Таким образом, больной установили клинический диагноз: рак правой почки III стадии, pT2aN1M0.

Пациентка находилась под динамическим наблюдением в течение 3,5 года, до октября 2010 г., когда у нее по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявили метастазы в печени, единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (рис. 1). В связи с распространенностью и нерезектабельностью опухолевого процесса больной назначили таргетную терапию 1-й линии. Согласно критериям MSKCC пациентка относилась к группе благоприятного прогноза. В течение 28 мес, с октября 2010 г. по февраль 2013 г., она получала таргетную терапию акситинибом в рамках международного клинического исследования.

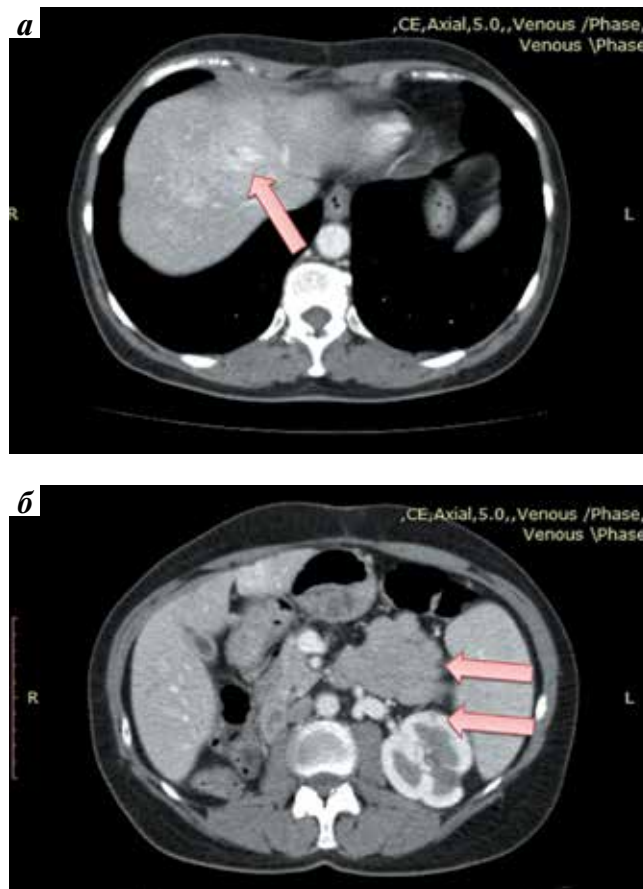


Рис. 1. Компьютерная томография больной Б. перед началом таргетной терапии 1-й линии акситинибом. Стрелками показаны метастазы в печени (а), единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (б)

Fig. 1. Computed tomography scan of patient B. before the initiation of first-line targeted therapy with axitinib. Metastases to the liver (a), sole left kidney, and pancreas (b) are indicated by arrows

Наилучшим зарегистрированным ответом согласно критериям RECIST v1.1 была стабилизация опухолевого процесса. На фоне терапии акситинибом у пациентки выявили нежелательные явления, связанные с лечением: слабость II степени тяжести, диарею II степени, артериальную гипертензию II степени, по поводу чего ей назначили антигипертензивные препараты, проводили регулярный контроль анализа крови (общий и биохимический, уровни тиреотропного гормона, гормонов Т3 и Т4) и мочи, а также корректировку диеты.

В феврале 2013 г. по данным планового обследования выявлено прогрессирование опухолевого процесса — увеличение измеряемых очагов и появление новых очагов в печени. С марта 2013 г. в качестве препарата 2-й линии таргетной терапии пациентке назначили эверолимус в стандартной дозе 10 мг/сут. Наилучшим зарегистрированным ответом согласно критериям RECIST

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

в 1.1 была стабилизация опухолевого процесса. Терапию эверолимусом пациентка переносила относительно удовлетворительно. Регистрировали большое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени и артериальная гипертензия II степени, появились анемия II–III степени, пневмонит I–II степени, тромбоцитопения II–III степени, гипертриглицеридемия I–II степени, гипергликемия I–II степени, гиперхолестеринемия I–II степени, ладонно-подошвенный синдром I–II степени, стоматит I–II степени, по поводу чего больной проводили регулярный контроль анализа крови (общий и биохимический, уровни тиреотропного гормона, гормонов ТЗ и Т4) и мочи, назначали симптоматическую терапию, антигипертензивную терапию, антианемическую терапию внутривенными препаратами железа и эритропоэтинов, а также терапию статинами, корректировку диеты и антибактериальную терапию пневмонита в комплексе с терапией глюкокортикостероидными гормонами с положительным эффектом. При комплексном контрольном обследовании в апреле 2015 г. по данным МСКТ 3 областей с контрастированием через 25 мес терапии эверолимусом выявлено прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появлением новых очагов в печени и легких. Вследствие этого эверолимус отменили и назначили таргетный препарат сорафениб в стандартной дозе 800 мг/сут.

Терапия сорафенибом сопровождалась плохой переносимостью и неэффективностью. Прогрессирование заболевания зарегистрировали уже через 3 мес лечения, причем прогрессирование было не только радиологическое, но и симптоматическое. При комплексном контрольном обследовании в августе 2015 г. по данным МСКТ 3 областей с контрастированием выявлено прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появлением новых очагов в печени и легких, появлением гидроторакса, потребовавшим неоднократных плевральных пункций и проведение торакоцентеза с внутриплевральной фотодинамической терапией 10.08.2015 (рис. 2). Терапию сорафенибом пациентка переносила удовлетворительно, регистрировали небольшое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени и артериальная гипертензия II степени, анемия II степени, тромбоцитопения II степени, ладонно-подошвенный синдром I–II степени, появилась сыпь I–II степени, по поводу чего больная получала регулярное лечение и профилактические меры.

С августа 2015 г. пациентка начала 4-ю линию таргетной терапии препаратом сунитиниб в стандартном режиме: 50 мг в день, 4 нед лечения и 2 нед перерыв. В феврале 2016 г. при остеосцинтиграфии костей скелета выявили множественное поражение костей скелета, по поводу чего пациентке назначили золедроновую кислоту, витамин D и препараты кальция в стандартном

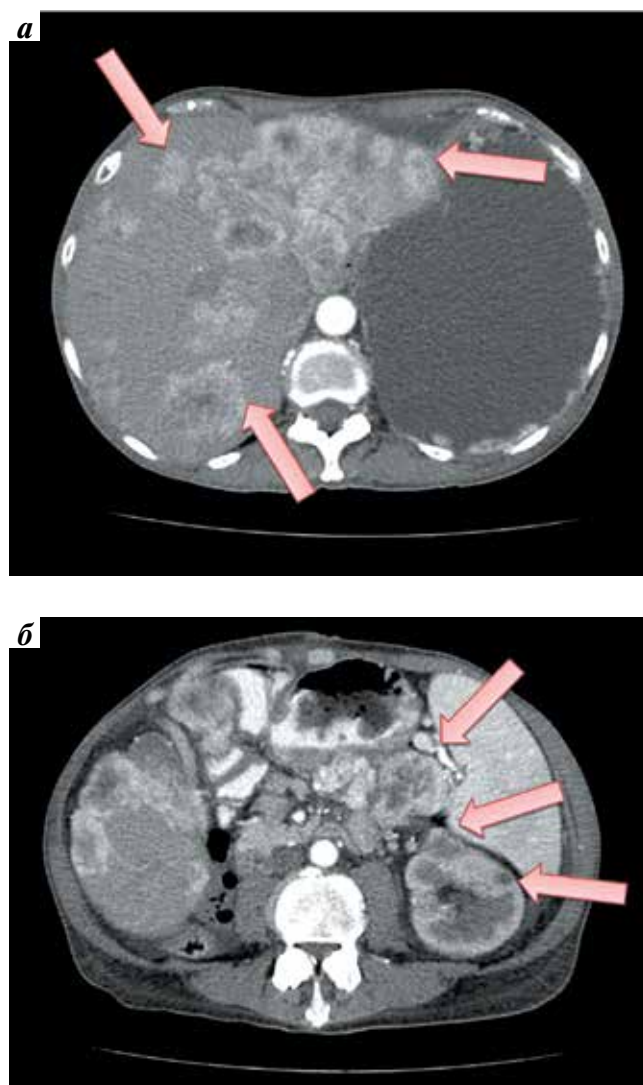


Рис. 2. Компьютерная томография больной Б. перед началом таргетной терапии 4-й линии сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии сорафенибом: стрелками показаны метастазы в печени (а), единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (б)
Fig. 2. Computed tomography scan of patient B. before the initiation of four-line targeted therapy with sunitinib after disease progression during sorafenib therapy: metastases to the liver (a), sole left kidney, and pancreas (b) are indicated by arrows

режиме, однако выявленные очаги не были расценены как истинное прогрессирование заболевания в связи с отсутствием данных предыдущих исследований при прогрессировании на фоне сорафениба. Пациентка продолжала принимать сунитиниб с положительной динамикой и стабилизацией опухолевого процесса согласно критериям RECIST v 1.1. В мае 2016 г. в связи с жалобами на головные боли больной была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по данным которой выявлено метастатическое поражение левой затылочной доли головного мозга, по поводу чего в июне 2016 г. выполнено удаление метастаза головного мозга.

Терапию сунитинибом возобновили в связи с продолжающимся уменьшением очагов в легких и печени. В сентябре 2016 г. при контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга диагностировали новый очаг в головном мозге, в связи с чем пациентке выполнили стереотаксическую лучевую терапию в октябре 2016 г. В итоге с августа 2015 г. по декабрь 2016 г. в течение 16 мес больная получала терапию сунитинибом со смешанным ответом и удовлетворительной переносимостью. Зарегистрировали небольшое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени, артериальная гипертензия II степени, анемия I степени, появился стоматит I степени.

В связи с прогрессированием заболевания, проявившимся в виде нового метастаза в головном мозге и стабилизации остальных очагов в легких и печени, с декабря 2016 г. пациентка получала иммуноонкологическую терапию ниволумабом в стандартном режиме: доза 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. В январе 2017 г. по поводу метастаза в головном мозге пациентке выполнили стереотаксическую лучевую терапию. На фоне применения ниволумаба у больной была хорошая переносимость лечения, все отмеченные ранее нежелательные явления от использования таргетных препаратов разрешились, единственным побочным эффектом терапии ниволумабом, зарегистрированным в процессе терапии, стал гипотиреоз, по поводу чего пациентка была проконсультирована эндокринологом и ей была назначена заместительная гормональная терапия L-тироксинном.

По данным планового обследования, в июне 2017 г. выявлены прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появление новых очагов в печени и легких с болевым синдромом в области печени, в связи с чем пациентке назначили комбинацию таргетных препаратов леватиниба в дозе 18 мг/сут и эверолимуса в дозе 5 мг/сут, которую пациентка получала с хорошим эффектом до марта 2018 г. со стабилизацией процесса согласно критериям RECIST v1.1. Динамика очагов на фоне лечения составила –20 % по сравнению с исходным размером суммы таргетных очагов (рис. 3). Однако на рис. 3 заметно, что изменился не только размер измеряемых очагов в печени, но и их консистенция — появились участки некроза в центре почти всех очагов в печени и легких. Больная отметила улучшение соматического состояния с исчезновением болей в печени уже через 2 нед. Пациентке отменили опиоидные анальгетики. В марте 2018 г. больная стала отмечать эпизоды гипертермии до 39 °C, по поводу чего была комплексно обследована. Диагностирован гнойный плеврит, по поводу чего пациентка была госпитализирована в торакальное отделение городской больницы, где ей проводили антибактериальную консервативную терапию, без эффекта. В марте 2018 г. пациентка умерла, предположи-



Рис. 3. Компьютерная томография больной Б. после прогрессирования на фоне лечения сорафенибом в 3-й линии (а) и на фоне таргетной терапии леватинибом в комбинации с эверолимусом (б) в 6-й линии лекарственной терапии

Fig. 3. Computed tomography scan of patient B. after disease progression during third-line therapy with sorafenib (a) and during sixth-line targeted therapy with lenvatinib combined with everolimus (б)

тельно, на фоне сепсиса и декомпенсации сердечной недостаточности.

Таким образом, комбинация леватиниба с эверолимусом в качестве 5-й линии таргетной терапии или 6-й линии лекарственной терапии мПКР дала нашей пациентке 9 мес ВБП с удовлетворительным качеством жизни. Из нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечены слабость II степени, диарея II степени, артериальная гипертензия II степени и снижение массы тела I степени, по поводу чего больная получала корректирующую терапию с положительным эффектом. В связи со снижением массы тела и диареей пациентке снизили дозу леватиниба с 18 до 10 мг/сут, что привело к разрешению диареи и улучшению качества жизни. Таким образом, больная получила 6 линий

лекарственной терапии с хорошим эффектом на протяжении 89 мес после установления диагноза мПКР, а ОВ после установления диагноза местно-распространенного рака почки составила 144 мес.

В клинической практике у больных мПКР, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия ленва-

тинибом с эверолимусом оказывает значимый объективный противоопухолевый ответ, при этом удовлетворительно переносится. Необходимо дальнейшее изучение комбинации в клинической практике для улучшения контроля нежелательных явлений и адекватной интерпретации изменений радиологической картины опухолевых очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
3. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. Available at: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
4. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer. V.4.2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf April 23, 2018.
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5): 58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
6. Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 2017 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/87>. [Clinical guidelines for the treatment of cancer of the renal parenchyma in adults, Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/87>. (In Russ.)].
7. 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.
8. 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.
9. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
10. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381.
12. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final results of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553.
13. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomized, double-blind, phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547.
14. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
15. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2008;19(8): 1369–70.
16. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лenvима. РУ № ЛП 003398. Дата регистрации 29.12.2015 (с изменениями от 06.12.2016). [Medication package insert for Lenvima. RU No. LP 003398. Registration date 29.12.2015 (amended 06.12.2016). (In Russ.)].
21. 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.
22. 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.
23. Grande E., Martínez-Sáez O., Gajate-Borau P., Alonso-Gordoa T. Translating new data to the daily practice in second line treatment of renal cell carcinoma: The role of tumor growth rate. *World J Clin Oncol* 2017;8(2):100–5. DOI: 10.5306/wjco.v8.i2.100. PMID: 28439491.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Г.П. Колесников: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Мухомедьярова, А.С. Калпинский: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Е.И. Коноплева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
G.P. Kolesnikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Mukhomed'yarova, A.S. Kalpinskiy: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
E.I. Konopleva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
А.С. Калпинский/A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 18.07.2018. **Принята к публикации:** 19.09.2018.

Article received: 18.07.2018. **Accepted for publication:** 19.09.2018.

Особенности гипоксиязависимого механизма регуляции неоангиогенеза и апоптоза у больных локализованным раком предстательной железы и с ранним рецидивированием

О.И. Кит¹, Ф.С. Бова², А.Ю. Максимов¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

²Центр урологии, нефрологии и гемодиализа ГБУ Ростовской области «Областная больница № 2»;
Россия, 344029 Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33

Контакты: Филипп Сергеевич Бова alald@inbox.ru

Цель исследования — изучение экспрессии генов, ответственных за гипоксиязависимый контроль транскрипции, неоангиогенез, а также апоптоз в опухолевой ткани предстательной железы, у больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) с биохимическими рецидивами (БР) и без рецидивов после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. В основную группу были включены 56 пациентов с локализованным РПЖ, у которых в течение 2 лет после РПЭ выявлен БР. Группу сравнения составили 60 больных локализованным РПЖ, у которых рецидив не наблюдался. В контрольную группу были объединены 55 пациентов, у которых операционные биоптаты предстательной железы взяты в пределах здоровых тканей при удалении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Определение уровня экспрессии генов BAX, BCL2, VEGFA, HIF1α в ткани опухоли проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных локализованным РПЖ после РПЭ развитие БР ассоциировано с повышением экспрессии генов BCL2, VEGFA и HIF1α и снижением экспрессии гена BAX. У больных локализованным РПЖ и с ранним рецидивированием в ткани опухоли, вероятно, через гипоксиязависимый фактор, усиливающий транскрипционные процессы в опухолевых клетках, активируется неоангиогенез, сопряженный с угнетением апоптоза опухолевых клеток за счет усиления экспрессии антиапоптотического гена BCL2.

Заключение. Определение экспрессии генов BAX, BCL2, VEGFA и HIF1α в ткани опухоли при локализованном РПЖ позволяет дополнительно оценить риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, гипоксиязависимый фактор, ангиогенез, апоптоз, экспрессия генов

Для цитирования: Кит О.И., Бова Ф.С., Максимов А.Ю. Особенности гипоксиязависимого механизма регуляции неоангиогенеза и апоптоза у больных локализованным раком предстательной железы и с ранним рецидивированием. Онкоурология 2018;14(3):37–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-37-42

Hypoxia-dependant mechanisms of regulating neoangiogenesis and apoptosis in patients with early recurrent localized prostate cancer

O.I. Kit¹, F.S. Bova², A.Yu. Maksimov¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Rostov Center of Urology, Nephrology, and Hemodialysis, Regional Hospital No. 2;

33 1st Konnoy Armii St., Rostov-on-Don 344029, Russia

Objective. Examination of the expression of genes responsible for hypoxia-dependent control of transcription, neoangiogenesis, and apoptosis in tumor tissue of the prostate, in patients with localized prostate cancer (PC) with biochemical recurrence (BR) and without recurrences after radical prostatectomy (RPE).

Materials and methods. The main group included 56 patients with localized PC who had been diagnosed with BR within two years after RP. 60 patients with localized PC who did not relapse had a comparative group. 55 patients in whom operative biopsy specimens of the prostate gland were taken within healthy tissues with the removal of benign prostatic hyperplasia were combined into a control group. Determination of the expression level of the BAX, BCL2, VEGFA and HIF1α genes in tumor tissue was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. In patients with localized PC after RPE, development of BR is associated with an increase in the expression of BCL2, VEGFA and HIF1α genes and a decrease in the expression of the BAX gene. In patients with localized PC and early recurrence of tumor tissue through a hypoxia-dependent factor that enhances transcritical processes in tumor cells, neoangiogenesis is activated, which is associated with inhibition of apoptosis of tumor cells by enhancing the expression of the antiapoptotic gene BCL2.

Conclusion. Determination of the expression of BAX, BCL2, VEGFA and HIF1α genes in tumor tissue with localized PC allows further assessment of the risk of disease progression after surgical treatment.

Key words: prostate cancer, biochemical relapse, hypoxia-dependent factor, angiogenesis, apoptosis, gene expression

For citation: Kit O.I., Bova F.S., Maksimov A.Yu. Hypoxia-dependant mechanisms of regulating neoangiogenesis and apoptosis in patients with early recurrent localized prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):37–42.

Введение

Для формирования заключения о прогрессивном либо индолентном течении рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время используют динамичное определение простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [1]. Разработаны четкие критерии диагностики биохимического рецидива (БР) заболевания по результатам лабораторного мониторинга. Однако ключевой проблемой в онкоурологии, требующей внимания, остается разработка точного и минимально инвазивного прогностического теста в отношении выделения пациентов в начале наблюдения и лечения с высоким риском к раннему рецидивированию онкологического заболевания [2]. РПЖ имеет сложный патогенез, опирающийся на комплекс гормональных, генетических, молекулярных и гистологических изменений [3]. Одни факторы способствуют развитию онкологического процесса, другие, в большей мере, отвечают за дальнейшее распространение раковых клеток в организме либо за рецидив заболевания [4].

Изучение экспрессии генов в опухолевой ткани предстательной железы (ПЖ) способствует выявлению генетических сигнатур, использующихся для формирования заключения о течении заболевания (латентное или агрессивное), его прогрессировании, метастатическом потенциале опухоли наряду с важными клиническими характеристиками болезни [5, 6]. G. Novelli и соавт. при разработке специального гибридного микрочипа предложили использовать мониторинг экспрессии 190 генов в андрогензависимых и андрогеннезависимых клетках ПЖ [7]. Авторы показали высокую значимость предложенного метода для решения вопроса о прогнозе развития РПЖ. В другом исследовании выявлено, что группы больных РПЖ с разными сроками выживаемости (<300 дней и >900 дней) различались по выраженности экспрессии генов в мононуклеарной фракции венозной крови с диагностической эффективностью 92 % [8].

Как известно, апоптоз относится к ключевым процессам, способствующим местному ограничению опухоли, а неоангиогенез ввиду усиления кровоснабжения за счет новообразования сосудов и повышения их проницаемости обеспечивает ее дальнейший рост и прогрессирование [9]. Гипоксиязависимые пути контроля транскрипции в опухолевой клетке, а также апоптоза, неоангиогенеза в ткани могут влиять на рост и распространение опухоли у больных РПЖ. Гипоксия

оказалась самым мощным VEGF-индуцирующим стимулом для всех типов клеток. Гипоксияиндуцибельный фактор 1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF1 α) участвует в активируемых в условиях гипоксии транскрипционных механизмах, влияющих на интенсивность пролиферации раковых клеток, повышенную экспрессию протеина VEGF в опухоли [10]. Сопоставление выраженности экспрессии генов *HIF1 α* , *VEGFA*, *BAX* и *BCL2* в операционных биоптатах опухолевой ткани ПЖ с последующим течением болезни способно расширить информацию о предикторных возможностях методов генетического анализа для прогноза заболевания. Изучение экспрессии гена *HIF1 α* , определяющего синтез и функции одноименного протеина, регулирующего после транслокации из цитоплазмы в ядро интенсивность транскрипционных процессов, синтез ростового фактора для сосудов *VEGFA*, может расширить спектр механизмов, модулирующих воздействие на течение онкологического заболевания.

Цель исследования — изучение экспрессии генов, ответственных за гипоксиязависимый контроль транскрипции, неоангиогенез, а также апоптоз в опухолевой ткани ПЖ, у больных локализованным РПЖ с БР и без рецидивов после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении онкоурологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института, Центре урологии, нефрологии и гемодиализа Областной больницы № 2 в период с 2015 по 2018 г. Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

Всем пациентам в сыворотке крови исходно и каждые 3 мес после РПЭ определяли содержание ПСА путем иммуноферментного анализа на фотометре Multiscan-P2 (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия). Основанием для заключения о наличии БР было превышение концентрации ПСА в крови >0,2 нг/мл в 3 последовательных измерениях, проведенных с интервалом 2 нед и более.

В основную группу были включены 56 пациентов с локализованным РПЖ, у которых в течение 2 лет после РПЭ выявлен БР. Группу сравнения составили 60 больных локализованным РПЖ, у которых рецидив не наблюдался. В контрольную группу были

объединены 55 пациентов, у которых операционные биоптаты ПЖ взяты в пределах здоровых тканей при удалении доброкачественной гиперплазии ПЖ.

Возраст больных находился в пределах от 57 до 74 лет, составив в среднем в основной группе $66,7 \pm 2,1$ года, в группе сравнения $62,4 \pm 2,5$ года, в контрольной группе $63,1 \pm 2,4$ года. Распределение больных основной группы в зависимости от клинической стадии РПЖ было следующим: cT1c – 5,3 % ($n = 3$), cT2a – 8,9 % ($n = 5$), cT2b – 37,5 % ($n = 21$), cT2c – 48,2 % ($n = 27$). Высокая степень гистопатологической дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 6) встречалась у 6 (10,7 %) больных основной группы, умеренная (индекс Глисона 7) – у 45 (80,4 %) и низкая (индекс Глисона 8–10) – у 5 (8,9 %).

В группе сравнения распределение стадий РПЖ было следующим: cT1c – 5 % ($n = 3$), cT2a – 5 % ($n = 3$), cT2b – 35 % ($n = 21$), cT2c – 55 % ($n = 33$). Высокая степень гистопатологической дифференцировки (индекс Глисона ≤ 6) встречалась у 8 (7,1 %) больных, умеренная (индекс Глисона 7) – у 48 (91,6 %) и низкая (индекс Глисона 8–10) – у 4 (1,3 %).

При микроскопическом исследовании фиксированных образцов ткани кусочков ПЖ, взятых при операции, отмечали гистологический тип опухоли, степень гистопатологической дифференцировки. У всех больных основной группы и группы сравнения гистологический тип опухоли ПЖ был представлен аденокарциномой.

В зависимости от риска развития рецидива РПЖ все 116 пациентов основной группы и группы сравнения после операции были разделены на 4 подгруппы: очень низкого ($n = 4$), низкого ($n = 10$), промежуточного ($n = 93$) и высокого риска ($n = 9$) согласно общепринятой классификации A.V. D'Amico и соавт. [11].

Операционные биоптаты ПЖ для генетического анализа замораживали в жидком азоте (температура -80°C) и в течение 1 ч доставляли в лабораторию. Из полученных образцов ткани ПЖ готовили препараты толщиной 8 мкм, и ввиду существования гетерогенности опухоли (мультифокальность, внутриочаговая и межочаговая гетерогенность) патологоанатом после окраски гематоксилином контролировал, соответствует ли фрагмент опухоли наибольшему индексу Глисона.

Фрагменты ткани помещали в пробирку с 350 мкл буфера набора для лизиса клеток и связывания общей РНК RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия), включая 1 % β -меркаптоэтанол. Экстракцию, выделение и элюирование общей РНК проводили согласно инструкции фирмы-производителя. Концентрацию полученной РНК измеряли с помощью набора Quant-iTTM RNA Assay Kit (Invitrogen, США) на флуориметре QubitTM (Invitrogen, США).

Для получения комплементарной ДНК (кДНК) 1 мкг РНК подвергали обратной транскрипции

с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией и набора реагентов с обратной транскриптазой Omniscript Reverse Transcriptase Kit (Qiagen, Германия) и использованием 10 μM р (dN) 8 рандомных гексамерных праймеров (TIB MOLBIOL, Германия). Перед транскрипцией РНК денатурировали в течение 5 мин при температуре 65°C с последующим охлаждением на льду. Обратная транскриптаза Omniscript была инактивирована при нагреве реакционной смеси в течение 5 мин при температуре 93°C . До анализа ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) кДНК хранили при температуре -20°C . Перед использованием в качестве ПЦР-матрицы кДНК разводили в соотношении 1:5.

При проведении ПЦР-РВ для анализа экспрессии генов *BAX*, *BCL2*, *VEGFA* и *HIF1 α* использовали систему ABI Prism (Applied Biosystems, США), включающую готовые праймеры и зонды TaqMan. Зонды TaqMan были мечеными флуоресцентным красителем FAM 5'-(6-карбоксифлуоресцеин) с гасителем красителя TAMRA (6-карбокситетраметилродамин) на тимидиновой основе вблизи 3'-конца. Реакционная смесь содержала: ПЦР-буфер (200 мМ Трис-НСl (рН 8,4), 500 мМ KCl), 4,5 мМ MgCl₂, 1 мМ dNTP, 0,5 U платиновой Taq ДНК-полимеразы (Invitrogen, Германия), 0,2 мкМ каждого праймера, 120 нМ специфического зонда TaqMan и 1 мкМ 6-карбокси-Х-родамина (Molecular Probes, Нидерланды). В качестве матрицы для ПЦР использовали 2 мкл предварительно разбавленной кДНК в конечном объеме 25 мкл. Условия цикла были следующими: первичная денатурация 94°C – 3 мин; 45 циклов: 94°C – 20 с; отжиг и элонгация праймера при температуре, специфичной для каждого гена, – 30 с. При определении экспрессии каждого гена ПЦР-РВ проводили трехкратно.

В качестве референсного использовали ген *HPRT1* (Hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1) (NM_000194, GenBank). Для него применяли готовые праймеры фирмы Roche Applied Science (Германия) системы LightCycler-h-HPRT 1811.97 (Housekeeping Gene Set).

Для проведения ПЦР-РВ использовали термоциклер Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США), специализированное программное обеспечение Bio-Rad CFX Manager v.2.1. Количественную оценку экспрессии генов рассчитывали по методу $2^{-\Delta\text{Ct}}$ [12] как разность значений пороговых циклов реакции (Ct) для исследуемого и референсного генов. Относительный уровень экспрессии определяли как отношение медиан рассчитываемых показателей для каждого гена в основной группе и группе сравнения при РПЖ к аналогичному показателю в контрольной группе, а также между основной группой и группой сравнения (кратность увеличения или уменьшения экспрессии гена одной группы по отношению к другой).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). В работе использовали метод описательной статистики, корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

В исследовании была изучена экспрессия 4 генов. Ген *VEGFA* кодирует синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) типа A, ген *HIF1α* – α-субъединицы протеина гипоксияиндуцибельного фактора 1. Антиапоптозный ген *BCL2* контролирует синтез BCL2-протеина (B-cell lymphoma 2), проапоптозный ген *BAX* отвечает за синтез ассоциированного с BCL2 белка X.

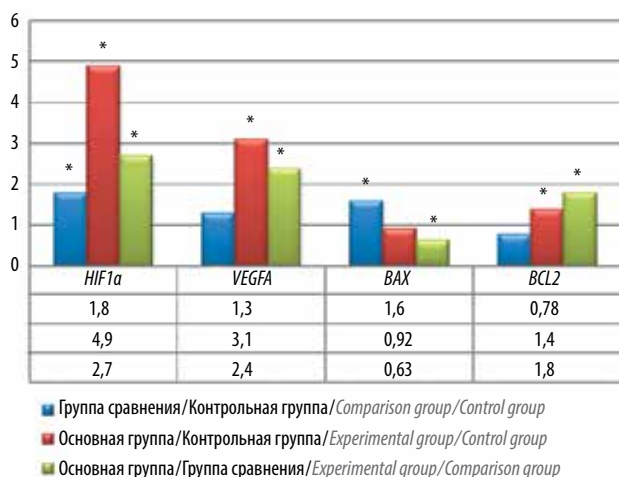
В основной группе по сравнению с контрольной обнаружено выраженное ($>1,5$) и статистически значимое повышение экспрессии гена *HIF1α* в 4,9 раза ($p < 0,001$) и гена *VEGFA* в 3,1 раза ($p < 0,001$) (см. рисунок). В группе сравнения по отношению к контрольной группе экспрессия гена *HIF1α* была выше в меньшей мере (в 1,8 раза; $p < 0,05$), а для гена *VEGFA*, контролирующего неоангиогенез, отмечалась лишь недостоверная тенденция к повышению ($p = 0,17$). При сравнительном анализе уровней экспрессии генов в опухолевых образцах ткани в основной группе по сравнению с группой сравнения установлено повышение ($p < 0,05$) относительного показателя как для гена *HIF1α* (в 2,7 раза), так и для гена *VEGFA* (в 2,4 раза).

Следовательно, у пациентов с локализованным РПЖ при раннем рецидивировании исходно в опухолевых образцах ткани установлен более высокий

уровень экспрессии генов *HIF1α* и *VEGFA*. *VEGFA* имеет ведущее значение для активации неоангиогенеза и роста опухолей при РПЖ в условиях гипоксии тканей [13]. Одним из основных доказательств данного факта может служить работа К. Eisermann и соавт. [14], в которой сделано заключение о том, что VEGF-зависимый ангиогенез при РПЖ активируется снижением кислорода в ткани и повышением чувствительности рецепторов к андрогенам. Классическая модель регуляции ангиогенеза в РПЖ также, как в любой другой опухоли, предполагает существование паракринной системы, в которой VEGF вырабатывается опухолевыми клетками, а рецепторы к фактору расположены на эндотелиоцитах сосудов. Причем выраженность экспрессии белка VEGF коррелирует с экспрессией антигена Ki-67 и индексом пролиферации опухолевых клеток [15], т. е. VEGF кроме основной функции регуляции неоангиогенеза при РПЖ выступает как аутокринный и паракринный регулятор пролиферации опухолевых клеток аденокарциномы. Продукция белка VEGF раковыми клетками при РПЖ индуцируется различными внешними и внутренними факторами, среди которых гипоксия является ведущей [16, 17]. Об одностороннем усилении экспрессии *HIF1* и *VEGF* в клетках РПЖ свидетельствовало наличие тесной и прямой корреляционной связи: коэффициент корреляции уровней экспрессии *HIF1* и *VEGF* 0,64 ($p < 0,001$). Следовательно, ангиогенез в опухолевой ткани ПЖ косвенно активируется в том числе вследствие усиления экспрессии гена *HIF1α*, отвечающего за синтез гипоксияиндуцибельного фактора транскрипции.

В основной группе по сравнению с контрольной имело место повышение экспрессии антиапоптотического гена *BCL2* в опухолевой ткани в 1,4 раза ($p < 0,05$) (см. рисунок). При сравнительном анализе экспрессии гена *BCL2* в основной группе по сравнению с группой сравнения установлены повышение относительного показателя в 1,8 раза ($p < 0,05$) и снижение аналогичной величины для проапоптотического гена *BAX* на 37 % ($p < 0,05$). В группе сравнения по отношению к контрольной группе экспрессия гена *BAX* была выше в 1,6 раза ($p < 0,05$), а для антиапоптотического гена *BCL2* отмечалась недостоверная тенденция к снижению ($p = 0,09$). Таким образом, у пациентов с локализованным РПЖ при отсутствии БР после РПЭ повышение экспрессии гена *BAX* способствовало активации процессов апоптоза. У пациентов с локализованным РПЖ при последующем рецидивировании в опухолевых образцах наблюдалось угнетение апоптоза за счет повышения экспрессии гена *BCL2*.

Активацию антиапоптозного механизма в опухолевой ткани у больных основной группы можно объяснить тем, что усиленная экспрессия белка VEGF не только стимулирует пролиферацию опухолевых



Изменение уровней экспрессии генов *HIF1α*, *VEGFA*, *BAX* и *BCL2* в ткани предстательной железы в основной группе и группе сравнения к соответствующим показателям контрольной группы и между собой (кратность увеличения или уменьшения экспрессии гена по отношению к аналогичному показателю контроля). *Достоверные различия между группами при $p < 0,05$

Changes in the expression of *HIF1α*, *VEGFA*, *BAX*, and *BCL2* in prostate tissue in the experimental and comparison groups (fold changes compared to the control group). *Significant differences between the groups at $p < 0,05$

клеток, но и подавляет апоптоз, индуцируя экспрессию *BCL2* [18]. В нашей работе установлена статистически значимая корреляция с уровнем экспрессии генов *VEGF* и *BCL2* (коэффициент корреляции 0,57; $p < 0,001$). В то же время существуют работы, указывающие, что *BCL2* усиливает стимулирующее действие гипоксии на синтез *VEGF* в клетках аденокарциномы ПЖ [19]. В опытах *in vivo* *BCL2*-трансфицированные клетки образовывали опухоли с большей степенью васкуляризации и большей экспрессией *VEGF*, чем исходные клетки [20]. В работе была установлена прямая статистически значимая корреляционная связь с экспрессией генов *BCL2* и *HIF1α* (коэффициент корреляции 0,52; $p < 0,01$). Таким образом, *VEGF*, способствующий выживаемости эндотелиальных клеток, являлся косвенным антиапоптотическим фактором для опухолевых клеток. В свою очередь, усиленная экспрессия *BCL2* способствовала усилению интеграции между транскрипционным фактором, активиру-

емым при гипоксии, и фактором роста сосудов. У больных локализованным РПЖ и с ранним рецидивированием в ткани опухоли, вероятно, через гипоксиязависимый фактор, усиливающий транскрипционные процессы в опухолевых клетках, активируется неоангиогенез, сопряженный с угнетением апоптоза опухолевых клеток за счет усиления экспрессии антиапоптотического гена *BCL2*.

Заключение

У больных локализованным РПЖ после РПЭ развитие БР ассоциировано с повышением экспрессии генов *HIF1α*, *VEGFA* и *BCL2* и снижением экспрессии гена *BAX*.

Определение экспрессии генов *HIF1α*, *VEGFA*, *BAX* и *BCL2* в ткани опухоли при локализованном РПЖ позволяет дополнительно оценить риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. *Онкология* 2018;(1):55–67. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. Clinical significance of PSA-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Onkologiya = Oncology* 2018;(1):55–67. (In Russ.)].
2. Гулиев Ф.А. Прединдикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы. *Казанский медицинский журнал* 2017;98(6):890–4. [Guliev F.A. Predictors of biochemical progression of prostate cancer. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2017;98(6):890–4. (In Russ.)].
3. Coleman W.B. Molecular pathogenesis of prostate cancer. In: *Molecular Pathology*. 2nd Edn. The molecular basis of human disease. Eds.: W.B. Coleman, G. Tsongalis Elsevier Inc., 2018. Pp. 555–568. DOI: 10.1016/B978-0-12-802761-5.00025-0.
4. Bethel C.R., De Marzo A.M., Nelson W.G. Molecular pathogenesis of prostate cancer: somatic, epigenetic, and genetic alterations. In: *Molecular pathology. The molecular basis of human disease*. Eds. W.B. Coleman, G. Tsongalis. Elsevier Inc., 2009. Pp. 489–500. DOI: 10.1016/B978-0-12-374419-7.00024-X.
5. Коган М.И., Чибичян М.Б., Водолажский Д.И. Изменение экспрессии генетических локусов в мононуклеарной фракции периферической крови больных раком предстательной железы. *Клиническая онкология* 2012;(5):59–60. [Kogan M.I., Chibichjan M.B., Vodolazhskiy D.I. Change in the expression of genetic loci in the mononuclear fraction of peripheral blood of patients with prostate cancer. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2012;(5):59–60. (In Russ.)].
6. Толкач Ю.В., Рева С.А., Носов А.К. и др. Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология* 2015;(2):99–106. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-99-106. [Tolkach Yu.V., Reva S.A., Nosov A.K. et al. Clinical significance of genetic characterization of prostate cancer: a review of literature. *Onkourologiya = Oncourology* 2015;(2):99–106. (In Russ.)].
7. Novelli G., Ciccacci C., Borgiani P. et al. Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2008;5(2):149–54. PMID: 22460999.
8. Komatsu N., Matsueda S., Tashiro K. et al. Gene expression profiles in peripheral blood As a biomarker in cancer patients receiving Peptide vaccination. *Cancer* 2012;118(12):3208–21. DOI: 10.1002/cncr.26636. PMID: 22071976.
9. Горюловский Л.М., Зингеренко М.Б. Роль апоптоза в патогенезе рака предстательной железы. *Клиническая геронтология* 2007;(11):34–7. [Gorilovskiy L.M., Zingerenko M.B. The role of apoptosis in the pathogenesis of prostate cancer. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2007;(11):34–7. (In Russ.)].
10. Tong D., Liu Q., Liu G. et al. The HIF/PHF8/AR axis promotes prostate cancer progression. *Oncogenesis* 2016;5(12):e283. DOI: 10.1038/ONCSIS.2016.74. PMID: 27991916.
11. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology* 1997;49(3A Suppl):23–30. PMID: 9123732.
12. Livak K., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods* 2001;25(4):402–8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262. PMID: 11846609.
13. Черняев В.А. VEGF и рак предстательной железы. *ПМЖ. Онкология* 2012;(1):17–9. [Chernyaev V.A. VEGF and prostate cancer. *RMZh. Onkologiya = RMJ. Oncology* 2012;(1):17–9. (In Russ.)].
14. Eisermann K., Fraizer G. The androgen receptor and VEGF: mechanisms of androgen-regulated angiogenesis in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2017;9(4):E32. DOI: 10.3390/cancers9040032. PMID: 28394264.
15. Ma T., Yang S., Jing H. et al. Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1α and VEGF. *NMR in Biomedicine* 2018;31(3). DOI: 10.1002/nbm.3884. PMID: 29315957.
16. Ranasinghe W.K., Sengupta S., Williams S. et al. The effects of nonspecific HIF1α inhibitors on development of castrate resistance and metastases in prostate cancer. *Cancer Med* 2014;3(2):245–51.

- DOI: 10.1002/cam4.189.
PMID: 24464861.
17. Stewart G.D., Ross J.A., McLaren D.B. et al. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU Int* 2010;105(1):8–13.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08921.x.
PMID: 19889065.
 18. Sakai Y., Goodison S., Cao W. et al. VEGF induces expression of Bcl-2 and multiple signaling factors in microvascular endothelial cells in a prostate cancer model. *World J Urol* 2009;27(5):659–66. DOI: 10.1007/s00345-009-0422-0. PMID: 19495772.
 19. Anvari K., Toussi M.S., Kalantari M. et al. Expression of Bcl-2 and Bax in advanced or metastatic prostate carcinoma. *Urol J* 2012;9(1):381–8. PMID: 22395836.
 20. Renner W., Langsenlehner U., Krenn-Pilko S. et al. BCL2 genotypes and prostate cancer survival. *Strahlenther Onkol* 2017;193(6):466–71.
DOI: 10.1007/s00066-017-1126-9.
PMID: 28396899.

Вклад авторов

О.И. Кит: разработка дизайна исследования;

Ф.С. Бова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.Ю. Максимов: статистический анализ полученных данных, корректировка текста рукописи.

Authors' contributions

O.I. Kit: developing the research design;

F.S. Bova: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.Yu. Maksimov: statistical analysis of the obtained data, correction of the text of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.И. Кит/O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Ф.С. Бова/F.S. Bova: <https://orcid.org/0000-0003-2782-3288>

А.Ю. Максимов/A.Yu. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

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: 17.04.2018. Принята к публикации: 02.07.2018.

Article received: 17.04.2018. Accepted for publication: 02.07.2018.

Послеоперационные осложнения малоинвазивных методов лечения рака предстательной железы

Д.В. Еникеев¹, Л.М. Рапопорт¹, А.В. Амосов¹, М.Э. Еникеев¹, Д.В. Чиненов¹, О.В. Снурницына¹,
А.Н. Герасимов², З.К. Джалаев¹, М.Я. Гаас¹, Е.А. Лаухтина¹, М.С. Тараткин¹

¹Институт урологии 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;

²кафедра медицинской информатики и статистики ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Марк Сергеевич Тараткин marktaratkin@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди мужчин. Ради-
кальная простатэктомия (открытая, лапароскопическая, роботическая) считается основным хирургическим методом лечения
РПЖ. Однако в последние годы все большую популярность набирают малоинвазивные методы лечения РПЖ, которые не отста-
ют по эффективности от радикальной операции (по данным последних исследований). К наиболее изученным малоинвазивным
технологиям относятся криоабляция, HIFU-терапия (High Intensity Focused Ultrasound) и брахитерапия.

Несмотря на минимизацию повреждения соседних структур, малоинвазивные методы лечения РПЖ, как и любые другие хирур-
гические вмешательства, могут приводить к развитию ряда осложнений. Для каждого из методов существуют определенные
ограничения, а также наиболее характерные и вероятные осложнения. Благодаря существованию на сегодняшний день целого
ряда малоинвазивных методов лечения РПЖ возможен индивидуальный подход к конкретному пациенту, что позволяет избежать
нежелательных осложнений и использовать сильные стороны каждого из методов. В настоящей работе рассмотрены наиболее
частые и тяжелые осложнения, возникающие после малоинвазивного лечения РПЖ, а также методы их профилактики и лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, криоабляция, брахитерапия, HIFU-терапия, осложнение, абляция, малоинвазив-
ная терапия

Для цитирования: Еникеев Д.В., Рапопорт Л.М., Амосов А.В. и др. Послеоперационные осложнения малоинвазивных методов
лечения рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):43–50.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-43-50

Postoperative complications of minimally invasive therapies for prostate cancer

D.V. Enikeev¹, L.M. Rapoport¹, A.V. Amosov¹, M.E. Enikeev¹, D.V. Chinenov¹, O.V. Snurnitsyna¹,
A.N. Gerasimov², Z.K. Dzhalalov¹, M.Ya. Gaas¹, E.A. Laukhina¹, M.S. Taratkin¹

¹Institute for 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;

²Department of Medical Informatics and Statistics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Prostate cancer is the most common cancer among men. Radical prostatectomy (open, laparoscopic, or robotic) remains the main method
of surgical treatment for prostate cancer. However, minimally invasive therapies for prostate cancer are becoming increasingly popular in
recent years, because they have similar efficacy as open surgery. The most studied minimally invasive therapies are cryoablation, high inten-
sity focused ultrasound (HIFU), and brachytherapy.

Despite the minimization of damage to neighboring structures, minimally invasive procedures can cause a number of complications, like any
other surgical interventions. Each method has specific limitations and the most typical complications. Since multiple minimally invasive
methods are currently available, we can ensure an individual approach to each particular patient, thus using the advantages of the methods
and avoiding possible complications. This article covers the most frequent and severe complications of minimally invasive therapies for pros-
tate cancer, as well as the methods of their prevention and treatment.

Key words: prostate cancer, cryoablation, brachytherapy, HIFU therapy, complication, ablation, minimally invasive therapy

For citation: Enikeev D.V., Rapoport L.M., Amosov A.V. et al. Postoperative complications of minimally invasive therapies for prostate can-
cer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):43–50.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное онкологическое заболевание среди мужчин [1, 2]. По данным исследований, распространенность этого заболевания у мужчин в возрасте до 30 лет составляет около 5 %, однако у мужчин старше 80 лет она может достигать 60 % [3]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) широко применяется для терапии РПЖ и является основным хирургическим методом лечения [4]. Существует несколько методов проведения данной операции: открытый, лапароскопический и робот-ассистированный. Результаты последних работ, посвященных разным подходам к проведению РПЭ, показали, что онкологическая эффективность всех 3 операций примерно одинакова [5] и достаточно высока — РПЭ достигла пика эффективности [6].

В последние годы набирают популярность малоинвазивные методы лечения РПЖ, которые, по данным последних исследований, не отстают по эффективности от РПЭ. Суть малоинвазивных методов состоит в использовании различных видов энергии для воздействия как на весь объем предстательной железы (ПЖ), так и на отдельные ее области (фокальная терапия) в целях разрушения опухолевой ткани [7]. К наиболее изученным малоинвазивным технологиям относятся криоабляция, HIFU-терапия (High Intensity Focused Ultrasound, терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком) и брахитерапия. Несмотря на их активное распространение, они все еще остаются малоизвестными методами лечения РПЖ, и большинство урологов не знают, к каким возможным осложнениям может привести проведение той или иной операции.

Имея опыт выполнения всех современных малоинвазивных методов лечения РПЖ, мы проанализируем их особенности, наиболее частые осложнения, развившиеся в результате этих операций, и способы их профилактики и лечения.

Криоабляция

Во время криотерапии происходит замораживание раковых клеток, их последующий некроз и лизис (во время данной процедуры в опухолевой ткани достигаются экстремально низкие температуры (-40°C), что ведет к разрушению злокачественных клеток). В основе криоабляции лежит эффект Джоуля—Томпсона: изменение температуры аргона под действием перепада давления при медленном протекании аргона через дроссель.

Дополнительное повреждение клеток может происходить в областях нормальной ткани при температуре -15°C , временное повреждение нейроваскулярных структур возможно при температуре вплоть до $+3^{\circ}\text{C}$. Периферическая температура (на границе ледяного шара) при этом сохраняется на уровне выше

0°C , чего недостаточно для разрушения клеток. Поэтому рекомендовано, чтобы ледяной шар распространялся более чем на 10 мм за пределы опухоли. После замораживания опухоли в нее поэтапно вводят гелий, который восстанавливает температуру ткани [8].

Иглы для криоабляции вводят трансуретрально, что эффективно как при абляции всей ПЖ, так и отдельных ее зон. Визуальный контроль проводимой процедуры чаще всего осуществляют с помощью трансректального ультразвукового (УЗ) датчика, введенного в прямую кишку.

Криотерапия рекомендована пациентам с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) <20 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона ≤ 7 , т. е. с раком низкого и среднего риска [9, 10].

Относительным противопоказанием к выполнению криоабляции является трансуретральная резекция ПЖ, проведенная до криотерапии [10]. Безрецидивная выживаемость после криоабляции составляет 36–92 % в зависимости от группы риска. Наблюдение проводилось за пациентами в период от 1 года до 7 лет после операции [11]. Поскольку безрецидивная выживаемость этого метода достаточно высокая, Американская ассоциация урологов включила данную методику в свои рекомендации по лечению РПЖ.

HIFU-терапия

При HIFU-терапии УЗ-волны достигают опухолевой ткани, способствуя развитию в ней коагуляционного некроза за счет так называемой акустической кавитации — быстрого возникновения большого количества пузырьков газа, повреждающих и нагревающих клетки до температуры $\sim +60^{\circ}\text{C}$. Чаще всего процедуру выполняют под УЗ-контролем, иногда под контролем магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной термометрией, благодаря чему обеспечивается более точный выбор области абляции. При HIFU-терапии возможна абляция опухоли, расположенной в задней части ПЖ, проведение криотерапии при подобном расположении приводило бы к повреждению сосудисто-нервных пучков. Впрочем процедура выполнения HIFU-терапии не может охватить большой объем ПЖ, для максимальной эффективности он не должен превышать 40 см^3 [12]. Сравнительно плохо достижима для HIFU-терапии передняя часть ПЖ: при абляции образований, расположенных в ней, УЗ-волнам необходимо преодолеть большое расстояние для достижения опухоли. В результате в ткани ПЖ развивается отек, способствующий еще большему смещению зоны абляции от зоны действия УЗ-аппарата [13, 14].

По мнению X. Rebillard и соавт. идеальными кандидатами для проведения HIFU в качестве первичной терапии являются пожилые пациенты (старше 70 лет) с клинической стадией РПЖ T1–T2N0M0, суммой

баллов по шкале Глисона ≤ 7 , уровнем ПСА < 15 нг/мл и объемом ПЖ < 40 см³, а также в случаях отказа пациентов от радикальной операции [15]. По данным G. Aus, HIFU-терапия демонстрирует безрецидивную выживаемость в 63–87 % случаях (прогнозируемые данные от 3 до 5 лет) [11].

Брахитерапия

При выполнении брахитерапии происходит введение микроисточников, содержащих радиоактивные изотопы (¹²⁵I и ¹⁰³Pd), в ткань ПЖ под УЗ-контролем. Возможно проведение операции как самостоятельной терапии или в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Кроме того, применяются 2 разных вида брахитерапии: низкодозная (радиоактивные микроисточники устанавливаются в ПЖ перманентно) и высокодозная (радиоактивные микроисточники влияют на ПЖ непродолжительное время, после чего удаляются).

Мощность радиоактивных источников рассчитана таким образом, чтобы минимизировать возможность развития побочных эффектов в прилежащих тканях. Благодаря этому и интраоперационному моделированию зоны облучения возможно добиться разрушения раковых клеток, сохраняя при этом здоровые ткани и жизненно важные структуры, находящиеся вблизи ПЖ [16]. Данный метод применяется для лечения пациентов с РПЖ низкой степени риска [17–19].

Критериями отбора для низкодозной терапии являются клиническая стадия РПЖ T1b–T2aN0M0, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 , уровень ПСА до лечения < 20 нг/мл и объем ПЖ < 50 см³ [20]. По данным K.A. Hinnen и соавт., 10-летняя безрецидивная выживаемость после выполнения брахитерапии составляет 87–96 %, что делает ее одним из наиболее эффективных малоинвазивных методов лечения РПЖ [21].

Возможные осложнения при операциях на предстательной железе

Несмотря на минимизацию повреждения соседних структур, малоинвазивные методы лечения РПЖ, как и любые другие хирургические вмешательства, могут приводить к развитию ряда осложнений. В рамках нашей работы операцией сравнения является РПЭ (основной метод хирургического лечения РПЖ).

Рассмотрим следующие осложнения: недержание мочи, задержка мочеиспускания, стриктура уретры, эректильная дисфункция (ЭД), ректоуретральный свищ.

Недержание мочи. По данным крупнейшего метаанализа, проведенного в 2015 г., вероятность развития стрессового недержания мочи после проведения РПЭ составляет ~66 % [4]. Для сравнения: брахитерапия

показала статистически значимое снижение риска развития недержания мочи до 27 % через 1 год после операции. Данное осложнение отмечается у 10 % пациентов после проведения HIFU-терапии и у 3 % после криоабляции.

Факторами, определяющими вероятность развития недержания мочи в послеоперационном периоде, являются возраст пациента (старше 70 лет) и наличие в анамнезе перенесенной трансуретральной резекции ПЖ. Риск развития этого осложнения выше в тех случаях, когда малоинвазивная операция носит сальважный характер, т. е. выполняется после неэффективности предыдущего метода лечения РПЖ. Вероятность развития недержания мочи увеличивается и при наличии у пациента выраженных симптомов со стороны нижних мочевых путей при IPSS > 20 .

По данным последних рекомендаций Европейской ассоциации урологов, пациентам со стрессовым недержанием мочи рекомендуется применять дулоксетин, ускоряющий восстановление нормального мочеиспускания [22]. Этот препарат относится к группе антидепрессантов. Механизм его действия заключается в увеличении силы сокращения сфинктера и ослаблении мускулатуры мочевого пузыря, что способствует удержанию мочи при внезапном напряжении. Особенно эффективным данный препарат показал себя в комбинации с упражнениями для укрепления мышц тазового дна [23–25]. По результатам метаанализа, проведенного S.E. Campbell и соавт., у группы пациентов, принимавших дулоксетин и выполнявших упражнения для укрепления мышц тазового дна, восстановление функции удержания мочи происходило в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе пациентов без консервативного лечения [26]. В случае ургентного характера недержания мочи рекомендуется назначение антимускариновых препаратов, которые доказали свою эффективность при лечении нестабильности детрузора [27].

Если в течение 3–6 мес эффект от проводимого консервативного лечения не достигается, следует применить инвазивные методы, такие как инъекции объемобразующих веществ в область шейки мочевого пузыря в случае недержания мочи легкой степени. Эффективность данного краткосрочного (до 3 мес) метода лечения остается обсуждаемым вопросом, но в ряде случаев может достигать 46 % [28, 29]. Другой вариант хирургического лечения стрессового недержания мочи — установка слингов, эффективность которых в ряде исследований достигает ~50 % [30, 31]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов наиболее эффективным методом хирургического лечения стрессового недержания мочи у мужчин является имплантация искусственного сфинктера. По данным ряда исследований, его эффективность составляет ~80 % [32, 33].

К сожалению, на сегодняшний день единой тактики ведения пациентов с недержанием мочи не существует, однако стоит отметить, что современные малоинвазивные методы лечения РПЖ позволяют уменьшить в несколько раз риск возникновения данного осложнения по сравнению с РПЭ [34].

Задержка мочеиспускания. Вероятность возникновения у пациентов острой задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде сравнима для всех малоинвазивных методов лечения РПЖ и составляет 1–30 % после выполнения криоабляции и HIFU и 3–20 % после брахитерапии [34]. По мнению некоторых авторов, фокальная терапия РПЖ может снизить процент осложнений [34]. Так, J.F. Ward и соавт. считают, что развитие задержки мочеиспускания после фокальной криотерапии составляет всего 6 % против 30 % после криотерапии всего объема ПЖ [35].

Большой объем ПЖ является наиболее частой причиной развития у пациентов острой задержки мочеиспускания [36–39]. Также к факторам риска относятся высокие предоперационные показатели (IPSS >20), свидетельствующие о наличии у пациента выраженных симптомов со стороны нижних мочевых путей, применение неoadъювантной терапии РПЖ, возраст старше 70 лет, сахарный диабет в анамнезе и низкая максимальная скорость мочеиспускания (<12 мл/с) [40]. Отдельно стоит отметить, что на развитие острой задержки мочеиспускания при проведении брахитерапии значительное влияние оказывают общая доза облучения [37], доза облучения, приходящаяся на уретру [39], количество используемых трансперинеальных игл [36, 39] и их длина [38].

Для купирования острой задержки мочеиспускания в первую очередь необходимо дренировать мочевой пузырь. Возможно проведение катетеризации с помощью как трансуретрального, так и надлобкового доступа, однако стоит отметить, что наиболее часто рекомендуется использовать первый вариант в связи с его большей доступностью и меньшей травматичностью для пациента [41]. Помимо этого пациенту назначают α_1 -адреноблокаторы и нестероидные противовоспалительные препараты. Эффективность данных препаратов доказана в крупном многоцентровом исследовании J.M. Fitzpatrick и соавт.: более чем у половины пациентов острая задержка мочеиспускания купируется через 24–48 ч после начала терапии [42].

Хирургический метод устранения задержки мочеиспускания – трансуретральная резекция ПЖ, но несмотря на высокую эффективность резекции, провести ее после криоабляции и брахитерапии возможно только через 6 мес [43]. Важно отметить, что неоспоримым плюсом HIFU-терапии является возможность выполнения трансуретральной резекции ПЖ перед самой процедурой HIFU.

Стриктура уретры. Существует небольшое количество исследований, описывающих частоту возникновения такого осложнения, как стриктура уретры, в связи с чем его важность остается недооцененной. Это может стать причиной высокой заболеваемости у пациентов, перенесших операцию по поводу РПЖ [44–48].

Согласно данным метаанализа вероятность послеоперационного развития стриктуры уретры у пациентов, перенесших РПЭ, составляет ~8 %. Для HIFU, брахитерапии и криоабляции этот показатель составляет 8, 4 и 1 % соответственно [34]. Стриктура может формироваться в любом отделе мочеиспускательного канала, однако отмечено, что примерно в 90 % случаев ее развитие происходит в бульбарном и мембранозном отделах уретры [49].

Основной метод лечения стриктур уретры – анастомотическая (при протяженности стриктуры <2 см) и заместительная (при более протяженных стриктурах) уретропластика [50]. Эффективность заместительной буккальной уретропластики составляет 81–96 % [51]. Другими методами лечения непротяженных стриктур (<2 см) являются бужирование и оптическая уретротомия, однако по сравнению с уретропластикой эти методы показывают не такую высокую эффективность (достигающую всего 40–60 %) [52].

Эректильная дисфункция. Результаты исследований показывают, что у 25–75 % пациентов после перенесенной РПЭ развивается ЭД [53, 54]. После проведения брахитерапии ЭД развивается в 28 % случаев [34]. Причиной развития данного осложнения является повреждение в ходе операции сосудисто-нервных пучков, сосудистой сети полового члена и кавернозных тел [55]. Другие авторы считают, что доля возникновения ЭД после брахитерапии составляет 5–51 % [56]. После HIFU-терапии ЭД развивается в ~23 % случаев [34], а механизм ее возникновения связан с воздействием тепловой энергии на сосудисто-нервные пучки при абляции заднелатеральных областей ПЖ [57].

Во время криотерапии возможно повреждение кавернозных нервов, отвечающих за эректильную функцию, а также артерий, отвечающих за кровоснабжение полового члена [58]. Частота развития ЭД у пациентов через год после проведения криоабляции может достигать 93 % [34]. Это делает криоабляцию целой ПЖ неприемлемым вариантом лечения РПЖ для пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции. Однако D.S. Ellis и соавт. сообщают, что риск возникновения ЭД после проведения фокальной криотерапии значительно ниже по сравнению с криотерапией всего объема ПЖ и не превышает 20 % [56]. С учетом сопоставимых краткосрочных онкологических результатов обеих техник фокальная терапия может быть предпочтительным методом лечения некоторых пациентов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов препаратами 1-й линии для лечения ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5). После перенесенной операции на ПЖ терапию рекомендовано начинать как можно раньше [59]. Однако применение этой группы препаратов противопоказано для следующих групп пациентов:

- перенесших инфаркт миокарда, инсульт или угрожающую жизни аритмию за последние полгода;
- с гипотензией (артериальное давление <90/50 мм рт. ст.) или артериальной гипертензией (артериальное давление >170/100 мм рт. ст.);
- с нестабильной стенокардией или застойной сердечной недостаточностью IV класса [59];
- применяющих органические нитраты (абсолютное противопоказание к использованию ингибиторов ФДЭ-5) [60].

У пациентов старшего возраста, совершающих половые акты редко и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуется применение неинвазивных и нелекарственных методов лечения ЭД, использование вакуумных устройств является терапией 1-й линии. Эффективность данного метода достигает ~90 % независимо от причины возникновения ЭД [61, 62].

При отсутствии эффекта от применения пероральных препаратов в течение 3 мес рекомендуется назначение интракавернозных инъекций, эффективность которых достигает ~85 % [63]. Алпростадил — препарат выбора 2-й линии терапии, применяемый для интракавернозных инъекций либо внутриуретрального введения [64]. Если эффект не достигается в течение последующих 3 мес, предпочтение отдается хирургическому лечению ЭД 3-й линии, заключающемуся в имплантации пенильных протезов [65].

Ректоуретральный свищ. Самым тяжелым осложнением, возникающим у пациентов, перенесших операцию по поводу РПЖ, считается образование ректоуретральных свищей. Суть данного осложнения заключается в образовании патологического сообщения между прямой кишкой и мочевым пузырем или уретрой. Клинические проявления ректоуретрального свища — фекалурия, пневматурия, а также выделение мочи через анальное отверстие. Ректоуретральный свищ относится не к самым частым, но наиболее тяжелым осложнениям после проведения РПЭ [66]. По данным ряда исследований, частота его возникновения после РПЭ составляет 0,34–11,0 % [34]. Основная причина его появления — повреждение прямой кишки, возникающее во время апикальной диссекции при попытке достижения области между прямой кишкой и фасцией Денонвиллье [67]. Данное осложнение может проявиться после РПЭ, несмотря на то, что ректальное повреждение не было обнаружено во время

операции. После проведения большого количества операций РПЭ ($n = 689$) и цистпростатэктомии ($n = 59$) J. Noldus и соавт. показали, что в 23 случаях ректальное повреждение было выявлено и устранено интраоперационно, а в 13 случаях ректоуретральные свищи были диагностированы в послеоперационном периоде [68].

Частота возникновения ректоуретральных свищей после HIFU-терапии в среднем составляет 1 % и всего 0,3 % у пациентов, перенесших брахитерапию [34]. После проведения криотерапии это осложнение возникает в 0–0,6 % случаев [69]. Однако имеются данные, согласно которым в одном исследовании этот показатель достигал 6 % [70].

В своей практике мы применяли ирригацию прямой кишки теплым (температуры тела) физиологическим раствором на протяжении 10–15 мин после операции, а также устанавливали пару криозондов на границе ПЖ и фасции Денонвиллье. Зонды согревали часть ПЖ, ограничивали распространение ледяного шара. Эти меры позволили избавиться от данного осложнения при проведении криоабляции ПЖ.

Существует ряд работ, доказывающих эффективность консервативного лечения ректоуретральных свищей. Так, в исследовании С. Thomas и соавт. [71] у 3 (23 %) из 13 пациентов через 28–100 дней (около 3 мес) после катетеризации мочевого пузыря произошло самостоятельное закрытие свища.

Если через 3 мес после установки уретрального катетера не произошло закрытия ректоуретрального свища, проводят 2-й этап лечения — наложение колостомы. С. Thomas и соавт. утверждают, что после наложения колостомы у 33 % пациентов происходит закрытие свища через 23–99 дней [71]. Если же закрытие свища не было достигнуто даже через 3 мес после наложения колостомы, ставится вопрос о проведении реконструктивной операции.

Описаны различные пути хирургического лечения ректоуретральных свищей, включая трансперинеальный, трансректальный, задний параректальный, трансабдоминальный, чреспузырный и чрессфинктерный доступы, а также их комбинации [72]. Наиболее эффективный метод — операция Йорк-Мейсона (чрессфинктерный доступ) [73].

Заключение

Ранние онкологические исходы малоинвазивных методов лечения РПЖ являются обнадеживающими. Несмотря на то, что для каждого из методов существуют определенные ограничения, а также свой профиль появляющихся осложнений, все они показывают хорошие результаты. Существование на сегодняшний день целого ряда малоинвазивных методов лечения РПЖ позволяет избежать нежелательных осложнений и использовать сильные стороны каждого из методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166. PMID: 23335087.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. PMID: 28055103. DOI: 10.3322/caac.21387.
3. Bell K.J., Del Mar C., Wright G. et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137(7):1749–57. DOI: 10.1002/ijc.29538. PMID: 25821151.
4. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. PMID: 27568654.
5. Ficarra V., Novara G., Artibani W. et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.036. PMID: 19185977.
6. Coelho R.F., Rocco B., Patel M.B. et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24(12):2003–15. DOI: 10.1089/end.2010.0295. PMID: 20942686.
7. Marien A., Gill I., Ukimura O. et al. Target ablation-image-guided therapy in prostate cancer. *Urol Onol* 2014;32(6):912–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.10.014. PMID: 24411788.
8. Coleman J.A., Scardino P.T. Targeted prostate cancer ablation: energy options. *Curr Opin Urol* 2013;23(2):123–8. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835d9e94. PMID: 23287462.
9. Rees J., Patel B., MacDonagh R., Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(6):710–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04746.x. PMID: 15049977.
10. Han K.R., Belldegrun A.S. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(1):14–8. PMID: 14678360.
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.011. PMID: 16971038.
12. Cordeiro E.R., Cathelineau X., Thüroff S. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(9):1228–42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11262.x. PMID: 22672199.
13. Clyne M. Prostate cancer: prostatic swelling and shift upon HIFU. *Nat Rev Urol* 2013;10(6):306. DOI: 10.1038/nrurol.2013.98. PMID: 23628808.
14. Shoji S., Uchida T., Nakamoto M. et al. Prostate swelling and shift during high intensity focused ultrasound: implication for targeted focal therapy. *J Urol* 2013;190(4):1224–32. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.116. PMID: 23583532.
15. Rebillard X., Soulié M., Chartier-Kastler E. et al. HIFU in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205–13. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07504.x. PMID: 18325057.
16. De Bari B., Daidone A., Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(3):360–70. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.003. PMID: 25819287.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Full Guidance. CG58, 2008.
18. US Department of Health and Human Services: Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness of Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer. Health Care Bulletin No. 13, 2008.
19. US Department of Health and Human Services: Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Evaluation of Radiation Treatments for Clinically Localized Prostate Cancer: An Update, 2010.
20. Pisansky T.M., Hunt D., Gomella L.G. et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33(4):332–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0662. PMID: 25534388.
21. Hinnen K.A., Battermann J.J., van Roermond J.G. et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with 1-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1433–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.049. PMID: 19540075.
22. Cornu J.N., Merlet B., Ciofu C. et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;59(1):148–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.031. PMID: 21030144.
23. Filocamo M.T., Li Marzi V., Del Popolo G. et al. Pharmacologic treatment in post-prostatectomy stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2007;51(6):1559–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.005. PMID: 16942833.
24. Alan C., Eren A.E., Ersay A.R. et al. Efficacy of duloxetine in the early management of urinary continence after radical prostatectomy. *Curr Urol* 2015;8(1):43–8. DOI: 10.1159/000365688. PMID: 26195963.
25. 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.
26. Campbell S.E., Glazener C.M., Hunter K.F. et al. Conservative management for post-prostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1. DOI: 10.1002/14651858.CD001843.pub4. PMID: 22258946.
27. Schröder A., Abrams P., Andersson K.E. et al. Guidelines on urinary incontinence. In: EAU guidelines. European Association of Urology. Ed. A.G. Arnheim. Arnheim, the Netherlands, 2010. Pp. 11–28.
28. Imamoglu M.A., Tuygun C., Bakirtas H. et al. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005;47(2):209–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.08.019. PMID: 15661416.
29. Secin F.P., Martínez-Salamanca J.I., Eilber K.S. Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy. *Arch Esp Urol* 2005;58(5):431–6. PMID: 16078785.
30. Bauer R.M., Soljanik I., Füllhase C. et al. Results of the Advance transobturator male sling after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy. *Urology* 2011;77(2):474–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2010.07.541. PMID: 21167563.
31. Cornu J.N., Sèbe P., Ciofu C. et al. Mid-term evaluation of the transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: focus on prognostic factors. *BJU Int* 2011;108(2):236–40. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09765.x. PMID: 20955265.
32. Silva L.A., Andriolo R.B., Atallah A.N., da Silva E.M. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD008306. DOI: 10.1002/14651858.CD008306.pub2. PMID: 21491408.
33. Herschorn S., Bruschini H., Comiter C. et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):179–90. DOI: 10.1002/nau.20844. PMID: 20025026.
34. Ramsay C.R., Adewuyi T.E., Gray J. et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490. DOI: 10.3310/hta19490. PMID: 26140518.
35. Ward J.F., Jones J.S. Focal cryotherapy for

- localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012;109(11):1648–54. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10578.x. PMID: 22035200.
36. Ohashi T., Yorozu A., Toya K. et al. Predictive factors of acute urinary retention requiring catheterization following 125I prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(5):285–9. DOI: 10.1093/jjco/hyl008. PMID: 16698803.
37. Bucci J., Morris W.J., Keyes M. et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):91–8. PMID: 12007946.
38. Pellizzon A.C., Salvajoli J.V., Maia M.A. et al. Late urinary morbidity with high dose prostate brachytherapy as a boost to conventional external beam radiation therapy for local and locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171(3):1105–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000113260.07979.d3. PMID: 14767280.
39. Henderson A., Ismail A.K., Cunningham M. et al. Toxicity and early biochemical outcomes from 125Iodine prostate brachytherapy in the UK. A prospective study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(2):95–104. PMID: 15074730.
40. Martens C., Pond G., Webster D. et al. Relationship of the international prostate symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5(1):9–13. DOI: 10.1016/j.brachy.2005.12.002. PMID: 16563992.
41. Allardice J.T., Standfield N.J., Wyatt A.P. Acute urinary retention: which catheter? *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70(6):366–8. PMID: 3207328.
42. Fitzpatrick J.M., Desgrandchamps F., Adjali K. et al. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2012;109(1):88–95. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10430.x. PMID: 22117624.
43. Ahyai S.A., Gilling P., Kaplan S.A. et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58(3):384–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.005. PMID: 20825758.
44. Chi A.C., Han J., Gonzalez C.M. Urethral strictures and the cancer survivor *Curr Opin Urol* 2014;24(4):415–20. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000070. PMID: 24809412.
45. Rourke K., Kinnaird A., Zorn J. Observations and outcomes of urethroplasty for bulbomembranous stenosis after radiation therapy for prostate cancer. *World J Urol* 2016;34(3):377–82. DOI: 10.1007/s00345-015-1608-2. PMID: 26047655.
46. Elliott S.P., Meng M.V., Elkin E.P. et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol* 2007;178(2):529–34. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.126. PMID: 17570425.
47. Borboroglu P.G., Sands J.P., Roberts J.L. et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56(1):96–100. PMID: 10869633.
48. Sandhu J.S., Gotto G.T., Herran L.A. et al. Age, obesity, medical comorbidities and surgical technique are predictive of symptomatic anastomotic strictures after contemporary radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(6):2148–52. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.003. PMID: 21496848.
49. Mundy A.R., Andrich D.E. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(3):304–25. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10864.x. PMID: 22340079.
50. Bryk D.J., Yamaguchi Y., Zhao L.C. Tissue transfer techniques in reconstructive urology. *Korean J Urol* 2015;56(7):478–86. DOI: 10.4111/kju.2015.56.7.478. PMID: 26175866.
51. Meeks J.J., Erickson B.A., Granieri M.A. et al. Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. *J Urol* 2009;182(4):1266–70. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.027. PMID: 19683309.
52. Herschorn S., Elliott S.P., Coburn M. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. *Urology* 2014;83(3 Suppl):S59–70. DOI: 10.1016/j.urology.2013.08.036. PMID: 24361008.
53. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J. et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250–61. DOI: 10.1056/NEJMoa074311. PMID: 18354103.
54. Ficarra V., Novara G., Ahlering T.E. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.046. PMID: 22749850.
55. Incrocci L., Jensen P.T. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med* 2013;10(Suppl 1):53–64. DOI: 10.1111/jsm.12010. PMID: 23387912.
56. Ellis D.S., Mann J., Rewcastle J.C. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 2007;70(6 Suppl):9–15. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.036. PMID: 18194712.
57. Poissonnier L., Chapelon J.Y., Rouvière O. et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.04.012. PMID: 16857310.
58. Merrick G.S., Wallner K.E., Butler W.M. Prostate cryotherapy: more questions than answers. *Urology* 2005;66(1):9–15. DOI: 10.1016/j.urology.2004.12.039. PMID: 15992870.
59. Nehra A., Jackson G., Miner M. et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):766–78. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015. PMID: 22862865.
60. Swearingen D., Nehra A., Morelos S., Peterson C.A. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context* 2013;2013:212–48. DOI: 10.7573/dic.212248. PMID: 24432037.
61. Yu Y.F., Nichol M.B., Yu A.P., Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California medicare program. *Value Health* 2005;8(4):495–505. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.00041.x. PMID: 16091027.
62. Kalder M., Pantazis K., Dinas K. et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):794–800. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000468. PMID: 25198276.
63. Coombs P.G., Heck M., Guhring P. et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012;110(11):1787–91. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11080.x. PMID: 22564343.
64. Porst H., Burnett A., Brock G. et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10(1):130–71. DOI: 10.1111/jsm.12023. PMID: 23343170.
65. Antonini G., Busetto G.M., De Berardinis E. et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res* 2016;28(1):4–8. DOI: 10.1038/ijir.2015.33. PMID: 26657316.
66. Elliott S.P., McAninch J.W., Chi T. et al. Management of severe urethral complications of prostate cancer therapy. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2508–13. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.152. PMID: 17085144.
67. Walsh P.C., Partin A.W. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Campbell-Walsh Urology. Saunders Elsevier, Philadelphia, Pa, USA, 9th edn, 2006.
68. Noldus J., Fernandez S., Huland H. Recurrent urinary fistula repair using the Latzko technique. *J Urol* 1999;161(5):1518–20. PMID: 10210386.
69. Bahn D.K., Lee F., Badalament R. et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treat-

- ment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):3–11. PMID: 12206842.
70. Mack D., Jungwirth A., Adam U. et al. Long-term follow-up after open perineal cryotherapy in patients with locally confined prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):129–32. PMID: 9286641.
71. Thomas C., Jones J., Jager W. et al. Incidence, clinical symptoms and management of rectourethral fistulas after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;183(2):608–12. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.020. PMID: 20018317.
72. dal Moro F., Mancini M., Pinto F. et al. Successful repair of latrogenic rectourinary fistulas using the posterior sagittal transrectal approach: 15-year experience. *World J Surg* 2006;30(1):107–13.
73. Renschler T.D., Middleton R.G. 30 years of experience with York-Mason repair of recto-urinary fistulas. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1222–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000082013.58783.17. PMID: 14501729.

Вклад авторов

Д.В. Еникеев: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи;
Л.М. Рапопорт, А.В. Амосов, М.Э. Еникеев: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи;
Д.В. Чиненов, О.В. Снурницына, А.Н. Герасимов: анализ полученных данных, редакция статьи;
З.К. Джалаев: редакция статьи, обзор публикаций по теме статьи;
М.Я. Гаас: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.А. Лаухтина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
М.С. Тараткин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи.

Authors' contributions

D.V. Enikeev: developing the research design, scientific editing of the article, analysis of research material, article writing;
L.M. Rapoport, A.V. Amosov, M.E. Enikeev: developing the research design, scientific editing of the article;
D.V. Chinenov, O.V. Snurnitsyna, A.N. Gerasimov: analysis of the obtained data, editing of the article;
Z.K. Dzhalayev: editing of the article, reviewing of publications of the article's theme;
M.Ya. Gaas: analysis of the obtained data, article writing;
E.A. Laukhina: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.S. Taratkin: reviewing of publications of the article's theme, article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Еникеев/D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
М.С. Тараткин/M.S. Taratkin: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

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: 26.06.2018. **Принята к публикации:** 02.07.2018.

Article received: 26.06.2018. **Accepted for publication:** 02.07.2018.

Робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием ICG-диагностики у пациентов с раком предстательной железы

И.А. Абоян, Д.И. Пакус, С.М. Пакус, С.В. Грачев, К.В. Березин
МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону»;
Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3
Контакты: Сергей Михайлович Пакус sergej.pakus@rambler.ru

Цель исследования — изучение возможности применения флуоресцентного исследования при робот-ассистированной радикальной простатэктомии с использованием индоцианина зеленого (ICG-диагностики) во время тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Перед выполнением робот-ассистированной ТЛАЭ было проведено интрапростатическое трансперинеальное введение индоцианина зеленого (ICG) под трансректальным ультразвуковым контролем в количестве 0,4 мл в каждую долю за 15 мин до начала оперативного вмешательства. Использовали карту флуоресценции. После активации режима FireFly проводили оценку флуоресценции лимфатических узлов. При наличии «сигнального» лимфатического узла выполняли лимфаденэктомию с использованием режима FireFly. В случае диффузного характера флуоресценции ТЛАЭ с применением данной опции не проводилось.

Результаты. Были прооперированы 35 пациентов с локализованным раком предстательной железы. Средний возраст составил $62,0 \pm 6,5$ года (41–68 лет), средний уровень простатического специфического антигена до операции — $15,6 \pm 11,3$ нг/мл (1,5–27,0 нг/мл). При послеоперационном исследовании в 7 (20 %) случаях выявлены микрометастазы в лимфатических узлах. «Сигнальные» лимфатические узлы обнаружены у 29 пациентов. При интраоперационном исследовании в 6 (17 %) случаях выявлены метастазы в «сигнальном» лимфатическом узле, в остальных (83 %) случаях метастазы отсутствовали. При морфологическом исследовании у 5 (83 %) из 6 пациентов с поражением «сигнального» лимфатического узла обнаружены микрометастазы в других лимфатических узлах. У пациентов с отсутствием поражения «сигнального» лимфатического узла не выявлено микрометастазов в других лимфатических узлах. Осложнения ТЛАЭ включали лимфоцеле у 3 (8 %) больных, длительное сохранение отделяемого по дренажам у 5 (14 %).

Заключение. Инициальный опыт нашей клиники показывает воспроизводимость и низкий профиль осложнений флуоресцентного мониторинга в ближней инфракрасной области спектра с использованием ICG-диагностики при выполнении робот-ассистированной ТЛАЭ. В условиях непрерывного увеличения количества выполняемых робот-ассистированных радикальных простатэктомий ICG-диагностика является перспективным минимально-инвазивным методом оценки регионарного метастазирования, позволяющим выявить «сигнальный» лимфатический узел. Данный подход позволяет снизить количество осложнений, связанных с ТЛАЭ.

Ключевые слова: локализованный рак предстательной железы, ICG-диагностика, робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия, робот-ассистированная радикальная простатэктомия

Для цитирования: Абоян И.А., Пакус Д.И., Пакус С.М. и др. Робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием ICG-диагностики у пациентов с раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):51–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-51-57

Robot-assisted pelvic lymph node dissection using ICG testing in patients with prostate cancer

I.A. Aboyan, D.I. Pakus, S.M. Pakus, S.V. Grachev, K.V. Berezin

“Health” Clinical and Diagnostic Center of Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia

The objective is to investigate the possibility of using fluorescent testing in robot-assisted radical prostatectomy using indocyanine green (ICG testing) during pelvic lymph node dissection (PLND) in patients with localized prostate cancer.

Materials and methods. Fifteen minutes prior to robot-assisted PLND, intraprostatic transperineal administration of 0.4 ml of indocyanine green (ICG) per lobe under transrectal ultrasound control was performed. Fluorescence map was used. After activation of the FireFly mode, fluorescence of the lymph nodes was evaluated. If a sentinel lymph node was present, lymph node dissection was performed using the FireFly mode. If fluorescence was diffuse, PLND using this option wasn't performed.

Results. In total, 35 patients with localized prostate cancer underwent surgery. Mean age was 62.0 ± 6.5 years (41–68 years), mean prostate-specific antigen level prior to surgery was 15.6 ± 11.3 ng/ml (1.5–27.0 ng/ml). Postoperative examination revealed micrometastases in the lymph nodes in 7 (20 %) cases. Sentinel lymph nodes were detected in 29 patients. Intraoperative examination revealed sentinel lymph nodes metastases in 6 (17 %) cases, in other cases (83 %) metastases were absent. Morphological examination showed that in 5 (83 %)

of 6 patients with lesions in the sentinel lymph node, micrometastases in other lymph nodes were present. In patients without lesions in the sentinel lymph node, no micrometastases in other lymph nodes were observed. PLND complications included lymphocele in 3 (8 %) patients, prolonged drain indwelling time in 5 (14 %) patients.

Conclusion. Initial experience of our clinic shows reproducibility and low complications profile of fluorescence monitoring in the near-infrared region using ICG testing during robot-assisted PNLND. In conditions of continuous increase in the number of performed robot-assisted radical prostatectomies, ICG testing is a promising minimally invasive method for evaluation of regional metastases allowing to detect the sentinel lymph node. This approach allows to decrease the number of complications associated with PLND.

Key words: localized prostate cancer, ICG testing, robot-assisted pelvic lymph node dissection, robot-assisted radical prostatectomy

For citation: Aboyan I.A., Pakus D.I., Pakus S.M. et al. Robot-assisted pelvic lymph node dissection using ICG testing in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):51–7.

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы (РПЖ) обеспечивает длительный онкологический контроль [1, 2]. Робот-ассистированная РПЭ в последние годы наряду с открытой и лапароскопической РПЭ рассматривается в качестве стандарта лечения локализованного РПЖ [3, 4].

Необходимо отметить, что метастазирование в лимфатические узлы связано с уменьшением как выживаемости без биохимического рецидива, так и общей продолжительности жизни. При этом основной проблемой остается точность стадирования онкологического процесса [5]. Чувствительность современных методов предоперационной диагностики для оценки метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 40 % [6–8].

По данным исследований, РПЭ в сочетании с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) дает преимущество в выживаемости у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Так, при стадии РПЖ T1a метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдают в 0–3 % случаев, при T1b – в 3,3–24,0 %, при T2a – в 5,3–12,0 %, при T2b – в 9,7–43,0 %, а при опухолях T3 лимфогенное метастазирование выявляют у 44–60 % больных [9].

В рекомендациях урологических ассоциаций существуют разногласия, касающиеся показаний к выполнению ТЛАЭ и ее объема, кроме того, предложены различные критерии отбора пациентов для проведения лимфаденэктомии [10, 11].

Значимым технологическим продвижением стало включение в роботизированную платформу флуоресцентного мониторинга в ближней инфракрасной (ИК) области спектра с использованием индоцианина зеленого (ICG) (система FireFly (Novadaq Technologies Inc.), встроенная в роботическую систему DaVinci Si), который на сегодняшний день активно изучается в различных областях хирургии, включая урологию. После первого сообщения S. Tobis и соавт. в 2012 г. об использовании флуоресценции в ближней

ИК-области спектра и ICG в качестве маркера в роботизированной резекции почки метод стали применять и в других областях хирургии [12].

Цель исследования – изучение возможности применения флуоресцентного исследования при робот-ассистированной РПЭ с использованием ICG-диагностики во время ТЛАЭ у пациентов с локализованным РПЖ.

Материалы и методы

При оперативном вмешательстве использовали стандартный набор роботических инструментов, включая ножницы DaVinci Hot Shears, зажим Maryland, фенестрированный зажим ProGrasp, клипсы Hem-o-Lock, аспиратор Elephant (Coloplast). Техника робот-ассистированной ТЛАЭ с применением ICG не отличается от стандартной. Этап ТЛАЭ выполняли перед РПЭ.

Было проведено интрапростатическое трансперинеальное введение ICG под трансректальным ультразвуковым контролем в количестве 0,4 мл в каждую долю за 15 мин до начала оперативного вмешательства. Использовали карту флуоресценции, разработанную Т.В. Манны и соавт., согласно которой время до начала флуоресценции в тазовых лимфатических узлах составляет 20–35 мин. При этом среднее время достижения флуоресценции для «сигнальных» лимфатических узлов – 25 мин (рис. 1) [13].

Всем пациентам выполняли стандартную робот-ассистированную ТЛАЭ. После доступа в Ретциево пространство третьим манипулятором производили медиальную тракцию мочевого пузыря. После активации режима FireFly проводили оценку флуоресценции лимфатических узлов. В зависимости от паттерна флуоресценции определяли характер накопления ICG, наличие «сигнальных» лимфатических узлов. При наличии «сигнального» лимфатического узла выполняли лимфаденэктомию с использованием режима FireFly (рис. 2). В случае диффузного характера флуоресценции ТЛАЭ с применением данной опции не проводилась.

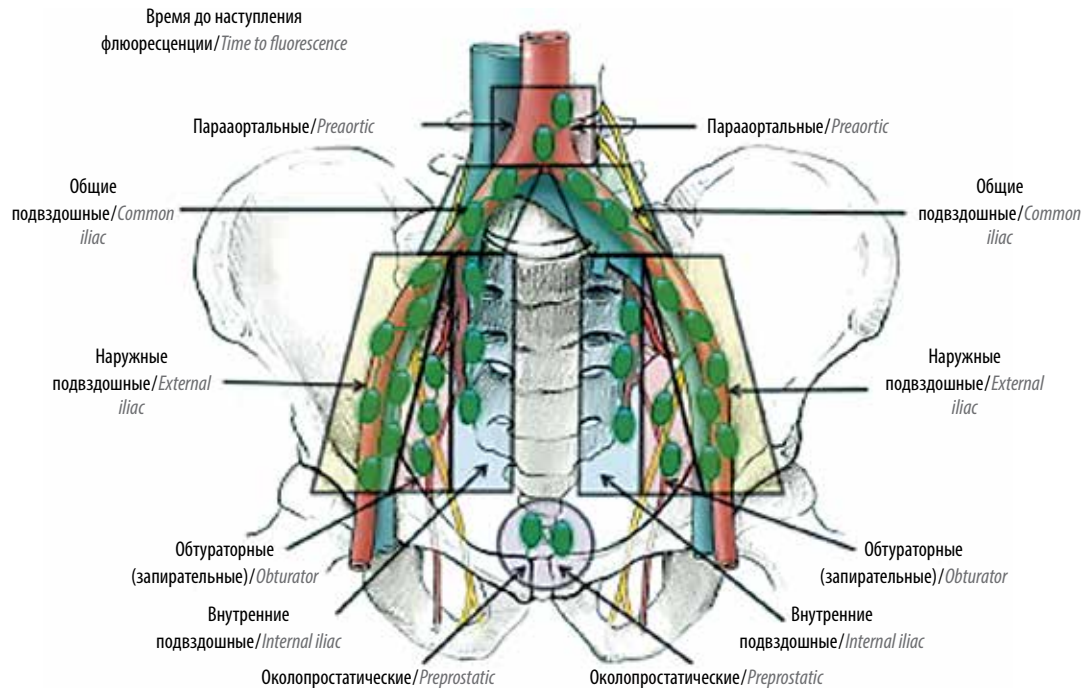


Рис. 1. Карта флуоресценции тазовых лимфатических узлов после интрапростатического введения индоцианина зеленого (адаптировано из [13])
Fig. 1. Pelvic lymph node fluorescence map after administration of indocyanine green (adapted from [13])

При выявлении флуоресценции выполняли преимущественно «острую» диссекцию лимфатической ткани. После деликатной препаровки лимфатического узла поочередно активировали режим FireFly (рис. 3) и стандартный осветитель (рис. 4). Удаление лимфатического узла проводили единым блоком.

При этом выполняли селективное выделение и клипирование лимфатических сосудов, выявленных

при флуоресцентной лимфангиографии. Мы использовали клипсы Hem-o-Lock 10 мм (рис. 5).

Этап лимфаденэктомии завершали раздельным извлечением лимфатических узлов с маркировкой для последующего гистологического исследования. Следует отметить, что сторожевые лимфатические узлы маркировали отдельно, с указанием стороны локализации.

Результаты

Всем больным была проведена двусторонняя робот-ассистированная ТЛАЭ с последующей робот-ассистированной РПЭ. Оперативные вмешательства выполнены 3 хирургами. Средняя продолжительность операции составила 128 мин, конверсий не потребовалось ни в одном случае. В период с 1 января 2017 г. по 1 декабря 2017 г. были прооперированы 35 пациентов с локализованным РПЖ. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $62,0 \pm 6,5$ года (41–68 лет), средний уровень простатического специфического антигена до операции – $15,6 \pm 11,3$ нг/мл (1,5–27,0 нг/мл). У 28 пациентов диагностирован РПЖ промежуточного риска, у 8 – высокого риска. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза у 30 пациентов отсутствовали признаки тазовой лимфаденопатии, у 6 отмечалось увеличение лимфатических узлов от 15 до 23 мм. Индекс массы тела составил 25 кг/м^2 . Число удаленных лимфатических узлов составило от 6 до 18 с обеих сторон, в среднем 14. При лимфаденэктомии мы проводили



Рис. 2. Флуоресценция «сигнального» лимфатического узла при активации режима FireFly на роботической системе DaVinci Si
Fig. 2. Fluorescence of the sentinel lymph node after activation of the FireFly mode in the DaVinci Si system



Рис. 3. Мобилизация «сигнального» лимфатического узла с использованием режима FireFly
Fig. 3. Mobilization of the sentinel lymph node using the FireFly mode



Рис. 4. Мобилизация «сигнального» лимфатического узла при стандартном освещении
Fig. 4. Mobilization of the sentinel lymph node in standard lighting

двустороннее удаление obturatorных наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов.

Локализация флуоресцирующих «сигнальных» лимфатических узлов, выявленная при интраоперационном использовании режима FireFly, представлена в таблице.



Рис. 5. Клипирование лимфатических протоков с использованием клипс Hem-o-Lock 10 мм
Fig. 5. Clipping of the lymph ducts using the 10 mm Hem-o-Lock clips

Локализация флуоресцирующих лимфатических узлов
 Localization of fluorescent lymph nodes

Локализация Localization	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>
Запирательные лимфатические узлы Obturator lymph nodes	21
Лимфатический узел Клоке Cloquet's lymph node	1
Наружные подвздошные лимфатические узлы External iliac lymph nodes	5
Внутренние подвздошные лимфатические узлы Internal iliac lymph nodes	2
Диффузная флуоресценция Diffuse fluorescence	6

Во всех случаях нами идентифицированы лимфатические протоки, дренирующие предстательную железу. У 6 (17 %) пациентов выявлено множественное накопление ICG в лимфатических узлах (диффузная флуоресценция). При послеоперационном исследовании в 7 (20 %) случаях обнаружены микрометастазы в лимфатических узлах. «Сигнальные» лимфатические узлы выявлены у 29 пациентов. При интраоперационном исследовании в 6 (17 %) случаях обнаружены метастазы в «сигнальном» лимфатическом узле, в остальных (83 %) случаях метастазы отсутствовали. При морфологическом исследовании у 5 (83 %) из 6 пациентов с поражением «сигнального» лимфатического узла обнаружены микрометастазы в других лимфатических узлах. У пациентов с отсутствием

поражения «сигнального» лимфатического узла не выявлено микрометастазов в других лимфатических узлах.

Осложнения ТЛАЭ включали лимфоцеле у 3 (8 %) больных, длительное сохранение отделяемого по дренажам у 5 (14 %).

Обсуждение

В 3 крупных исследованиях показано преимущество РПЭ над выжидательной тактикой и активным наблюдением у мужчин с РПЖ низкого и промежуточного риска [14–16]. При этом в рекомендациях Европейской ассоциации урологов предложены различные критерии отбора пациентов для выполнения ТЛАЭ. Так, согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN, 2017) ТЛАЭ не показана при вероятности поражения лимфатических узлов <2 %, рассчитанной по номограмме. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов этот порог составляет 5 %; кроме того, ТЛАЭ показана всем пациентам группы высокого риска (T2c, или сумма баллов по шкале Глисона 8–10, или уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл) [10]. Разногласия сводятся к определению группы риска заболевания, для которой необходимо выполнение процедуры, а также к обсуждению объема диссекции.

Существуют разногласия по объему лимфаденэктомии [17]. Ее преимущества при локализованных формах РПЖ включают [18]:

- точное прогнозирование риска отдаленного метастазирования;
- оценку необходимости адъювантной терапии.

При рассмотрении преимуществ расширенной лимфаденэктомии необходимо также учитывать увеличение риска развития осложнений по сравнению с ограниченной диссекцией. Число пораженных и удаленных лимфатических узлов, объем опухоли и перфорация капсулы лимфатического узла являются прогностическими факторами развития раннего рецидива после РПЭ у пациентов с метастатическим поражением [19]. Несмотря на очевидные преимущества, рядом исследований продемонстрирован высокий риск расширенной лимфаденэктомии, при которой доля осложнений может достигать 22 % [20]. При этом частота осложнений и длительность госпитализации зависят от количества удаленных лимфатических узлов [18, 21]. Кроме того, H.G. van der Poel и соавт. предположили вероятность более низкого восстановления половой функции у пациентов после ТЛАЭ [22].

С учетом высокого риска развития осложнений исследователи ведут поиски оптимальных методов, снижающих частоту неблагоприятных последствий ТЛАЭ. Одно из перспективных направлений данного поиска — внедрение режима

FireFly для ICG-диагностики в роботические системы DaVinci Si.

Индоцианин зеленый — водорастворимое контрастное вещество, преимуществами которого являются низкая токсичность и возможность обнаружения флуоресцентной камерой в ближней ИК-области спектра. Данное вещество может эффективно применяться во время простатэктомии, что обусловлено его способностью маркировать простатическую ткань, при этом действуя как препарат лимфангиографии, визуализирующий региональное лимфатическое дренирование предстательной железы. По данным опубликованных исследований, доза ICG 1 мг (0,4 мл) в каждую долю оказалась связанной с адекватной флуоресценцией лимфатических узлов. Методика дозировки препарата обоснована и протестирована впервые Т.В. Манну и соавт. на 60 пациентах. Кроме того, по данным H.G. van der Poel и соавт., ICG оказался специфичным у 76 % пациентов при определении «сигнальных» лимфатических узлов, а также высокоспецифичным у 100 % пациентов при определении регионарного метастазирования [13, 23–26].

В нашем исследовании всем пациентам проводилась ТЛАЭ с интраоперационным введением ICG. В случае выявления «сигнального» узла выполняли раздельное от других лимфатических узлов удаление последнего в целях оценки метастатического поражения. По результатам проведенного нами исследования можно заключить о 100 % частоте встречаемости метастатического поражения «сигнальных» узлов при наличии метастатического поражения других лимфатических узлов.

С учетом риска развития осложнений, связанных с ТЛАЭ, перспективным подходом может являться отказ от расширенных подходов к данной процедуре при отсутствии метастатического поражения «сигнального» лимфатического узла, выявляемого при интраоперационном морфологическом исследовании.

Необходимо отметить, что всесторонняя оценка ICG-диагностики в определении лимфогенного метастазирования возможна после проведения многоцентровых исследований с включением большего числа пациентов.

Заключение

Робот-ассистированная ТЛАЭ продолжает оставаться операцией высокой степени сложности, со значительным потенциалом развития осложнений. Инициальный опыт нашей клиники показывает воспроизводимость и низкий профиль осложнений флуоресцентного мониторинга в ближней ИК-области спектра с использованием ICG-диагностики при выполнении робот-ассистированной ТЛАЭ. В условиях непрерывного увеличения количества выполняемых робот-ассистированных РПЭ ICG-диагностика

является перспективным минимально-инвазивным методом оценки регионарного метастазирования, позволяющим выявить «сигнальный» лимфатический

узел с последующим его удалением для морфологического исследования. Данный подход позволяет снизить количество осложнений, связанных с ТЛАЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162. PMID: 22808955.
2. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1311593. PMID: 24597866.
3. Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X. PMID: 27474375.
4. Allan C., Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96(4):373–8. DOI: 10.1159/000435861. PMID: 26201500.
5. Fossati N., Willemse P.M., Van den Broeck T. et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72(1):84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003. PMID: 28126351.
6. Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022749. PMID: 12815134.
7. Abdollah F., Gandaglia G., Suardi N. et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):212–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.011. PMID: 24882672.
8. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022. PMID: 18325358.
9. Daneshmand S., Quek M.L., Stein J.P. et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2252–5. PMID: 15538242.
10. Sanda G., Chen R., Crispino T. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline, 2017.
11. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. EAU–ESTRO–SIOG Prostate Cancer Guidelines, 2017.
12. Tobis S., Knopf J.K., Silvers C. et al. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. *J Endourol* 2012;26(7):797–802. DOI: 10.1089/end.2011.0604. PMID: 22250958.
13. Manny T.B., Patel M., Hemal A.K. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol* 2014;65(6):1162–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.017. PMID: 24289911.
14. Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J. et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347(11):790–6. DOI: 10.1056/NEJMoa021483. PMID: 12226149.
15. van As N.J., Norman A.R., Thomas K. et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54(6):1297–305. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.039. PMID: 18342430.
16. Carter H.B., Kettermann A., Warlick C. et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178(6):2359–64. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.039. PMID: 17936806.
17. Seiler R., Studer U.E., Tschan K. et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014;191(5):1280–5. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.029. PMID: 24262495.
18. Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019–26. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.043. PMID: 16530933.
19. Ramírez-Backhaus M., Mira Moreno A., Gómez Ferrer A. et al. Indocyanine green guided pelvic lymph node dissection: an efficient technique to classify the lymph node status of patients with prostate cancer who underwent radical prostatectomy. *J Urol* 2016;196(5):1429–35. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.087. PMID: 27235788.
20. Yee D.S., Katz D.J., Godoy G. et al. Extended pelvic lymph node dissection in robotic-assisted radical prostatectomy: surgical technique and initial experience. *Urology*. 2010 May;75(5):1199–204. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.103. PMID: 20163838.
21. Winter A., Vogt C., Weckermann D., Wawroschek F. Complications of pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer: different techniques in comparison and dependency on the number of removed lymph nodes. *Aktuelle Urol* 2011;42(3):179–83. DOI: 10.1055/s-0031-1271389.
22. van der Poel H.G., Grivas N. Towards an individualized approach for predicting post-prostatectomy urinary incontinence: the role of nerve preservation and urethral stump length. *BJU Int* 2018;122(3):354–5. DOI: 10.1111/bju.14205. PMID: 30187656.
23. van der Poel H.G., Buckle T., Brouwer O.R. et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011;60(4):826–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.024. PMID: 21458154.
24. Nguyen D.P., Huber P.M., Metzger T.A. et al. A specific mapping study using fluorescence sentinel lymph node detection in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2016;70(5):734–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.034. PMID: 26856960.
25. Chennamsetty A., Zhumkhalwa A., Tobis S.B. et al. Lymph node fluorescence during robot-assisted radical prostatectomy with indocyanine green: prospective dosing analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e529–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.10.014. PMID: 27939590.
26. van den Berg N.S., Buckle T., Kleinjan G.H. et al. Multispectral fluorescence imaging during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy: a first step towards a fluorescence-based anatomic roadmap. *Eur Urol* 2017;72(1):110–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.012. PMID: 27345689.

Вклад авторов

И.А. Абоян: разработка дизайна исследования, редактирование статьи;

Д.И. Пакус: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.М. Пакус: написание текста статьи;

С.В. Грачев, К.В. Березин: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: developing the research design, article editing;

D.I. Pakus: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

S.M. Pakus: article writing;

S.V. Grachev, K.V. Berezin: reviewing of publications of the article's theme.

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: 10.02.2018. **Принята к публикации:** 28.05.2018.

Article received: 10.02.2018. **Accepted for publication:** 28.05.2018.

Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт

Т.В. Устинова¹, К.М. Ньюшко¹, Л.В. Болотина¹, Н.В. Харченко², А.А. Пайчадзе¹,
И.А. Тараки¹, Б.Я. Алексеев³, А.А. Крашенинников¹, А.Д. Каприн³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

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

Контакты: Татьяна Васильевна Устинова t.v.rafeenko@gmail.com

Введение. На сегодняшний день взгляд на проблему лечения рака предстательной железы (РПЖ) с наличием метастазов в лимфатических узлах изменился в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия.

Цель исследования — оценка переносимости и эффективности химиогормональной терапии (ХГТ) у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. инициировано и продолжает набор открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости неoadъювантной и адъювантной ХГТ у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включены 64 больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования (сT3N0–T3N+M0, уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 8–10). Всем больным обследование проводили перед началом лечения, после 3 и 6 курсов в объеме: магнитно-резонансная томография органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование уровня ПСА выполняли перед каждым курсом терапии, остеосцинтиграфию проводили перед лечением и по его завершению. Больные разделены на 2 группы.

Группа А — пациенты, которым на 1-м этапе лечения выполняли хирургическое вмешательство, далее не позднее 6 нед проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут. Гормональную терапию осуществляли депо-формой аналога лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) в виде инъекций каждые 28 дней.

Группа В — пациенты, которым на 1-м этапе лечения проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут с последующим выполнением хирургического вмешательства в объеме радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией не позднее 4 нед после завершения лекарственного лечения. Гормональная терапия включала депо-форму аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Длительность лечения в группах составила 6 мес.

Результаты. В группу адъювантной ХГТ включены 24 больных РПЖ очень высокого риска прогрессирования (T3b–4N+M0 с наличием не менее 5 метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования операционного материала). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 7,7$ года (46–72 года). Всего проведено 142 курса ХГТ. На момент подведения результатов 23 (96 %) больных завершили весь объем лекарственного лечения.

В группу неoadъювантной ХГТ включены 40 больных РПЖ крайне высокого риска прогрессирования (T3b–4N+M0 с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных лимфатических узлах по результатам инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10. Средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 6,4$ года (43–69 лет). Всего проведено 236 курсов ХГТ. На момент анализа 36 (90 %) пациентов завершили весь объем лекарственного лечения. Хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией проведено 35 (87 %) больным. По данным планового патоморфологического исследования у всех больных зафиксированы признаки поражения опухоли. Так, у 33 (94 %) пациентов отмечен лекарственный патоморфоз II степени, у 2 (6 %) больных — III степени.

Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости (ПСА-БРВ) в группе неoadъювантной ХГТ составила 10 мес. Уровень ПСА 0,1 нг/мл через 1 мес после операции коррелировал с более длительной БРВ ($p = 0,04$). Биохимический рецидив (уровень ПСА $>0,2$ нг/мл) зарегистрирован у 6 (15 %) больных в данной группе. В дальнейшем эти пациенты получали гормональную терапию аЛГРГ. Медиана ПСА-БРВ в группе адъювантной ХГТ составила 11 мес.

Основными нежелательными явлениями в 2 группах были гематологическая токсичность у 24 (34,29 %) пациентов и гастроинтестинальная токсичность у 9 (12,86 %) (диарея ($n = 6$), стоматит ($n = 3$)), однако они не превышали I–II степень. Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 6 (8,57 %) больных. У 2 (3,1 %) пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20 %. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Заключение. Небольшое число наблюдений позволяет сделать только предварительное заключение о практическом применении адъювантной и неадъювантной ХГТ как перспективном направлении в лечении РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неадъювантная химиогормональная терапия, адъювантная химиогормональная терапия

Для цитирования: Устинова Т.В., Ньюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Неадъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт. Онкоурология 2018;14(3):58–67.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-58-67

Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience

T.V. Ustinova¹, K.M. Nyushko¹, L.V. Bolotina¹, N.V. Kharchenko², A.A. Paychadze¹,
I.A. Taraki¹, B.Ya. Alekseev³, A.A. Krashenninikov¹, A.D. Kaprin³

¹P.A. Herzen 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

²Peoples' Friendship University of Russia; Build. 21, 3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. The approach to the management of prostate cancer with lymph node metastases has recently moved towards aggressive multimodal treatment with the use of the most rational combinations that are currently available.

Objective: to assess the efficacy and tolerability of chemohormonal therapy (CHT) in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer.

Materials and methods. An open prospective clinical trial evaluating the efficacy and tolerability of neoadjuvant and adjuvant CHT in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer was initiated in 2016 at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Patient recruitment is still ongoing.

A total of 64 patients with high-risk and very high-risk prostate cancer (cT3N0–T3N+M0, prostate specific antigen (PSA) ≥ 20 ng/mL, and Gleason score of 8–10) were recruited since July 2016. All patients were examined prior to treatment initiation and after 3 and 6 courses of therapy. The examination included pelvic magnetic resonance imaging, ultrasound imaging of the abdominal cavity and retroperitoneal space, transrectal ultrasound imaging, and chest radiography or computed tomography. Serum PSA level was evaluated before each course of therapy. Bone scintigraphy was performed before treatment and after its completion. Study participants were divided into two groups.

Group A included patients that initially underwent surgical treatment and then 6 courses of CHT no later than 6 weeks after surgery: docetaxel 75 mg/m² given intravenously on day 1 of a 21-day cycle and oral prednisolone 10 mg/day. Patients also received hormonal therapy with luteinizing hormone-releasing hormone analogue (aLHRH) given in depot injections every 28 days.

Group B included patients that initially received 6 courses of CHT: docetaxel 75 mg/m² given intravenously on day 1 of a 21-day cycle and oral prednisolone 10 mg/day. After that, patients underwent radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy no later than 4 weeks after the completion of chemotherapy. Patients also received hormonal therapy with aLHRH given in depot injections every 28 days.

The total treatment duration was 6 months.

Results. The group of adjuvant CHT included 24 patients with high-risk prostate cancer (T3b–4N+M0 with at least 5 regional lymph node metastases detected by morphological examination of surgical specimens). All patients had Gleason score 8–10 tumors. Mean age of patients was 63.0 ± 7.7 years (range: 46–72 years). In total, all patients received 142 courses of CHT. By the time of publishing this article, 23 (96 %) of patients completed their treatment.

The group of neoadjuvant CHT included 40 patients with very high-risk prostate cancer (T3b–4N+M0 with metastases to pelvic and retroperitoneal lymph nodes detected by instrumental examination). All patients had Gleason score 8–10 tumors. Mean age of patients was 61.0 ± 6.4 years (range: 43–69 years). In total, all patients received 236 courses of CHT. By the time of publishing this article, 36 (90 %) of patients completed their treatment. Thirty-five patients (87 %) underwent radical prostatectomy with extensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Routine pathological examination demonstrated that all patients had signs of tumor destruction. Thirty-three participants (94 %) had grade II therapeutic pathomorphosis, whereas 2 patients (6 %) had grade III therapeutic pathomorphosis.

Median PSA relapse-free survival (PSA-RFS) rate in the neoadjuvant CHT group was 10 months. Serum PSA of 0.1 ng/mL 1 month postoperatively correlated with longer RFS ($p = 0.04$). Biochemical relapse (PSA level >0.2 ng/mL) was observed in 6 patients (15 %) from this group. Later these patients received hormonal therapy with aLHRH. Median PSA-RFS in the adjuvant CHT group was 11 months.

The main adverse events in the two groups were hematological toxicity, observed in 24 patients (34.29 %), and gastrointestinal toxicity, observed in 9 patients (12.86 %) (diarrhea ($n = 6$) and stomatitis ($n = 3$)). Only grade I–II toxicity was registered so far. Two patients (3.1 %) had

febrile neutropenia, which required cytostatic dose reduction by 20 %. Relatively good tolerability and acceptable quality of life allowed the vast majority of patients to be treated on an outpatient basis.

Conclusion. So far, we can make only a preliminary conclusion that adjuvant and neoadjuvant CHT is a promising treatment strategy for high-risk and very high-risk prostate cancer.

Key words: prostate cancer, neoadjuvant chemohormonal therapy, adjuvant chemohormonal therapy

For citation: Ustinova T.V., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):58–67.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, в структуре смертности — 3-е место. Данная патология у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В 2016 г. в России выявлен 38 371 новый случай РПЖ, при этом средний возраст мужчин составил 69,6 года (в 2006 г. данный показатель был несколько выше — 70,5 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2016 г. на 100 тыс. мужского населения в России соответствовал 56,45. При среднегодовом темпе прироста 7,12 % прирост заболеваемости РПЖ с 2006 по 2016 г. достиг 116,93 % [1].

Отдаленные результаты лечения больных группы высокого риска прогрессирования существенно не изменились. Практически у половины пациентов в течение 5 лет будет зафиксирована радиологическая прогрессия или отмечен рост уровня простатического специфического антигена (ПСА). Этим вызвана необходимость создания новых стратегий лечения этой группы больных, включающих использование различных методов противоопухолевой терапии. Отсутствие консенсуса в отношении трактовки критериев олигометастатического РПЖ привело к различным подходам в клинической практике в отношении отбора пациентов для комбинированной терапии с включением хирургического этапа и применения системного лечения в качестве неoadъювантного или адъювантного воздействия.

В настоящее время данные о роли неoadъювантной терапии в этой когорте больных крайне ограничены (табл. 1) [2–15]. Кроме того, существуют разночтения среди клинических исследований, включающие режим химиотерапии, продолжительность лечения, роль хирургического лечения, результаты гистологического исследования, целесообразность применения адъювантной терапии, длительность наблюдения после проведенного лечения, оценку отдаленных результатов.

T. Prayer-Galett и соавт. одними из первых оценили лечебный патоморфоз при неoadъювантной

химиогормональной терапии (ХГТ). В исследование были включены 22 пациента группы высокого риска прогрессирования. Больные получали неoadъювантное лечение препаратами доцетаксел и эстрамустин с последующим назначением агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) [12]. У 1 (5 %) пациента выявлен лечебный патоморфоз IV степени, у 6 (31,5 %) — минимальная резидуальная болезнь (опухоль <10 % объема ткани предстательной железы (ПЖ)). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) через 53 мес составила 80 % у пациентов с менее чем 10 % остаточной опухоли в ПЖ и 20 % при объеме поражения более 10 % ткани ПЖ после проведенной неoadъювантной терапии. В то же время роль оценки объема опухолевого поражения как предиктора рецидива заболевания изучена неполностью [16–18].

Так, Канадская ассоциация онкоурологов опубликовала результаты исследования II фазы, в которое были включены 72 больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования. Пациенты получали 3 курса химиотерапии препаратом доцетаксел и гормональную терапию в режиме МАБ (аЛГРГ + антиандрогены) с последующим проведением радикальной простатэктомии (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Медиана уровня ПСА до операции составила 0,14 нг/мл, медиана его снижения — 98,4 %. Из 64 пациентов, завершивших лечение в рамках протокола, у 2 (3 %) зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени, у 16 (25 %) объем опухолевого поражения ПЖ составил <5 %. У 34 (53 %) больных отмечена патоморфологическая стадия T2, у 17 (27 %) — положительный хирургический край, у 4 (6 %) — метастазы в лимфатических узлах. При медиане наблюдения в 42,7 мес у 19 (30 %) пациентов зарегистрирован биохимический рецидив [2].

Группа B по изучению рака и лейкемии (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) проводит мультицентровое рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности неoadъювантной ХГТ. Исследование PUNCH 90 203 планирует набрать 750 пациентов в 2 группы. В 1-й группе пациентам будет проведено 6 курсов химиотерапии препаратом доцетаксел в стандартном режиме в комбинации

Таблица 1. Клинические испытания неадактивной химиотерапии с андрогендепривационной терапией перед радикальной простатэктомией
Table 1. Clinical trials of neoadjuvant chemotherapy with androgen deprivation therapy before radical prostatectomy

Исследование, источник Study	Число пациентов, n Number of patients, n	Критерий выбора Inclusion criteria	Режим Treatment regimen	Результат Result				Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months
				Положительный хирургический край, % Positive resection margin, %	Полный патологический ответ, % Pathologic complete response, %	БРВ, % RFS, %	Общая выживаемость Overall survival	
C.A. Pettaway и соавт. (2000) [19] C.A. Pettaway et al. (2000) [19]	33	cT3, или cT1–2 и индекс Глисона >8, или cT2b и индекс Глисона 7 и уровень ПСА >10 нг/мл cT3, or cT1–2 and Gleason score >8, or cT2b and Gleason score 7 and PSA level >10 ng/mL	KAVE + LHRH-агонисты + AA (еженедельно К + альтернативный с V + E, каждые 6 нед 2 раза) KAVE + LHRH antagonists + AA (weekly K + alternating with V + E, every 6 weeks 2 times)	17	0	69,0	NR	13
P.E. Clark и соавт. (2001) [3] P.E. Clark et al. (2001) [3]	18	cT2b–T3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >15 нг/мл cT2b–T3, or Gleason score >8, or PSA level >15 ng/mL	ET + E (перорально в течение 3 нед в 4-недельном цикле, 3 раза) ET + E (orally during 3 weeks in a 4-week cycle, 3 times)	13	0	88,0	NR	14
B.R. Konety et al. соавт. (2004) [8] B.R. Konety et al. (2004) [8]	36	>cT3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >20 нг/мл >cT3, or Gleason score >8, or PSA level >20 ng/mL	C + P + E + G (4-недельные циклы, 4–6 раз) C + P + E + G (4-week cycles, 4–6 times)	22	0	45,0	NR	29
T. Prayer-Galetti et al. соавт. (2007) [12] T. Prayer-Galetti et al. (2007) [12]	22	>cT3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >15 нг/мл >cT3, or Gleason score >8, or PSA level >15 ng/mL	D + E + T (каждые 21 день 4 раза) D + E + T (every 21 days 4 times)	26,3	5,0 (31,5 MRD)	42,0	NR	53
K.N. Chi и соавт. (2008) [2] K.N. Chi et al. (2008) [2]	72	>2 положительных биопсий и cT3, или индекс Глисона >7, или уровень ПСА >20 нг/мл >2 positive biopsies and cT3, or Gleason score >7, or PSA level >20 ng/mL	D + B + AA (еженедельно в течение 6 нед в 8-недельном цикле, 3 раза) D + B + AA (weekly during 6 weeks in a 8-week cycle, 3 times)	27	3,1 (15 MRD)	70,0	NR	42,7

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследование, источник Study	Число пациен- тов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Критерий выбора Inclusion criteria	Режим Treatment regimen	Результат Result				Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months
				Положи- тельный хирурги- ческий край, % Positive resection margin, %	Полный патоморфо- логический ответ, % Pathologic complete response, %	БРВ, % RFS, %	Общая выживаемость Overall survival	
A. Sella и соавт. (2008) [13] A. Sella et al. (2008) [13]	22	>сT2c, или индекс Глисона >8, уровень ПСА >20 нг/мл >сT2c, or Gleason score >8, PSA level >20 ng/mL	D + E + G + B (каждые 21 день, 4 раза) D + E + G + B (every 21 days, 4 times)	27	0	54,6	NR	23,6
B. Melladoet и соавт. (2009) [9] B. Melladoet et al. (2009) [9]	57	сT3, или индекс Глисона >7(4 + 3), или уровень ПСА >20 нг/мл сT3, or Gleason score >7(4 + 3), or PSA level >20 ng/mL	D + E + G + F (еженедельно в течение 3 нед в 4-недельном цикле, 3 раза) D + E + G + F (weekly during 3 weeks in a 4-week cycle, 3 times)	35,3	6,0 (6,0 MO3) (6,0 MRD)	65,0	NR	35
P.R. Womble и соавт. (2011) [15] P.R. Womble et al. (2011) [15]	22	сT3, или индекс Глисона >8, или присутствие >4 компо- нентов, или уровень ПСА >20 нг/мл сT3, or Gleason score >8, or >4 components, or PSA level >20 ng/mL	D + K (каждые 21 день, 4 раза) D + K (every 21 days, 4 times)	42	0	36,4	NR	18
S. Narita и соавт. (2012) [10] S. Narita et al. (2012) [10]	18	сT3, или индекс Глисона >9, или уровень ПСА >15 нг/мл сT3, or Gleason score >9, or PSA level >15 ng/mL	D + E + L (еженедельно, 6 раз) D + E + L (weekly, 6 times)	0	11,1	77,7	NR	18

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона; ПСА — простатический специфический антиген; NR — не достигнута; K — кетоконазол; A — доксорубин; V — винбластин; E — эстрамустин; AA — антиандрогены; ET — этопозид; C — карбоплатин; P — паклитаксел; G — гозерелин; D — доцетаксел; T — трипторелин; B — бусерелин; F — флуtamид; L — лейпролид; MO3 — минимальное остаточное заболевание.
Note. RFS — relapse-free survival; Gleason — Gleason sum score; PSA — prostate specific antigen; NR — not reached; K — ketoconazole; A — doxorubicin; V — vinblastine; E — estramustine; AA — antiandrogens; ET — etoposide; C — carboplatin; P — paclitaxel; G — goserelin; D — docetaxel; T — triptorelin; B — buserelin; F — flutamide; L — leuprolide; MRD — minimal residual disease.

с гормональной терапией препаратами аЛГРГ с последующим хирургическим лечением в объеме РПЭ с ТЛАЭ. Во 2-й группе (контроля) будет выполнено только хирургическое лечение. Приблизительное время окончания исследования — октябрь 2018 г. [20]. С учетом большого числа включенных пациентов полученные результаты в исследовательской группе, возможно, смогут дать ответ на вопрос о целесообразности применения такого лечебного подхода.

Заслуживает внимания еще одно исследование — GETUG 12, которое объединило 207 больных, получавших комбинированную ХГТ (аЛГРГ + доцетаксел + эстрамустин), тогда как 206 пациентов получали только аЛГРГ. В рамках этого исследования авторами были выявлены факторы риска прогрессирования заболевания: стадия Т3–Т4, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , уровень ПСА ≥ 20 нг/мл или подтвержденное поражение лимфатических узлов. При добавлении к гормональной терапии цитостатиков было отмечено увеличение 8-летней БРВ (62 % против 50 %) по сравнению с группой гормональной терапии. Авторы исследования пришли к выводу о том, что ХГТ увеличивает БРВ у пациентов высокого риска прогрессирования. Однако необходим больший период наблюдения для оценки выживаемости без метастазирования и общей выживаемости [21].

Скандинавская группа по изучению РПЖ (Scandinavian Prostate Cancer Group Study, SPCG) опубликовала результаты исследования III фазы, в которое были включены 459 больных РПЖ высокого риска прогрессирования без лимфогенных метастазов. Больным исследуемой группы выполнено хирургическое лечение (РПЭ с ТЛАЭ) с последующим назначением 6 курсов химиотерапии препаратом доцетаксел. В группе контроля после хирургического лечения пациентам проводили динамическое наблюдение. Среди всех больных, включенных в исследование, медиана времени до прогрессирования составила 56,8 мес. Риск прогрессирования к 5 годам наблюдения составил 41 % (45 % в исследуемой группе и 38 % в группе контроля). Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 43 мес, в группе контроля — 46 мес ($p = 0,06$). Авторы заключили, что проведение адъювантной химиотерапии препаратом доцетаксел в подгруппе больных без метастазов не улучшало выживаемость до биохимического рецидива после РПЭ [22].

Таким образом, на сегодняшний день взгляд на проблему лечения РПЖ с наличием метастазов в лимфатических узлах меняется в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия. Проведение ранней ХГТ как в неоадъювантном, так и адъювантном режимах представляется крайне актуальным направлением и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования — оценка переносимости и эффективности ХГТ у больных РПЖ когорты высокого и крайне высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. инициировано и продолжает набор открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости неоадъювантной и адъювантной ХГТ у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включены 64 больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования (сТ3N0–Т3N+M0, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 8–10). Всем больным обследование проводили перед началом лечения, после 3 и 6 курсов в объеме: магнитно-резонансная томография органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование уровня ПСА выполняли перед каждым курсом терапии, остеосцинтиграфию проводили перед лечением и по его завершению. Больные разделены на 2 группы.

Группа А — пациенты, которым на 1-м этапе лечения выполняли хирургическое вмешательство, далее не позднее 6 нед проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут. Гормональную терапию осуществляли депо-формой аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Группа В — пациенты, которым на 1-м этапе лечения проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут с последующим выполнением хирургического вмешательства в объеме РПЭ с ТЛАЭ не позднее 4 нед после завершения лекарственного лечения. Гормональная терапия включала депо-форму аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Длительность лечения в группах составила 6 мес.

Контрольное обследование осуществляли после 3 и 6 циклов. После завершения комбинированного лечения за пациентами обеих групп продолжали строгое динамическое наблюдение: каждый месяц определяли уровень общего ПСА и каждые 3 мес проводили инструментальные обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография органов малого таза).

Таблица 2. Гистологическое заключение (дифференцировка опухоли по шкале Глисона)

Table 2. Results of histological examination (Gleason score)

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	n	%
Группа адъювантной химиогормональной терапии Adjuvant chemohormonal therapy		
8	10	42
9–10	14	58
Группа неoadъювантной химиогормональной терапии Neoadjuvant chemohormonal therapy		
8	25	63
9–10	15	37

В случае возникновения биохимического рецидива (повышение уровня ПСА $>0,2$ нг/мл 3 раза подряд с интервалом не менее 2 нед) после радикального лечения больному назначали гормональную терапию аЛГРГ.

Результаты

В группу адъювантной ХГТ включены 24 больных РПЖ очень высокого риска прогрессирования (Т3b–4N+M0 с наличием не менее 5 метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования операционного материала). По данным гистологического исследования опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (табл. 2). Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 7,7$ года (46–72 года). Всего проведено 142 курса ХГТ. На момент подведения результатов 23 (96 %) больных завершили весь объем лекарственного лечения.

В группу неoadъювантной ХГТ включены 40 больных РПЖ крайне высокого риска прогрессирования (Т3b–4N+M0 с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных лимфатических узлах по результатам инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (см. табл. 2). Средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 6,4$ года (43–69 лет). Всего проведено 236 курсов ХГТ. На момент анализа 36 (90 %) пациентов завершили весь объем лекарственного лечения. Динамика уровня ПСА на фоне проведения лекарственного лечения в группе неoadъювантной ХГТ представлена на рис. 1. Хирургическое лечение в объеме РПЭ с расширенной ТЛАЭ и парааортальной лимфаденэктомией проведено 35 (87 %) больным. Границы ТЛАЭ и расширенной

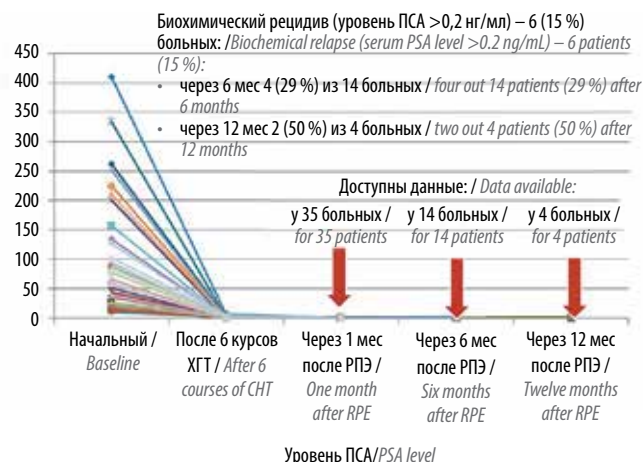


Рис. 1. Динамика уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне проведения лекарственного лечения в группе неoadъювантной химиогормональной терапии (ХГТ). РПЭ – радикальная простатэктомия

Fig. 1. Treatment-related changes in prostate-specific antigen (PSA) levels in patients receiving neoadjuvant chemohormonal therapy (CHT). RPE – radical prostatectomy

забрюшинной лимфаденэктомии показаны на рис. 2. Так, у 33 (94 %) пациентов отмечен лекарственный патоморфоз II степени, у 2 (6 %) больных – III степени.

Медиана ПСА-БРВ в группе неoadъювантной ХГТ составила 10 мес. Уровень ПСА $0,1$ нг/мл через 1 мес после операции коррелировал с более длительной БРВ ($p = 0,04$). Биохимический рецидив (уровень ПСА

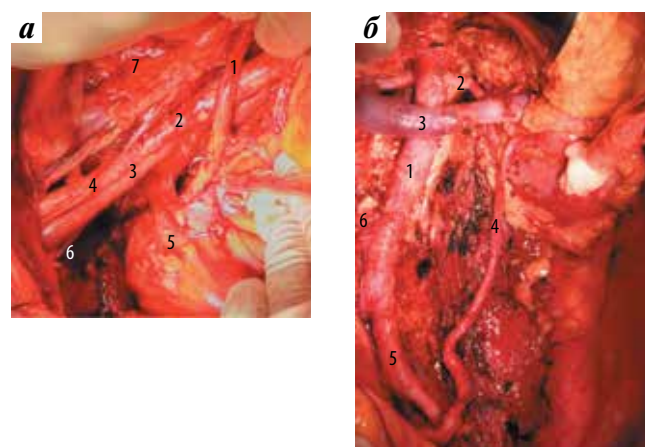


Рис. 2. Вид операционного поля после выполнения: а – тазовой лимфаденэктомии: 1 – мочеточник правый, 2 – правая наружная подвздошная артерия, 3 – левая наружная подвздошная артерия, 4 – правый бедренно-половой нерв, 5 – мочевой пузырь, 6 – правый obturatorный нерв, 7 – правая подвздошно-поясничная мышца; б – забрюшинной лимфаденэктомии: 1 – аорта, 2 – левая почечная артерия, 3 – левая почечная вена, 4 – левый мочеточник, 5 – левая общая подвздошная артерия, 6 – нижняя брыжеечная артерия

Fig. 2. Surgical field after: a – pelvic lymphadenectomy: 1 – right ureter, 2 – right external iliac artery, 3 – left external iliac artery, 4 – right femoral-genital nerve, 5 – bladder, 6 – right obturator nerve, 7 – right iliac-lumbar muscle; b – retroperitoneal lymphadenectomy: 1 – aorta, 2 – left renal artery, 3 – left renal vein, 4 – left ureter, 5 – left common iliac artery, 6 – inferior mesenteric artery

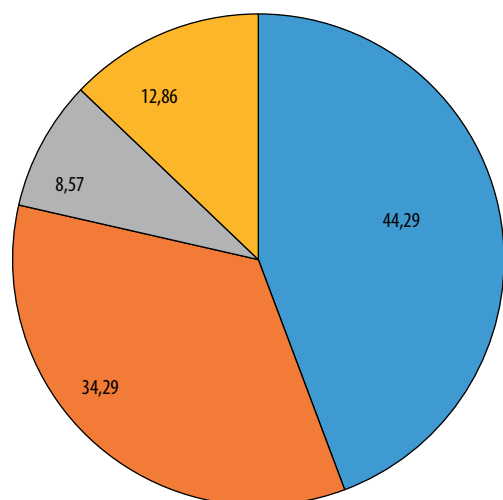


Рис. 3. Токсичность на фоне проведенного лечения в группах адъювантной и неадъювантной химиогормональной терапии
Fig. 3. Treatment-related toxicity in patients receiving adjuvant and neoadjuvant chemohormonal therapy

>0,2 нг/мл) зарегистрирован у 6 (15 %) больных в данной группе. В дальнейшем эти пациенты получали гормональную терапию аЛГРГ. Медиана ПСА-БРВ в группе адъювантной ХГТ составила 11 мес.

Основными нежелательными явлениями в 2 группах были гематологическая токсичность у 24 (34,29 %) пациентов и гастроинтестинальная токсичность у 9 (12,86 %) (диарея ($n = 6$), стоматит ($n = 3$)), однако они не превышали I–II степень. Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 6 (8,57 %) больных. У 2 (3,1 %) пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20 %. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях (рис. 3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что неадъювантная ХГТ приводит к снижению объема опухолевого поражения: по данным радиологического обследования наблюдалось существенное уменьшение размеров опухоли в ПЖ и метастазов в лимфатических узлах, вплоть до их полного исчезновения, зарегистрировано существенное снижение уровня ПСА. По результатам гистологического исследования удаленного операционного материала у всех больных отмечены изменения в виде лекарственного патоморфоза. Однако в настоящее время с учетом небольшого времени наблюдения за больными сложно с уверенностью заключить, что применение такого подхода приведет к улучшению отдаленных онкологических результатов. Ответить на этот вопрос могло бы проведение исследований III фазы. Пока же нами изучена эффективность принципиально нового лечебного подхода: проведение местного лечения в комбинации с адъювантной/неадъювантной ХГТ у больных метастатическим РПЖ крайне высокого риска прогрессирования. На наш взгляд, результаты исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость использованного режима терапии, а дальнейшее наблюдение за больными позволит очертить группу пациентов, которым можно отложить время до назначения гормональной терапии, оставив в резерве эффективную и малотоксичную лечебную опцию.

Заключение

Таким образом, подходы к терапии больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования претерпевают существенную эволюцию. На сегодняшний день изменение парадигмы лечения с более ранним назначением химиотерапии стало стандартом лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ. В настоящий момент активно изучается возможность назначения доцетаксела как элемента неадъювантной или адъювантной терапии у больных высокого и крайне высокого риска прогрессирования заболевания. Проведение рандомизированных крупных исследований позволит ответить на вопрос о целесообразности применения данной терапевтической опции в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» 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.).]
2. Chi K.N., Chin J.L., Winquist E. et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. J Urol 2008;180(2):565–70. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.012. PMID: 18554663.
3. Clark P.E., Peereboom D.M., Dreicer R. et al. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate

- cancer. *Urology* 2001;57(2):281–5. PMID: 11182337.
4. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138–42. DOI: 10.1016/j.urolgy.2004.01.040. PMID: 15183967.
 5. Febbo P.G. 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. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-05-0299>.
 6. Friedman J., Dunn R.L., Wood D. et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008;179(3):911–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.064. PMID: 18207190.
 7. Garzotto M., Higano C.S., O'Brien C. et al. Phase I/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116(7):1699–708. DOI: 10.1002/ncr.24960. PMID: 20143429.
 8. Konety B.R., Eastham J.A., Reuter V.E. et al. Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer: results of a phase I/II study. *J Urol* 2004;171(2):709–13. DOI: 10.1097/01.ju.0000108122.36893.5a. PMID: 14713792. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705625621>.
 9. Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320. PMID: 19755998. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605320>.
 10. Narita S., Tsuchiya N., Kumazawa T. et al. Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:2–7. DOI: 10.1186/1477-7819-10-1. PMID: 22214417.
 11. Zurita A.J., Pisters L.L., Wang X. et al. HHS Public Access. 2016;18(3):276–80.
 12. Prayer-galetti T., Sacco E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(2):274–80. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06760.x. PMID: 17355369.
 13. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323–7. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.08.060. PMID: 18308112.
 14. Shepard D.R., Dreicer R., Garcia J. et al. Phase II trial of neoadjuvant nab-paclitaxel in high risk patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2009;181(4):1672–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.121. PMID: 19230915. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.121>.
 15. Womble P.R., Vanveldhuizen P.J., Nisbet A.A. et al. A phase II clinical trial of neoadjuvant ketoconazole and docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in high risk patients. *J Urol* 2011;186(3):882–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.087. PMID: 21791342. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.087>.
 16. Epstein J.I., Carmichael M., Partin A.W., Walsh P.C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149(6):1478–81. PMID: 8501792.
 17. Nelson B.A., Shappell S.B., Chang S.S. et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(6):1169–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06148.x. PMID: 16686706.
 18. Stamey T.A. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Jama* 1999;281(15):1395. PMID: 10217055. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.15.1395>.
 19. Pettaway C.A., Pisters L.L., Troncso P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1050–7. PMID: 10694556. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.5.1050.
 20. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D. et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;55–62. PMID: 14747042.
 21. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
 22. Ahlgren G.M., Flodgren P., Tammela T.L.J. et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: results from the prospective randomised, open-label phase 3 scandinavian prostate cancer group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73(6):870–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.012. PMID: 29395502.

Вклад авторов

Т.В. Устинова: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 К.М. Ньюшко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Л.В. Болотина, Н.В. Харченко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 А.А. Пайчадзе: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 И.А. Тараки: обзор публикаций по теме статьи, оформление иллюстративного материала;
 А.А. Крашенинников: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала.

Authors' contributions

T.V. Ustinova: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 K.M. Nyushko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 L.V. Bolotina, N.V. Kharchenko, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the research design, analysis of the obtained data;
 A.A. Paychadze: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 I.A. Taraki: reviewing of publications of the article's theme, design of illustrative material;
 A.A. Krashennnikov: obtaining data for analysis, design of illustrative material.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.В. Устинова/T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>
 К.М. Ньюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
И.А. Тараки/I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
А.А. Крашенинников/A.A. Krashennnikov: <http://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

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

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: 14.07.2018. **Принята к публикации:** 22.08.2018.
Article received: 14.07.2018. **Accepted for publication:** 22.08.2018.

Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

У пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и быстрым ростом уровня простатического специфического антигена существует высокий риск образования метастазов. До недавнего времени не существовало стандарта терапии данной категории пациентов. В двойное слепое исследование III фазы PROSPER был включен 1401 пациент с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и с временем удвоения уровня простатического специфического антигена 10 мес или менее. Пациенты продолжали получать андрогендепривационную терапию в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг или плацебо. По данным исследования медиана выживаемости без образования метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо. Терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24–0,35; $p < 0,001$). Нежелательные явления соответствовали установленному профилю безопасности энзалутамида.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):68–77.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-68-77

New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev

National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a rapidly rising prostate-specific antigen level are at high risk for metastasis. Until recently there was no standard of treatment for this category of patients. A total of 1401 patients with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less underwent randomization to double-blind, phase III PROSPER trial. Patients were continuing androgen-deprivation therapy in combination with enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. The median metastasis-free survival was 36.6 months in the enzalutamide group versus 14.7 months in the placebo group. Enzalutamide treatment resulted in a 71 % lower risk of radiographic progression or death than did placebo (hazard ratio 0.29; 95 % confidence interval 0.24 to 0.35; $p < 0.001$). Adverse events were consistent with the established safety profile of enzalutamide.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

For citation: Alekseev B. Ya. New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):68–77.

Лечение пациентов с распространенным и рецидивным раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии в связи с продолжающимся ростом как заболеваемости, так и смертности от этого злокачественного новообразования в России. Несмотря на увеличение доли больных с локализованными формами опухоли, в 2017 г. у 42 % пациентов был первично диагностирован

местно-распространенный и метастатический опухолевый процесс [1]. Кроме того, у значительного числа больных, которым по поводу начальных стадий РПЖ проводится местное радикальное лечение (хирургическое или лучевое), возникает прогрессирование заболевания, чаще всего в варианте биохимического рецидива — повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) без признаков

местного рецидива или генерализации процесса. Несмотря на достижения методов лучевой диагностики в визуализации опухолевых очагов даже небольшого размера и попытки проведения локальных методов лечения, направленных на эрадикацию метастазов, стандартным методом лечения больных как с биохимическим рецидивом, так и с диагностированными распространенными формами РПЖ является гормональная андрогендепривационная терапия (АДТ) [2]. У больных неметастатическим РПЖ АДТ обычно назначают в качестве адъювантного лечения после дистанционной лучевой терапии и реже после радикальной простатэктомии как самостоятельный вариант терапии при невозможности проведения радикальных методов местного лечения, а также при развитии биохимического рецидива после операции или облучения. У ряда больных, получающих кастрационную терапию в таких клинических ситуациях, при динамическом наблюдении отмечается дальнейшее прогрессирование болезни в виде только увеличения уровня ПСА и/или местного рецидива опухоли без появления метастатических очагов. Такую стадию заболевания называют неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (нмКРРПЖ). Несмотря на определенные сложности в диагностике нмКРРПЖ (необходим тщательный мониторинг уровня ПСА и регулярное применение стандартных методов лучевой диагностики), число больных с этой стадией опухолевого процесса возрастает, что связано с увеличением числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей АДТ по поводу ПСА-рецидива.

При дальнейшем прогрессировании заболевания у больных нмКРРПЖ диагностируют отдаленные метастазы, т.е. развивается финальная стадия опухолевого процесса — метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ). Несмотря на значительные успехи в лечении мКРРПЖ, достигнутые при применении химиотерапии таксанами (доцетаксел, кабазитаксел) и антиандрогенами нового поколения (энзалутамид, абиратерона ацетат), медиана выживаемости больных на этой стадии развития болезни в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 мес [3–5]. Поэтому увеличение периода до появления отдаленных метастазов — выживаемости без метастазов (ВБМ) — является основной задачей лечения больных нмКРРПЖ. Увеличение ВБМ транслируется в увеличение общей выживаемости (ОВ) больных [6]. Кроме того, более длительный период до развития костных метастазов приводит к увеличению периода до возникновения костных осложнений и, соответственно, к улучшению качества жизни больных.

По данным M.R. Smith и соавт., костные метастазы по результатам скинтиграфии диагностировали у каждого 3-го больного нмКРРПЖ в течение 2 лет наблюдения, а медиана ВБМ составила 30 мес [7].

В другом исследовании за 2-летний период наблюдения костные метастазы развились у 46 % пациентов, а 20 % больных умерли от мКРРПЖ [8]. Медиана ВБМ составила 25 мес. Были выделены факторы неблагоприятного прогноза течения нмКРРПЖ, при которых период до развития метастазов уменьшался. К ним относится уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ более 10 нг/мл и период удвоения уровня ПСА менее 10 мес [7, 9].

К 2018 г. в руководствах международных онкологических и урологических профессиональных сообществ отсутствовали конкретные рекомендации по тактике лечения больных нмКРРПЖ. Так, клиническое руководство Европейского общества урологов (EAU) 2018 г. рекомендует определенный алгоритм обследования больных на предмет выявления метастазов, основанный на факторах прогноза, а также включение больных в клинические исследования [2]. Рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN 2017) также предлагали включать пациентов в клинические исследования (предпочтительно), наблюдать, если период удвоения уровня ПСА составляет более 10 мес, или проводить гормональную терапию 2-й линии (антиандрогены, кетоконазол, стероиды, эстрогены) [10]. Следует отметить, что применение в качестве 2-й линии антиандрогенной терапии флутамида, бикалутамида, эстрогенов, стероидов и кетоконазола может приводить только к снижению уровня ПСА, но никогда не увеличивает ВБМ и ОВ.

Наиболее крупным являлось рандомизированное исследование III фазы по изучению влияния деносу-маба на ВБМ [11]. В протокол включили 1432 больных нмКРРПЖ с уровнем ПСА более 8,0 нг/мл и/или периодом удвоения уровня ПСА 10 мес и менее. Пациентов рандомизировали в группы деносу-маба ($n = 716$) и плацебо ($n = 716$). Медиана ВБМ в группе деносу-маба была на 4,2 мес больше, чем в группе плацебо (29,5 и 25,2 мес соответственно; $p = 0,028$). В то же время ОВ больных в группах деносу-маба и плацебо достоверно не различалась (43,9 и 44,8 мес соответственно; $p = 0,91$). Кроме того, у 5 % больных, получавших деносу-маб, развился остеонекроз нижней челюсти, а у 2 % — гипокальциемия. В связи с отсутствием различий в выживаемости и высокой частотой некроза нижней челюсти Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) не рекомендовали применять деносу-маб у больных нмКРРПЖ.

Для терапии 1-й линии у больных мКРРПЖ в настоящее время чаще всего используют препараты с антиандрогенным механизмом действия, так называемые новые антиандрогены, — абиратерон и энзалутамид. Последний является суперселективным блокатором

андрогенового рецептора. За счет конкурентного с андрогенами блокирования рецептора, подавления транслокации рецептора в ядро и блокирования его связывания с ДНК препарат обладает выраженной противоопухолевой активностью. Энзалутамид продемонстрировал увеличение ОВ больных мКРРПЖ при его применении как в 1-й, так и во 2-й линии терапии после неэффективности доцетаксела [5, 12]. Энзалутамид обладает хорошей переносимостью, не требует, в отличие от абиратерона, комбинации со стероидами и, соответственно, может быть безопасно назначен гораздо более широкому контингенту больных, чем абиратерон. В связи с высокой эффективностью и низкой токсичностью энзалутамид стал наиболее популярным препаратом для лечения мКРРПЖ.

В 2016 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы STRIVE, в котором сравнивали результаты применения энзалутаида и бикалутаида у больных нмКРРПЖ и мКРРПЖ [13]. В исследование включили 139 больных нмКРРПЖ, из них 70 были рандомизированы в группу энзалутаида, 69 — в группу бикалутаида. При анализе ВБМ выявлено выраженное преимущество энзалутаида: медиана ВБМ в группе больных, получавших энзалутамид, не была достигнута, в группе больных, принимающих бикалутамид, она составила 8,6 мес ($p < 0,001$). Снижение уровня ПСА ≥ 50 и ≥ 90 % также значительно чаще наблюдалось в группе энзалутаида (в 76 и 59 % случаев) по сравнению с группой бикалутаида (в 25 и 7 % случаев). Таким образом, энзалутамид продемонстрировал потенциальные возможности существенного улучшения результатов лечения больных нмКРРПЖ, что было подтверждено данными исследования III фазы PROSPER.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PROSPER было проведено в более чем 300 центрах в 32 странах мира [14]. В него включали больных, соответствующих критериям нмКРРПЖ высокого риска прогрессирования: кастрационный уровень тестостерона (не более 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), 3 последовательных повышения уровня ПСА, минимальное значение ПСА более 2,0 нг/мл, период удвоения уровня ПСА не более 10 мес и отсутствие отдаленных метастазов по данным компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии и скинтиграфии скелета. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в 2 группы: в 1-й группе пациенты принимали энзалутамид в дозе 160 мг/сут, во 2-й — плацебо. Перед рандомизацией пациенты были стратифицированы по времени удвоения уровня ПСА (< 6 и ≥ 6 мес) и наличию или отсутствию в анамнезе получения остеомодифицирующих препаратов. Лечение в обеих группах проводили

до появления прогрессирования, зафиксированного по данным лучевых методов диагностики в центральной независимой радиологической лаборатории. Рост уровня ПСА без появления отдаленных метастазов не рассматривался как критерий прекращения терапии. Допускалось прекращение лечения при развитии токсичности или признаков клинического прогрессирования.

Первичной конечной точкой исследования являлось время до выявления метастазов (ВБМ), которое определялось от момента рандомизации до обнаружения метастатических очагов по данным радиологического обследования или до смерти больного по любой причине. Кроме того, в исследовании оценивали и такие параметры, как ПСА-безрецидивная выживаемость, частота ответа по уровню ПСА (снижение более чем на 50 % от исходного), время до начала другой противоопухолевой терапии, качество жизни больных, ОВ и безопасность.

В протокол PROSPER был рандомизирован 1401 больной: 933 — в группу энзалутаида и 468 — в группу плацебо. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана периода удвоения уровня ПСА составила 3,8 мес в группе энзалутаида и 3,6 мес в группе плацебо. У большинства (77 %) пациентов в обеих когортах период удвоения уровня ПСА был менее 6 мес. Всего 1395 рандомизированных больных получили хотя бы одну дозу энзалутаида или плацебо. Медиана длительности терапии составила 18,4 мес в группе больных, получавших энзалутамид, и 11,1 мес в группе плацебо. На момент окончания сбора данных 810 больных продолжали лечение: 634 — в группе энзалутаида и 176 — в группе плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения терапии были прогрессирование процесса (у 15 % больных в группе энзалутаида и у 44 % в группе плацебо) и нежелательные явления (у 10 и 6 % больных соответственно).

На момент анализа данных прогрессирование процесса было выявлено у 219 (23 %) больных в группе энзалутаида и у 228 (49 %) в группе плацебо. Медиана ВБМ в группе энзалутаида составила 36,6 мес, в группе плацебо — 14,7 мес (рис. 1; табл. 2). Таким образом, терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24—0,35; $p < 0,001$).

Из 219 пациентов из группы энзалутаида, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный показатель, у 187 (85 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 32 (15 %) пациента умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования. Из 228 пациентов из группы плацебо, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала исследования¹

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients at the start of the study¹

Показатель Characteristic	Группа энзалутамида (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	74 (50–95)	73 (53–92)
Оценка общего состояния по шкале ECOG, n (%): ² ECOG performance status, n (%): 0 1 отсутствующие данные no data	747 (80) 185 (20) 1 (<1)	382 (82) 85 (18) 1 (<1)
Медиана уровня ПСА в сыворотке крови (диапазон), нг/мл Median serum PSA level (range), ng/ml	11,1 (0,8–1071,1)	10,2 (0,2–467,5)
Медиана времени удвоения уровня ПСА (диапазон), мес Median PSA doubling time (range), months	3,8 (0,4–37,4)	3,6 (0,5–71,8)
Распределение, n (%): Distribution, n (%): <6 мес <6 months ≥6 мес ≥6 months отсутствующие данные no data	715 (77) 217 (23) 1 (<1)	361 (77) 107 (23) 0
Использование остеомодифицирующих препаратов, n (%): Use of bone-modifying drugs, n (%): нет no да yes	828 (89) 105 (11)	420 (90) 48 (10)

¹На момент начала исследования не отмечено значимых различий между группами в отношении этих характеристик. Сумма процентных значений может не быть равной 100 из-за округления.

¹At the start of the study, no significant differences between the groups were observed for these characteristics. Sums of percent values can diverge from 100 due to roundoff.

²Показатели по шкале для оценки общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составляют от 0 до 5, при этом более высокие значения указывают на более высокую степень инвалидизации, а показатель 5 соответствует смерти.

²Values per the performance scale of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vary from 0 to 5, and higher values correspond to higher level of disability while 5 corresponds to death.

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген.

Note. PSA — prostate-specific antigen.

показатель, у 224 (98 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 4 (2 %) умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования (см. табл. 2). Более половины случаев рентгенологического прогрессирования приходилось на мягкие ткани (у 109 (58 %) из 187 пациентов в группе энзалутамида и у 132 (59 %) из 224 пациентов в группе плацебо).

Терапия с применением энзалутамида была более эффективной, по сравнению с плацебо, в отношении ключевых вторичных конечных показателей: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей

противоопухолевой терапии (см. табл. 2; рис. 2). В общей сложности, у 138 (15 %) пациентов в группе энзалутамида и у 222 (48 %) в группе плацебо было прекращено лечение в рамках исследования и начата последующая противоопухолевая терапия. Наиболее часто использовавшейся последующей терапией было применение абиратерона ацетата (у 52 (38 %) из 138 пациентов в группе энзалутамида и у 81 (36 %) из 222 пациентов в группе плацебо). На момент первого промежуточного анализа ОВ умерли 103 (11 %) пациента в группе энзалутамида и 62 (13 %) в группе плацебо (см. табл. 2). Ни в одной группе не была достигнута медиана ОВ. Частота достижения ответа

Таблица 2. Первичные и вторичные конечные показатели¹

Table 2. Primary and secondary endpoints¹

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутами- да (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Первичные конечные показатели Primary endpoints				
Медиана выживаемости без образования метастазов, мес Median metastasis-free survival, months	36,6	14,7	0,29 (0,24–0,35)	<0,001
Метастаз или смерть, n (%) ² Metastasis or death, n (%) ²	219 (23)	228 (49)	—	—
Рентгенологическое прогрессирование, число/общее число (%) X-ray progression, number/total number (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	—	—
Новые метастазы в костях, число/общее число (%) New metastases in bones, number/total number (%)	71/219 (32)	79/228 (35)	—	—
Новые метастазы в мягких тканях, число/общее число (%) New metastases in soft tissue, number/total number (%)	109/219 (50)	132/228 (58)	—	—
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	79/219 (36)	116/228 (51)	—	—
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	34/219 (16)	27/228 (12)	—	—
Новые метастазы одновременно в костях и в мягких тканях, число/общее число (%) New simultaneous metastases in bones and soft tissue, number/total number (%)	7/219 (3)	13/228 (6)	—	—
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	7/219 (3)	12/228 (5)	—	—
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	3/219 (1)	1/228 (<1)	—	—
Вторичные конечные показатели Secondary endpoints				
Прогрессирование, определяемое по уровню ПСА: PSA progression: медиана времени до прогрессирования, мес median time to progression, months	37,2	3,9	0,07 (0,05–0,08)	<0,001
пациенты, у которых выявлено прогрессирование, n (%) patients with progression, n (%)	208 (22)	324 (69)	—	—
Применение последующей антинеопластической терапии: Use of subsequent antineoplastic therapy: медиана времени до первого применения, мес median time to first use, months	39,6	17,7	0,21 (0,17–0,26)	<0,001
пациенты, для которых применяли такую терапию, n (%) patients who received this therapy, n (%)	142 (15)	226 (48)	—	—
Общая выживаемость: Overall survival: медиана, мес median, months	НД NR	НД NR	0,80 (0,58–1,09)	0,15
умершие пациенты, n (%) patients who died, n (%)	103 (11)	62 (13)	—	—
подтвержденный ответ по уровню ПСА ≥50 %, n (%) confirmed PSA response ≥50 %, n (%)	712 (76)	11 (2)	—	—

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутами- да (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P ³ : Decrease in FACT-P score ³ :				
медиана времени до уменьшения суммы баллов, мес median time to decrease in total score, months	11,1	11,1	0,92 (0,79–1,08)	—
пациенты, у которых произошло уменьшение суммы баллов, n (%) patients with decreased total score, n (%)	506 (54)	239 (51)	—	—

¹В анализе выживаемости без метастазов приведено отношение рисков для образования метастазов или смерти, в анализе общего выживания — отношение рисков для смерти.

¹In analysis of metastasis-free survival, risk ratio for metastases or death is indicated; in analysis of overall survival — risk ratio for death.

²Смерть определяли как смерть при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования, которая произошла в период с момента рандомизации до 112 дней после прекращения режима терапии в рамках исследования.

²Death was defined as death without signs of X-ray progression which took place between randomization and 112 days after the end of study therapy regimen.

³Показатели по «шкале функциональной оценки противоопухолевой терапии — рак предстательной железы» (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) составляют от 0 до 156, при этом более высокие значения указывают на более благоприятное качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P было определено как уменьшение общего показателя по шкале, как минимум, на 10 пунктов относительно начального значения для каждого пациента.

³Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) score varies from 0 to 156, and the highest values indicate better quality of life associated with health. Decrease in total FACT-P score was defined as a decrease in total score of at least 10 points relative to the baseline value for each patient.

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген; НД — не достигнуто.

Note. PSA — prostate-specific antigen; NR — not reached.

Медиана выживаемости без образования метастазов (95 % доверительный интервал), мес / Median metastasis-free survival (95 % confidence interval), months

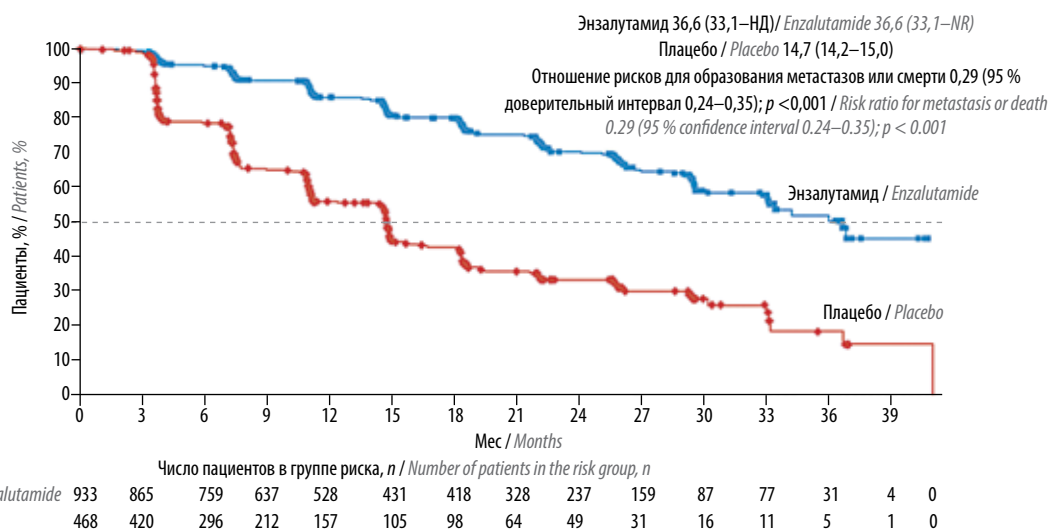


Рис. 1. Оценка Каплана—Майера для выживаемости без образования метастазов. Показаны данные по первичному конечному показателю, выживаемость без образования метастазов. Пунктирной линией указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на модели регрессии Кокса, которая была стратифицирована в соответствии со значениями времени удвоения уровня простатического специфического антигена (<6 или ≥6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. НД — не достигнуто.

Fig. 1. Kaplan—Meier estimator for metastasis-free survival. Data for primary endpoint — metastasis-free survival — are presented. Dashed line shows median value. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (<6 or ≥6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. NR — not reached.

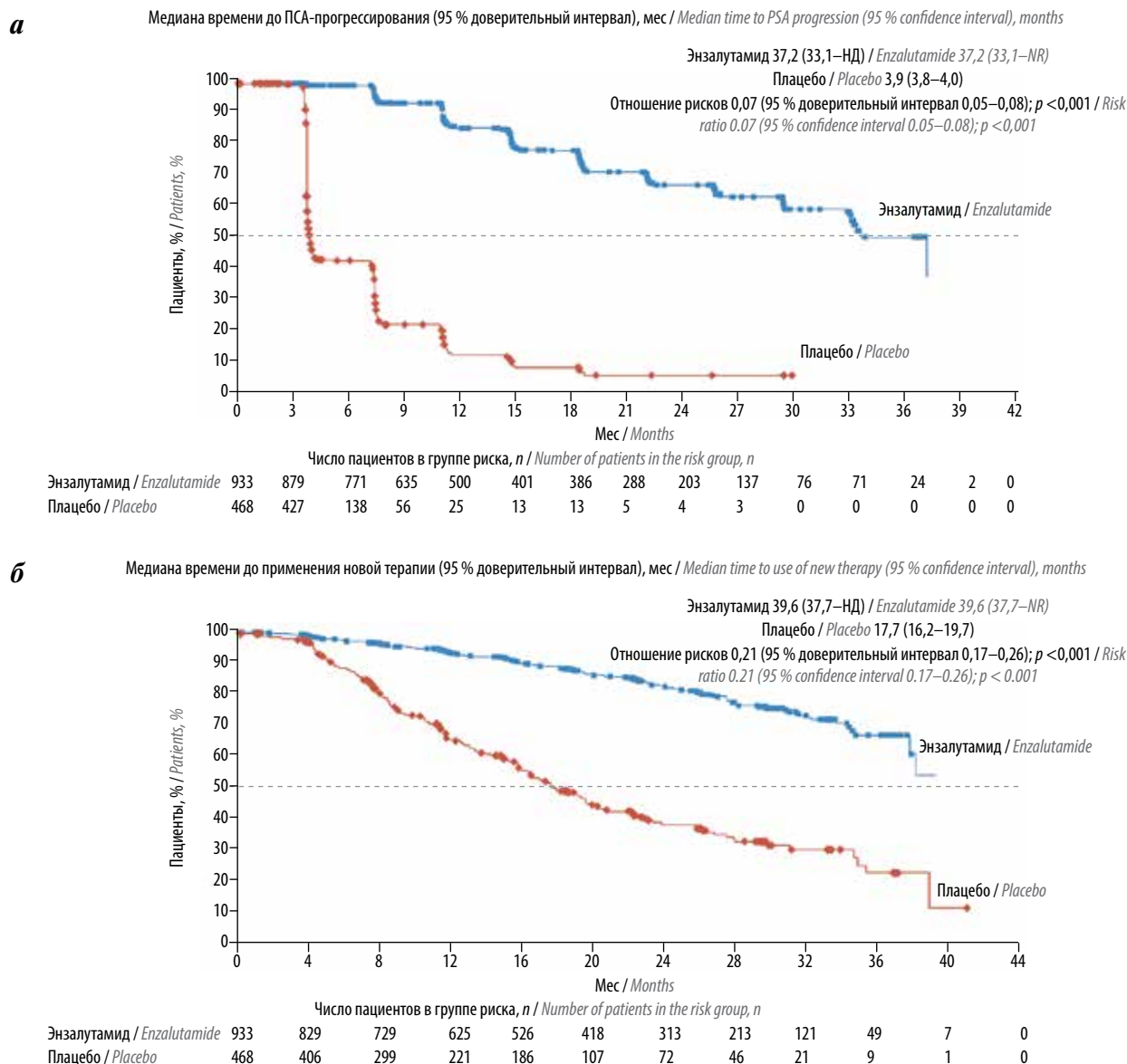


Рис. 2. Оценка Каплана—Майера для времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии. Показаны данные для вторичных конечных показателей эффективности: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА (а), и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии (б). Пунктирной линией на каждой панели указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на моделях регрессии Кокса, которые стратифицированы в соответствии со значениями времени удвоения уровня ПСА (< 6 или ≥ 6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. ПСА — простатический специфический антиген; НД — не достигнуто

Fig. 2. Kaplan—Meier estimator of time to PSA progression and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy. Data for secondary endpoints are shown: time to PSA progression (a) and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy (b). Dashed lines show median values at each panel. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (< 6 or ≥ 6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. PSA — prostate-specific antigen, NR — not reached.

уровня ПСА 50 % или более была выше в группе энзалутамида (76 %) по сравнению с группой плацебо (2 %).

Информация о нежелательных явлениях, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, представлена в табл. 3. Наиболее часто отмечавшимся

нежелательным явлением у пациентов, получавших энзалутамид, была утомляемость. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, которые возникали чаще (на ≥ 2 %) в группе энзалутамида, чем в группе плацебо, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, были гипертензия (12 %

Таблица 3. Нежелательные явления, n (%)

Table 3. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Любое Any	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Любое серьезное ¹ Any serious ¹	226 (24)	—	85 (18)	—
Приведшее к прекращению исследуемого режима терапии Leading to the end of the study therapy regimen	87 (9)	—	28 (6)	—
Приведшее к смертельному исходу Leading to death	32 (3)	—	3 (1)	—
Наиболее частые нежелательные явления, возникшие у ≥5 % пациентов² <i>The most frequent adverse events detected in ≥5 % of patients²</i>				
Утомляемость Fatigue	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Приливы Hot flushes	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Тошнота Nausea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Диарея Diarrhea	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Падение Fall	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Запор Constipation	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Головокружение Vertigo	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Артралгия Arthralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Астения Asthenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Боль в спине Back pain	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Головная боль Headache	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Гематурия Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Инфекция мочевыводящих путей Urine tract infection	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
Уменьшение массы тела Decreased weight	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Задержка мочи Urinary retention	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес The most interesting adverse events				
Гипертензия ³ Hypertension ³	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы ⁴ Significant adverse events related to the cardiovascular system ⁴	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Нарушения психической деятельности ⁵ Decreased mental performance ⁵	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Нарушение функции печени Decreased liver function	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Нейтропения Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Судороги Seizures	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Синдром задней обратимой энцефалопатии Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0

¹Серьезными нежелательными явлениями считали те, которые были угрожающими жизни, привели к смерти, продолжительной госпитализации, неспособности осуществлять нормальную жизнедеятельность либо привели к врожденной аномалии или пороку развития. Полное определение приведено в протоколе.

¹Adverse events were considered serious if they were life-threatening, lead to death, prolonged hospitalization, inability to function normally, or lead to congenital anomaly or developmental defect. The full description is presented in the protocol.

²Перечислены нежелательные явления, которые были зарегистрированы, как минимум, у 5 % пациентов в каждой группе, в порядке уменьшения частоты.

²Adverse events detected in at least 5 % of patients in each group are listed in order of decreasing frequency.

³Это нежелательное явление включает повышенное артериальное давление.

³This adverse event includes elevated arterial pressure.

⁴Это нежелательное явление включает острый инфаркт миокарда, геморрагические цереброваскулярные состояния, ишемические цереброваскулярные состояния и сердечную недостаточность.

⁴This adverse event includes acute myocardial infarction, hemorrhagic cerebrovascular events, ischemic cerebrovascular states, and heart failure.

⁵Это нежелательное явление включает ухудшение памяти, нарушения внимания, когнитивные нарушения, амнезию, болезнь Альцгеймера, сенильную деменцию, нарушения психической деятельности и васкулярную деменцию.

⁵This adverse event includes memory impairment, attention disorders, cognitive disorders, amnesia, Alzheimer's disease, senile dementia, mental activity disorders, and vascular dementia.

против 5 %), значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (5 % против 3 %) и нарушения психической деятельности (5 % против 2 %). У 3 пациентов из группы энзалутамида возникли судороги, все эти явления были оценены как серьезные и связанные с применением лекарственного препарата и возникли в течение 180 дней после начала применения энзалутамида (у 1 пациента с судорогами терапия энзалутамидом была прекращена, у другого возникло осложнение, которое привело

к смертельному исходу). Большой процент пациентов, получавших энзалутамид, сообщили о случаях падения и непатологических переломах, по сравнению с группой плацебо (17 % против 8 %). Следует отметить, что профиль безопасности энзалутамида согласовался с профилем безопасности, описанным в предыдущих клинических исследованиях, проведенных с участием мужчин с кастрационно-резистентным РПЖ [5, 12, 13]. В процессе лечения не выявлено никакого уменьшения качества жизни в связи с терапией энзалутамидом.

Таким образом, результаты исследования PROSPER показали, что применение энзалутамида у больных нмКРПЖ с быстрым ростом уровня ПСА приводит к существенному (на 21,9 мес) увеличению периода до появления метастазов и снижает риск радиологического прогрессирования на 71 %. Кроме того, энзалутамид увеличивает время до ПСА-прогрессирования и период до назначения другой противоопухолевой терапии. Качество жизни больных, получавших энзалутамид и плацебо, не различалось. Энзалутамид приводил к более частому развитию

нежелательных явлений, но профиль токсичности препарата был предсказуемым, а большинство нежелательных явлений — контролируемые. Результаты исследования PROSPER меняют современные подходы к терапии нмКРПЖ, а энзалутамид может являться препаратом выбора для данной категории больных. На сегодняшний момент применение энзалутамида у больных нмКРПЖ уже рекомендовано руководствами NCCN 2018 (рекомендации категории 1) и Американской урологической ассоциации (AUA 2018; стандарт терапии, уровень доказательности A) [15, 16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 «НМИЦ радиологии» 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.)].
2. EAU guidelines 2018. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/>.
3. 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.
4. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239. PMID: 25354111.
6. Xie W., Regan M.M., Buyse M. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097–104. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9987. PMID: 28796587.
7. Smith M.R., Kabbavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529. PMID: 15860850.
8. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/encr.25762. PMID: 21523719.
9. Smith M.R., Saad F., Oudard S. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716. PMID: 24043751.
10. NCCN guidelines version 2.2017. February 21, 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
11. Smith M.R., Saad F., Coleman R. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9. PMID: 22093187.
12. 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.
13. Penson D.F., Armstrong A.J., Concepcion R. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098–106. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.9285. PMID: 26811535.
14. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
15. NCCN guidelines 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
16. AUA guidelines 2018. Available at: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).

ORCID автора/ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании «Астеллас».

Financing. The study was performed with the support of Astellas.

Статья поступила: 13.08.2018. Принята к публикации: 19.09.2018.

Article received: 13.08.2018. Accepted for publication: 19.09.2018.

Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели

Л.О. Севергина, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев,
Д.А. Кисляков, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Д.О. Королев

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

Контакты: Любовь Олеговна Севергина losevergina@gmail.com

Цель исследования — совершенствовать морфологическую диагностику в целях более точного прогнозирования послеоперационного течения заболевания и оптимизации лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 пациента (28 мужчин) в возрасте 25–71 года, перенесших лазерную резекцию опухоли мочевого пузыря единым блоком. В 9 случаях имели место множественные (2 и более) опухоли мочевого пузыря. Крупные новообразования (2 см и более по одному из параметров размера) были удалены у 6 больных.

Результаты. Большинство ($n = 22$) удаленных опухолей гистологически было представлено папиллярным уротелиальным раком с низкой степенью злокачественности (G_1) и уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP); в 6 биоптатах верифицирована степень G_2 , в 1 — G_3 . Поскольку у 3 больных имела место инвазия опухоли в детрузор, т. е. инвазивная форма рака мочевого пузыря (T_2), они были исключены из дальнейшего исследования.

Обсуждение. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком на сегодняшний день представляет собой наиболее оптимальную технику оперативного лечения больных и позволяет получить репрезентативный биопсийный материал. Для адекватной и максимально полной морфологической оценки удаленных опухолей мы рекомендуем: расширить зону резекции и увеличить отступ от основания опухоли до 1 см, что позволит отсечь циркулярный (горизонтальный) край резекции; дополнительно брать рандомную щипковую биопсию из кратера основания удаленной опухоли (вертикальный хирургический край резекции). В нашем исследовании у 3 пациентов морфологически был выявлен положительный циркулярный край, в 1 наблюдении в нем обнаружены фокусы перинеуральной и периваскулярной инвазии. В целях более точного прогнозирования течения опухолевого процесса нами предложена субклассификация стадии T_1 в зависимости от глубины инвазии опухоли в подслизистый слой, критерием которой является вовлеченность собственной мышечной пластинки.

Заключение. Морфологическая оценка состояния циркулярного края резекции позволит скорректировать тактику послеоперационного ведения пациентов. Использование дополнительной субклассификации опухолей стадии T_1 (T_{1a} и T_{1b}) рекомендуется для прогнозирования характера послеоперационного течения заболевания и развития его рецидива.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, папиллярный уротелиальный рак, лазерная резекция опухоли единым блоком, субклассификация рака мочевого пузыря

Для цитирования: Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Дымов А.М. и др. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели. Онкоурология 2018;14(3):78–84.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-78-84

Laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: clinical and morphological specificities

L.O. Severgina, N.I. Sorokin, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko, D.V. Enikeev, D.A. Kislyakov, L.M. Rapoport, I.A. Korovin, D.O. Korolev

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

Objectives to enhance the morphological diagnostic complex in order to predict postoperative outcomes in a more accurate way and to optimize patients with non-muscular invasive bladder cancer treatment.

Materials and methods. The study included 34 patients from 25 to 71 years old underwent laser en-block resection, the most of them were males — 28. In 9 cases multiple carcinomas (2 or more) were found. Huge tumors (2 cm or more in one dimension) were resected in 6 patients.

Results. The major part of tumors removed ($n = 22$) histologically appeared to be papillary urothelial carcinomas with low grade of malignancy and PUNLMP; in 6 cases G_2 was verified, one tumor with high malignancy potentiation — G_3 . In 3 patients intramuscular invasion was found (invasive carcinoma T_2) excluding them from the study.

Discussion. Laser en-block resection of non-muscle-invasive bladder cancer appears to be the most optimal approach in operative treatment that provides representative histological material. For correct morphological estimate we recommend either to expand the resection zone to 1 cm which allows to remove circular resection margin or to take extra pinch biopsy from tumor crater (vertical margin). In 3 patients from our study positive

circular margin was revealed histologically whereas foci of perineural and perivascular invasion were found in one case. A new subgrading of stage T1 depending on intramuscular invasion depth was suggested whereas the main criteria is the muscularis mucosae involvement.

Conclusion. Morphological estimate of circular resection margin provides an ability to predict postoperative outcomes and correct the treatment in one or another way. Subgrading for T1-stage tumors is recommended for following correct postoperative prognosis and possibility of tumor recurrence.

Key words: non-muscular invasive bladder cancer, papillary urothelial carcinoma, laser en-bloc resection, substaging of bladder cancer

For citation: Severgina L.O., Sorokin N.I., Dymov A.M. et al. Laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: clinical and morphological specificities. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):78–84.

Введение

В настоящее время рак мочевого пузыря занимает 2-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований органов мочеполовой системы. При этом у 75 % всех впервые выявленных карцином отсутствует инвазия в мышечный слой стенки пузыря [1], таким образом их «деликатное», но одновременно радикальное удаление с последующей внутрипузырной инстилляцией химиопрепарата можно считать идеальным способом лечения пациента. Хирургическое лечение при этом преследует 2 цели — удаление всех видимых новообразований мочевого пузыря и точное стадирование опухолевого процесса на основании морфологического изучения полученного материала.

Современные рекомендации по оперативному лечению неинвазивного рака мочевого пузыря включают как возможность послойного удаления опухоли посредством стандартной трансуретральной резекции (с-ТУР), так и лазерную резекцию опухоли единым блоком (L-ERBT), которая представляет собой наиболее перспективную и прогрессивную методику на сегодняшний день. С одной стороны, этот тип операций является наиболее щадящим для пациента, поскольку изначально исключает многократное «травмирование» опухоли в процессе с-ТУР посредством ее фрагментации и последующее флотирование комплексов опухолевых клеток в полости мочевого пузыря. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о возможности их последующей имплантации в слизистую оболочку и развития рецидива карциномы [2]. С другой стороны, в отличие от с-ТУР, полученный после проведения L-ERBT материал всегда представляет собой неразделенные между собой опухоль и достаточно крупный фрагмент подлежащей стенки пузыря с подслизистым и мышечным слоями — комплекс опухоль — основание. Кроме того, L-ERBT имеет существенные клинические преимущества перед с-ТУР — полное отсутствие обтураторного рефлекса и связанных с ним случайных перфораций и кровотечений [3].

Обязательное условие для точного морфологического стадирования по параметру T — получение в биоптате элементов детрузора (мышечного слоя), так

как именно этот критерий позволяет исключить мышечно-инвазивный рак (стадии T2 и выше). Таким образом, наличие пучков клеток мышечного слоя в основании опухоли является критерием качественно выполненной резекции и обязательно фиксируется в морфологическом заключении. Отсутствие элементов детрузора часто наблюдается во фрагментах опухоли, удаленной посредством с-ТУР, — по данным различных авторов и нашему опыту составляет до 30–50 % случаев. Это оставляет открытым вопрос о глубине инвазии и оказывает непосредственное влияние на результаты лечения, поскольку считается показателем нерадикально выполненной резекции опухоли и является показанием к проведению повторной операции. Что же касается L-ERBT, то многими исследованиями отмечено высокое качество биопсийного материала, полученного в ходе оперативного вмешательства, а наличие элементов детрузора в основании опухоли достигает 97–100 % [4].

Для определения степени злокачественности (параметр G) важным условием считается максимальное сохранение целостности опухоли и ее папиллярных структур. Получаемая при L-ERBT нативная структура опухоли с неизменной вертикальной архитектурой позволяет более точно проводить ее морфологическое типирование, в отличие от биопсийного материала после с-ТУР, когда патоморфолог получает разрозненные и неориентированные фрагменты опухолевой ткани. Таким образом, только наличие единого комплекса опухоль — основание дает возможность в рамках гистологического исследования максимально достоверно оценивать необходимые параметры.

Цель исследования — изучение особенностей морфологической оценки опухолей мочевого пузыря, удаленных по технике L-ERBT.

Материалы и методы

В проспективное исследование (с последующим активным наблюдением) были включены 34 пациента, находившихся на лечении в Клинике урологии им. М.Р. Фронштейна, с диагностированным по данным цистоскопии и лучевых методов исследования мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (стадий Ta

и T1). Критерием включения являлся первично диагностированный рак мочевого пузыря стадии Ta–T1 с размером опухолевого узла до 3 см. Число опухолей у пациентов варьировалось от 1 до 6. Критерием исключения было также выявление мышечно-инвазивного рака при морфологическом исследовании и другие (неуротелиального гистогенеза) формы рака мочевого пузыря. При проведении L-ERBT использовался внедренный в клиническую практику в 2017 г. в России двухволновый лазерный аппарат FiberLase U1 (Уролаз) российской компании НТО «ИРЭ-Полус» на основе тулий- (1,94 мкм) и эрбий- (1,56 мкм) волоконных лазеров с выходной мощностью 120 Вт для длины волны 1,94 мкм и 15 Вт для длины волны 1,56 мкм. Применялись следующие режимы работы: длина волны 1,94 мкм, энергия излучения 1 Дж, частота — 10 Гц. Полученные интраоперационные биоптаты (удаленную опухоль с основанием) отправляли на гистологическое исследование в централизованное патологоанатомическое отделение.

Согласно существующим рекомендациям (Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 и 2004 гг.) по морфологической оценке интраоперационных биопсий в удаленных новообразованиях определяли такие параметры, как структура, степень злокачественности (дифференцировки) опухоли, наличие элементов детрузора, инвазия за базальную мембрану в подлежащие подслизистый и мышечный слои стенки пузыря в основании опухоли, наличие фокусов периваскулярной и периневральной, венозной и лимфоваскулярной инвазии.

Помимо перечисленных стандартных морфологических характеристик мы также отдельно выделяли и оценивали края резекции опухоли (горизонтальный и вертикальный). С учетом классических положений онкоморфологии, при которых при резекции небольших опухолевых образований с при- и подлежащими тканями необходимо оценивать такой параметр, как их удаление в пределах здоровых тканей, при проведении L-ERBT мы рекомендуем отступать не менее 10 мм от основания опухоли. Это необходимо для последующей корректной морфологической оценки взятого отдельно циркулярного (горизонтального) хирургического края. Непосредственно после проведенного вмешательства его отсекали от основания опухоли до фиксации ее в формалине (на нативном материале), что позволяет избежать излишней сухости, ригидности и потери эластичности тканей; основание опухоли при этом растягивали на марле. Однако в тех случаях, когда опухоль формирует невысокие и сглаженные сосочковые структуры или имеет стелящийся рост, так называемый мох, риск получения ложноположительного результата в циркулярном крае резекции достаточно велик. В этих случаях мы использовали особую

методику: удаленный фрагмент стенки пузыря с опухолью (непосредственно после извлечения) с помощью игл растягивали на специально подготовленной основе из пенопласта и уже в таком виде фиксировали в формалине (методика фиксации «пенопласт») (рис. 1); проведенное таким образом отсечение циркулярного края представляется наиболее оптимальным.

Особенности данной методики заключаются в возможности растянуть основание опухоли с прилежащим фрагментом стенки пузыря и придать макропрепарату вид, аналогичный с интраоперационной картиной, при которой стенка растягивается подобным образом за счет наполнения мочевого пузыря. К преимуществам разработанного метода фиксации относится возможность оценки горизонтального хирургического края как по часам условного циферблата, так и по корректным отсечениям всего периметра основания опухоли. Кроме того, такая жесткая фиксация материала позволяет при необходимости нанести специальную краску именно на наружную сторону края основания опухоли — при последующем морфологическом исследовании это позволяет с легкостью идентифицировать внешнюю сторону циркулярного края и избежать ложноположительного заключения.

В конце операции из кратера резекции выполняли щипковую рандомную биопсию мышечного слоя стенки пузыря, таким образом брали вертикальный хирургический край резекции. Для правильной ориентации материала и проведения продольного среза через срединную часть всего удаленного фрагмента основание



Рис. 1. Макропрепарат: удаленная опухоль со стеющимся характером роста, обработанная по методике «пенопласт» — фиксация к предварительно подготовленной основе с помощью игл для облегчения отсечения циркулярного края резекции

Fig. 1. Gross: removed tumor with superficial spreading type of growth; “on foam plastic fixation” method with needles for circular margin of resection cutting

опухоли маркировали, что особенно важно для опухолей небольших размеров ($<0,5$ см). Весь операционный материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, в последующем осуществляли стандартную методику его проводки, заключение в парафин и окрашивание гематоксилином и эозином.

Всем пациентам выполняли однократную немедленную инстилляцию химиопрепарата (митомицина С в дозе 40 мг или доксорубицина в дозе 50 мг). В случаях выявления G_3 или T1 в послеоперационном периоде проводили курс интрапузырной химиотерапии в следующем режиме: 1 инстилляция 1 раз в неделю в течение 2 мес в тех же дозировках препаратов.

В послеоперационном периоде продолжается активное наблюдение за пациентами. Послеоперационный менеджмент включает проведение контрольных цистоскопий с биопсией подозрительных участков через 3, 6, 9 и 12 мес на протяжении 1-го года, а затем ежегодно на протяжении 5 лет с момента первичной операции.

Результаты

Из 34 прооперированных больных мужчин было большинство — 28. Возраст пациентов составил 25–71 год. В 9 случаях имели место множественные (2 и более) опухоли мочевого пузыря. Крупные новообразования (2 см и более по одному из параметров размера) были удалены у 6 больных. В 5 наблюдениях после проведенного морфологического исследования диагноз «рак мочевого пузыря» не подтвердился: 2 опухоли представляли собой уротелиальные папилломы, в 1 случае была удалена стенка истинного дивертикула и в 2 наблюдениях имел место хронический цистит (типичный glandулярный цистит с фокусами кишечной метаплазии и glandулярный цистит кишечного типа с участками кистозного). Таким образом, общее число наблюдений сократилось до 29.

Большинство ($n = 22$) удаленных опухолей гистологически было представлено папиллярным уротелиальным раком с низкой степенью злокачественности (G_1) и уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP); в 6 биоптатах верифицирована степень G_2 , в 1 — G_3 .

В рамках морфологического исследования материала пристальное внимание уделяли оценке глубины инвазии опухоли — во всех биоптатах в основании опухоли хорошо определялись слои стенки пузыря, включая мышечный, что позволило достоверно определить ее наличие. Относительные трудности возникли только в 2 случаях, когда за счет выраженных артериальных изменений опухоль была отделена от подлежащего основания. У 3 больных имела место инвазия опухоли в детрузор, т. е. инвазивная форма рака мочевого пузыря (T2). Такие пациенты были исключены из дальнейшего исследования. Интересно, что одна из этих

инвазивных опухолей гистологически была представлена папиллярной аденокарциномой G_2 , что является редкой для мочевого пузыря формой рака. Вероятнее всего ее развитие обусловлено железистой метаплазией уротелия на фоне резко выраженного хронического воспаления, которое присутствовало в стенке пузыря в основании опухоли. В 1 случае у пациента с множественными (тремя) опухолями мочевого пузыря и относительно благоприятными характеристиками (степень злокачественности G_1 , отсутствие инвазии за базальную мембрану) в одном биоптате обнаружены опухолевые эмболы в просветах мелких вен подслизистого слоя стенки, в другом — фокус периваскулярной инвазии в подслизистом слое, что согласно рекомендациям EAU является ухудшающими прогноз факторами.

В 7 случаях нами выявлены признаки инвазии опухоли, не доходящей до мышечного слоя стенки: в 4 биоптатах с поражением подслизистого слоя и в 3 — с мелкими фокусами опухоли (по типу микроинвазии), проникающими за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки, но не затрагивающими собственную мышечную пластинку (*muscularis mucosae* (ММ)).

Циркулярный (горизонтальный) край резекции был положителен в отношении опухоли в 3 наблюдениях (следует подчеркнуть, что у этих пациентов операции проводились без применения фотодинамической диагностики — PDD). Также в нем были обнаружены фокусы перинеуральной и периваскулярной инвазии (1 случай). Вертикальный край резекции во всех наблюдениях был представлен интактным фрагментом мышечного слоя стенки (всегда отрицателен).

С учетом того, что пациенты находились на лечении с сентября по апрель 2018 г., в данное время их повторное обследование не было проведено. Однако в будущем мы получим возможность выявления рецидива и прогрессирования опухолевого процесса в случаях положительного края резекции, при наличии фокусов перинеуральной и периваскулярной инвазии, интравенных опухолевых эмболов. Кроме того, для таких пациентов будет скорректирована тактика активного послеоперационного наблюдения.

Обсуждение

Ключевой задачей оперативного лечения опухолей мочевого пузыря является, с одной стороны, их радикальное удаление, с другой — обеспечение возможности максимально точной морфологической интерпретации полученного биопсийного материала. В оценке уротелиальных карцином существуют 2 наиболее важных морфологических критерия, от которых напрямую зависит прогноз заболевания и дальнейший менеджмент пациента, — степень злокачественности опухоли и наличие ее инвазии в подлежащие слои стенки.

Согласно рекомендациям, включенным в руководство EAU, термин «неинвазивный рак мочевого

пузыря» следует использовать с осторожностью, а термин «поверхностный рак» не применять категорически, поскольку даже опухоли стадии Ta с дифференцировкой G1 несут определенный злокачественный потенциал. Кроме того, даже такое относительно благоприятное для пациента новообразование, как папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности (PUNLMP), способно давать рецидивы с частотой до 60 %, а его прогрессия может достигать 8 % [5]. В некоторых источниках литературы также приводятся данные по варьированию степени злокачественности рака мочевого пузыря на ранней стадии Ta. Так, в исследовании M. Wolters и соавт. среди 6 неинвазивных опухолей стадии Ta, удаленных методом L-ERBT с использованием тулиевого YAG-лазера, после проведенного морфологического исследования только 1 имела низкую степень злокачественности (G_1), 2 были представлены карциномой умеренной степени злокачественности (G_2) и 3 — раком с высокой степенью злокачественности (G_3). Таким образом, в этой относительно небольшой выборке среди неинвазивных уротелиальных карцином доминировали опухоли с высоким потенциалом злокачественности [6].

Что же касается термина «инвазивный рак мочевого пузыря», то в данную группу включаются все уротелиальные карциномы с проникновением опухолевых клеток за базальную мембрану, при этом глубина инвазии может быть любой. При этом стоит обращать внимание и на характер инвазивного процесса: если опухоль распространяется вглубь подлежащей стенки пузыря так называемым широким фронтом, эта ситуация прогностически считается более благоприятной для больного; наибольшую опасность представляет инвазия опухоли в виде отдельных узких тяжей («щупалецобразный рост»), именно такой ее вариант наблюдался у части наших пациентов [7].

В последних рекомендациях ВОЗ [8] в рамках морфологического заключения требуется отмечать не только глубину, но и другие, не менее значимые параметры инвазии — помимо ее характера указывать еще и примерный объем. С учетом вышеперечисленных рекомендаций можно говорить о том, что актуальным остается вопрос о более детальной оценке выраженности и глубины инвазии опухоли в рамках стадии T1 (субклассификация/substaging) с точки зрения влияния на прогноз заболевания, возможность развития его рецидивов, оптимального режима послеоперационного обследования и критериев выбора курсовой химиотерапии и терапии бациллами Кальметта—Герена (БЦЖ).

В основе многих предложенных на сегодняшний день вариантов субклассификаций лежит разработанная M. Younes и соавт. еще в 1990 г. система оценки, которая включает 3 подгруппы стадии T1 — a, b, c [9]. В качестве основного ориентира для дополнительной градации опухолей рассматривается собственная ММ.

Подгруппа T1a характеризуется наличием инвазии в соединительную ткань над ММ, подгруппа T1b — инвазией непосредственно в ММ, подгруппа T1c — инвазией в соединительную ткань между ММ и мышечным слоем стенки пузыря (в подслизистую основу). Существенным недостатком этой максимально детализированной субклассификации является необходимость скрупулезной идентификации инвазии опухоли в непосредственно толщу ММ (стадия T1b), которая в биоптатах бывает выражена не всегда, представлена прерывистыми тонкими пучками мышечных волокон и, по данным того же автора, была достоверно определена им только в 72 % случаев. Кроме того, при такой системе оценки нельзя исключить и существенное влияние субъективного фактора — поскольку ММ представляет собой тонкую и достаточно «деликатную» структуру, мнения патоморфологов относительно локализации опухолевых клеток именно в толще ее самой, а уже не за ее пределами, могут различаться. Именно поэтому в нашей работе использована упрощенная схема оценки глубины инвазии опухоли: на подстадии T1a имеет место инвазия за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки до ММ (микроинвазия) (рис. 2), на подстадии T1b — инвазия в ММ и глубже, в подслизистую основу (рис. 3). Таким образом, без излишней детализации можно провести субклассификацию стадии T1, даже если слой ММ выражен плохо и носит чрезмерно прерывистый характер — достоверный ориентир представляют собой достаточно крупные и обычно полнокровные сосуды подслизистой основы, расположенной под ММ и над мышечным слоем стенки пузыря (рис. 4).

Согласно перечисленным критериям у 4 из наших пациентов отмечена инвазия опухоли за пределы ММ

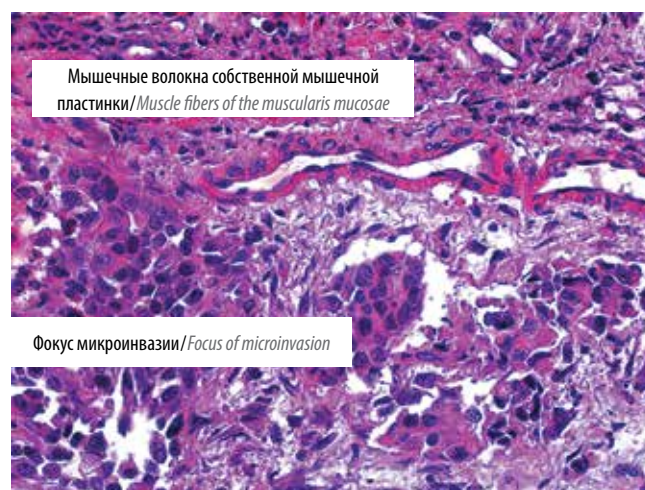


Рис. 2. Фокус микроинвазии опухоли за базальную мембрану до собственной мышечной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Microinvasion focus through basement membrane till muscularis mucosae (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

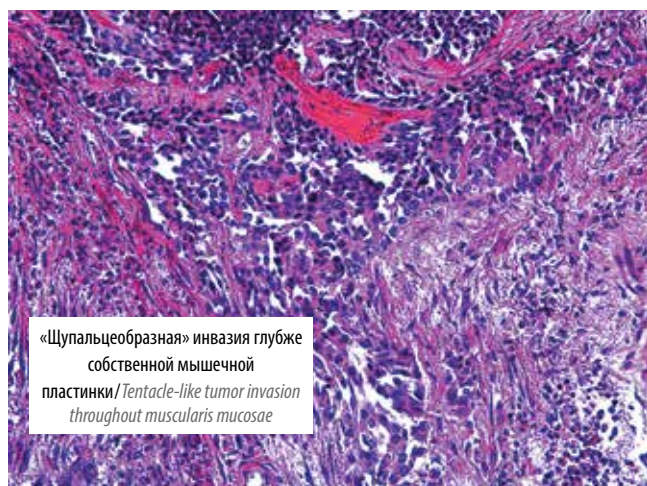


Рис. 3. Фокус инвазии опухоли через толщу собственной мышечной пластинки в поверхностные отделы подслизистого слоя (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Focus of tumor invasion throughout muscularis mucosae into submucosal layer superficial part (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

в подслизистый слой стенки мочевого пузыря в ее основании (подстадия T1b), у 3 больных — фокусы микроинвазии за базальную мембрану до ММ (подстадия T1a). В будущем на основании результатов повторного обследования больных с разными подстадиями T1 мы надеемся получить корреляции глубины инвазии с характером течения опухолевого процесса, прежде всего, с возможностью развития рецидива. В связи с этим необходимо упомянуть 2 работы 2012 г., в которых B.W. van Rhijn и соавт. предлагают использовать

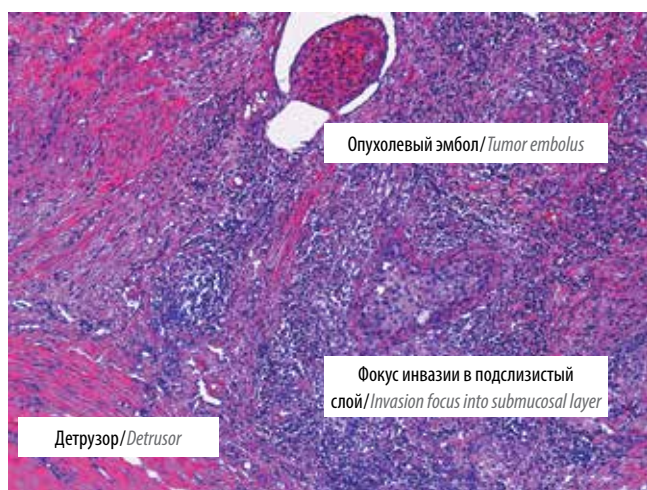


Рис. 4. Инвазия опухоли в глубокие отделы подслизистого слоя: расположенные ниже пучки детрузора интактны; в просвете зияющего лимфатического коллектора — опухолевый эмбол; в подслизистом слое — признаки резко выраженного хронического воспаления (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 4. Tumor invasion into submucosal layer deep area: detrusor muscle bundles located below are intact; tumor embolus is seen in gaping lymphatic vessel lumen; prominent chronic inflammation is present in submucosal layer (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

разработанную ими дополнительную субградацию стадии T1 и анализируют результаты долгосрочного послеоперационного мониторинга 129 пациентов (период наблюдения 3–9 лет) [10, 11]. Авторы выделяют такие субстадии, как T1m (microinvasion) и T1e (extensive invasion), в основу которых положен максимальный размер и локализация фокуса инвазии опухоли (диаметр $\leq 0,5$ см и расположение в собственной пластинке слизистой оболочки при T1m), а также их количество. Согласно итогам длительного послеоперационного наблюдения прогрессия опухоли (рецидив и трансформация в стадию T2) была достоверно выше в подгруппе T1e. Проведенное иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани с антителами к Ki-67 и p53 подтвердило эти результаты. Так, экспрессия Ki-67 в >25 % опухолевых клеток встречалась в 3 раза чаще в биоптатах подгруппы T1e, а экспрессия p53 в >10 % — в 2 раза чаще в этой же подгруппе. Следует отметить, что оба этих маркера отражают пролиферативную активность клеток карциномы, что напрямую связано с прогрессированием опухолевого процесса. Однако, на наш взгляд, рекомендация авторов использовать в качестве основного ориентира субградации T1 количественные показатели с замером всех очагов инвазии создает дополнительные трудности в работе морфолога. Мы считаем наиболее целесообразным опираться на анатомические ориентиры и оценивать характер инвазии в зависимости от вовлеченности ММ. В любом случае, использование субклассификации опухолей стадии T1 является перспективным и многообещающим направлением в рамках морфологической оценки биоптатов.

Результаты нашей работы позволяют с уверенностью говорить о том, что для повышения информативности операционного материала, его корректной и наиболее полной гистологической оценки, разработки оптимальной тактики дальнейшего ведения пациента необходимо тесное сотрудничество клиницистов и патоморфологов. За данной формулировкой скрывается не только персонализированное отношение к каждой биопсии, но и отработка алгоритма адекватной обработки макропрепарата.

В НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета совместно с Центральным патологоанатомическим отделением в 2017 г. начато комплексное клиничко-морфологическое исследование по анализу интраоперационных биоптатов опухолей мочевого пузыря, удаленных посредством L-ERBT. Помимо приведения к единому стандарту схемы резекции, маркировки и фиксации макропрепарата нами предложены более детализированные критерии морфологической оценки — у всех пациентов после операции L-ERBT оценивается циркулярный и вертикальный хирургический край резекции, проводится дополнительное стадирование опухолей группы T1.

Заключение

Мы рассчитываем, что в перспективе внедрение предложенной субклассификации T1 повлияет на дальнейшую тактику лечения больных и позволит более

точно распределять их по группам риска, т.е. сделает послеоперационный менеджмент пациентов с неинвазивными формами рака мочевого пузыря более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology. Guidelines 2017. Pp. 4–40.
2. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C. et al. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(6):519–524. DOI: 10.1308/003588410X12664192076935. PMID: 20522307.
3. Wu Y.P., Lin T.T., Chen S.H. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(45):e5372. DOI: 10.1097/MD.0000000000005372. PMID: 27828864.
4. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6. PMID: 25910478.
5. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В. и др. Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря. *Онкоурология* 2017;13(2):87–95. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Grading of urothelial carcinoma of the bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):87–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95.
6. Wolters M., Kramer M.W., Becker J.U. et al. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J Urol* 2011;29(4):429–32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z. PMID: 21553277.
7. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Москвина Л.В. и др. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2012. 216 с. [Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Moskvina L.V. et al. Tumors of the urinary system and male genitalia. *Morphological diagnostics and genetics. Guideline for physicians*. Ed. by Yu.Yu. Andreeva, G.A. Frank. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012. 216 p. (In Russ.)].
8. Compe'rat E.M., Burger M., Gontero P. et al. Grading of urothelial carcinoma and the new "World Health Organisation classification of tumours of the urinary system and male genital organs 2016". *Eur Urol Focus* 2018.
9. Younes M., Sussman J., True L.D. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66(3):543–8. PMID: 2364365.
10. van Rhijn B.W., Liu L., Vis A.N. et al. Prognostic value of molecular markers, substage and European Organisation for the Research and Treatment of cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012;110(8):1169–76. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10996.x.
11. van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Alkhateeb S.S. et al. A new and highly prognostic system to research T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61(2):378–84. DOI: 10.1016/j.euro.2011.10.026. PMID: 22036775.

Вклад авторов

Л.О. Севергина: морфологическая интерпретация и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко: получение материала для анализа, клинический анализ полученных данных;
Д.В. Еникеев, Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования;
Д.А. Кисляков, И.А. Коровин, Д.О. Королев: обзор и перевод публикаций по теме статьи, анализ и обсуждение полученных данных.

Authors' contributions

L.O. Severgina: performed morphological interpretation and data analysis, article writing;
N.I. Sorokin, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko: performed data collection, clinical analysis;
D.V. Enikeev, L.M. Rapoport: developing the research design;
D.A. Kislyakov, I.A. Korovin, D.O. Korolev: reviewed and translated relevant publications, performed data analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.О. Севергина/L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>
Н.И. Сорокин/N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
А.М. Дымов/A.M. Dymov: <https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>
Д.В. Еникеев/D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
Д.А. Кисляков/D.A. Kislyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7381-7084>
Л.М. Рапопорт/L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
И.А. Коровин/I.A. Korovin: <https://orcid.org/0000-0003-4009-346X>

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: 15.06.2018. **Принята к публикации:** 03.09.2018.
Article received: 15.06.2018. **Accepted for publication:** 03.09.2018.

Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря

Л.В. Болотина, А.Д. Каприн, А.А. Костин

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

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Расширение спектра лекарственных противоопухолевых средств для лечения нерезектабельного/метастатического уротелиального рака требует определения оптимальной последовательности их использования в различных клинических ситуациях. Представляется целесообразным сохранение винфлунина в ряду эффективных лечебных опций.

Ключевые слова: уротелиальный рак, ингибитор точек иммунного контроля, винфлунин

Для цитирования: Болотина Л.В., Каприн А.Д., Костин А.А. Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(3):85–91.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-85-91

Bladder cancer: medical treatment strategies

L. V. Bolotina, A. D. Kaprin, A. A. Kostin

P.A. Hertzen 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

Variety of treatment options for unresectable/metastatic bladder cancer calls for definition of consistency to use medications for different cases. There is expediency to keep vinflunine for bladder cancer as one of effective options.

Key words: urothelial cancer, checkpoint inhibitor, vinflunine

For citation: Bolotina L.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. Bladder cancer: medical treatment strategies. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):85–91.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов точек иммунного контроля (ИТИК) привело к существенному изменению возможностей лечения уротелиального рака (УТР). Возможности эффективного использования препаратов этой группы связаны с высокой частотой соматических мутаций при УТР [1]. Кроме того, именно для терапии этой патологии с мая 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено наибольшее число лекарственных средств данной группы при прогрессировании после платиносодержащей химиотерапии (ХТ): атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб. Из перечисленных препаратов 2 (атезолизумаб и пембролизумаб) также имеют показания к применению в терапии 1-й линии у пациентов, не подходящих для лечения препаратами платины. В России одобрение имеют только 3 из вышеупомянутых препаратов (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб), что также создает условия для обсуждения наиболее оптимальной стратегии терапии — последовательности применения ИТИК и цитостатиков.

Для пациентов, которым по общесоматическому статусу могут быть предложены любые варианты терапии, цисплатинсодержащие режимы остаются основной лечебной опцией. С учетом профиля токсичности большинство клиницистов отдают предпочтение комбинации препаратов платины с гемцитабином. Безопасным считается применение цисплатина у больных с клиренсом креатинина 60 мл/мин [2]. Для ряда клиник стандартным подходом у больных с клиренсом 40–50 мл/мин являются дробление курсовой дозы цисплатина на 1-й и 2-й дни и использование активной гипергидратации (3 л) после его введения. Дополнительные ограничения для применения цисплатина — снижение слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия II степени и выше, а также значимая кардиальная патология, исключающая гипергидратацию. Для некоторых больных может быть рассмотрена замена цисплатина на карбоплатин или оксалиплатин (но не в случае периферической нейропатии). При абсолютной невозможности применения платиновых производных лечение может ограничиваться использованием гемцитабина в режиме

монотерапии. По результатам исследований, опубликованных в последнее время, больным, не подходящим для лечения препаратами платины, в терапии 1-й линии могут эффективно использоваться ИТИК. Эффективность атезолизумаба была проанализирована в исследовании II фазы IMvigor 210 [3]. Изученная когорта объединяла 119 больных, большинству из которых применение цисплатина было невозможно в связи с почечной дисфункцией или плохим функциональным статусом (сумма баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2). К периоду наблюдения 17,2 мес частота объективного ответа (ЧОО) составила 23 %, из них 9 % приходились на полную регрессию опухоли. На момент оценки результатов длительные ответы сохранялись у 19 из 27 пациентов. Удивительным представляется тот факт, что уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с эффективностью атезолизумаба в 1-й линии терапии (табл. 1).

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 15,9 мес. У 12 % больных были зарегистрированы значимые иммуноопосредованные токсические реакции, что потребовало отмены терапии у 10 % пациентов.

Возможность применения пембролизумаба у больных с ограничением использования препаратов платины по аналогичным причинам изучалась в исследовании II фазы KEYNOTE-052 [4]. Когорта включала больных старшей возрастной группы (медиана возраста 74 года). К 9,5 мес наблюдения ЧОО составила 29 %, среди которых в 7 % случаев отмечена полная регрессия. И вновь эффективность препарата не зависела от уровня экспрессии PD-L1, хотя в подгруппе

с высоким уровнем (>10 %) зафиксированы лучшие результаты. Также оказалось схожим с применением атезолизумаба число случаев отказа от продолжения терапии в связи с развившимися иммуноопосредованными реакциями (11 %). Таким образом, для очень сложной категории больных, практически не имеющих возможности получить активное противоопухолевое лечение, появилась дополнительная эффективная и вполне безопасная современная терапевтическая опция.

Еще сложнее решать вопрос в отношении больных с прогрессированием заболевания после 1-й линии лечения, и большинству предлагалась лишь симптоматическая поддерживающая терапия. Это было связано с практически полным отсутствием эффективных препаратов. В европейских и российских рекомендациях до 2017 г. присутствовал лишь 1 вариант противоопухолевой терапии — цитостатик винфлунин с доказанной эффективностью у больных УТР с прогрессированием после применения платиносодержащих режимов ХТ 1-й линии [5]. В регистрационное исследование III фазы не могли быть включены больные, получавшие платину в режимах неоадьювантной или адьювантной терапии [6].

Винфлунин является митотическим ядом, который ингибирует полимеризацию тубулина. Отличие в эффективности по сравнению с другими винкаалкалоидами связано со структурными изменениями в катарантиновой части молекулы, а способность обратимо взаимодействовать с микротрубочками снижает нейротоксичность винфлунина. Для препарата характерны 2 взаимодополняющих действия — цитотокси-

Таблица 1. Эффективность 1-й линии терапии атезолизумабом в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (адаптировано из [3])

Table 1. Efficacy of 1st line atezolizumab treatment depending on the PD-L1 expression level (adapted from [3])

Уровень экспрессии Expression level	Число больных, n Number of patients, n	Полная регрессия, n Complete regression, n	Частичная регрессия, n Partial regression, n	Частота объективного ответа, n (%) Objective response rate, n (%)	Медиана продолжительно- го ответа, мес Median duration of long-term response, months
Экспрессия PD-L1 на IC Expression of PD-L1 on IC	119	11	16	27 (23)	14,1—не достигнута 14,1—not reached
IC 2/3	32	4	5	9 (28)	11,1—не достигнута 11,1—not reached
IC 1/2/3	80	8	11	19 (24)	Не достигнута Not reached
IC 1	48	4	6	10 (21)	Не достигнута Not reached
IC 0	39	3	5	8 (21)	12,8—не достигнута 12,8—not reached

Примечание. Здесь и в табл. 4: IC — иммунокомпетентные клетки.

Note. Here and in Table 4: IC — immunocompetent cells.

Таблица 2. Эффективность винфлунина при лечении уротелиального рака в реальной клинической практике

Table 2. Efficiency of vinflunine in the treatment of urothelial carcinoma in routine clinical practice

Показатель Parameter	M. Retz и соавт. [15] M. Retz et al. [15]	J. Médioni и соавт. [7] J. Médioni et al. [7]	N. Pistamaltzian и соавт. [8] N. Pistamaltzian et al. [8]	K. Holmsten и соавт. [9] K. Holmsten et al. [9]	S.A. Hus-sain и соавт. [10] S.A. Hus-sain et al. [10]	R. Passa-lacqua и соавт. [11] R. Passa-lacqua et al. [11]	D. Castel-lano и соавт. [12] D. Castel-lano et al. [12]	S. Culine и соавт. [13] S. Culine et al. [13]	D.J. Vaughn и соавт. [14] D.J. Vaughn et al. [14]
Число больных, n Number of patients, n	77	134	71	100	49	217	102	51	151
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, months (95 % CI)	7,7 (4,1–10,4)	8,2 (6,5–9,4)	11,9 (7,4–21)	6,3 (не до- стигнута) 6,3 (not reached)	9,1 (6,0–12,7)	8,1 (6,3–8,9)	10,0 (7,3–12,8)	6,6 (4,8–7,6)	8,2 (6,8–9,6)
Медиана ВДП, мес (95 % ДИ) Median TTP, months (95 % CI)	Не достиг- нута Not reached	4,2 (2,8–4,8)	6,2 (4,4–8,8)	2,8 (не до- стигнута) 2,8 (not reached)	5,1 (4,3–8,7)	3,2 (2,6–3,7)	3,9 (2,3–5,5)	3,0 (2,4–3,8)	2,8 (2,6–3,8)
ЧОО, % ORR, %	23	22	13	18	29	13	25	18	15
ПР, % CR, %	5	5	3	1	0	3	2	0	0
ЧКО, % CRR, %	53	51	44	43	49	Не достиг- нута Not reached	66	67	57

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ДИ — доверительный интервал; ВДП — время до прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; ПР — полная регрессия; ЧКО — частота клинического ответа.

Note. OS — overall survival; CI — confidence interval; TTP — time to progression; ORR — objective response rate; CR — complete regression; CRR — clinical response rate.

ческое и антиангиогенное. Результаты, полученные для всей популяции больных, включенных в исследование, представляются достаточно скромными. Так, частота клинической эффективности составила 41,4 % с ЧОО 8,6 % и медианой ОВ 6,9 мес [6]. Крайне важным в данном исследовании стало выявление факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания и ответа на терапию винфлунином. Это позволило сформировать группу больных, для которых терапия УТР винфлунином во 2-й линии окажется наиболее эффективной. К таким факторам были отнесены хорошее функциональное состояние (сумма баллов по шкале ECOG 0–1), исходный уровень гемоглобина >10 г/дл, отсутствие метастазов в печени/функциональное состояние печени. В последующие годы в Европе был накоплен опыт использования винфлунина в реальной клинической практике. Семь исследований, проведенных в 9 странах (Германия, Франция, Греция, Швеция/Дания, Англия/Ирландия, Италия,

Испания), объединили 750 больных. Большинство исследований носят ретроспективный характер [7–14], а исследование, проведенное в Германии, — проспективный [15]. При анализе результатов этих исследований отмечено, что ЧОО и медиана ОВ оказались выше, чем в регистрационном исследовании J. Bellmunt и соавт. [6]. Так, среди всей популяции больных ЧОО колебалась от 13 до 29 % с медианой ОВ от 8,1 до 11,9 мес в 6 из них (табл. 2).

При оценке результатов у больных группы наибольшей предполагаемой эффективности, т.е. в хорошем функциональном статусе, с нормальным уровнем гемоглобина и отсутствием метастатического поражения печени, были получены существенно более убедительные результаты. Так, наилучшие показатели для медианы ОВ при сумме баллов по шкале ECOG 0 были зафиксированы в исследованиях J. Médioni и соавт. [7] и N. Pistamaltzian и соавт. [8] и составили соответственно 14,5 и 17,6 мес.

Таблица 3. Медиана общей выживаемости больных при терапии винфлунином в реальной клинической практике в зависимости от факторов прогноза, мес

Table 3. Median overall survival of patients receiving vinflunine in routine clinical practice depending on prognostic factors, months

Показатель Parameter	M. Retz и соавт. [15] M. Retz et al. [15]	J. Médioni и соавт. [7] J. Médioni et al. [7]	N. Pistamaltzian и соавт. [8] N. Pistamaltzian et al. [8]	K. Holmsten и соавт. [9] K. Holmsten et al. [9]	S.A. Hussain и соавт. [10] S.A. Hussain et al. [10]	R. Passalacqua и соавт. [11] R. Passalacqua et al. [11]	D. Castellano и соавт. [12] D. Castellano et al. [12]
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	77	134	71	100	49	217	102
Сумма баллов по шкале ECOG ECOG score							
0	Не достигнута Not reached	14,5	17,6	7,0	13,1 (не достигнута) (not reached)	9,7	13,2
1		6,1			7,6 (не достигнута) (not reached)		6,7
≥2			4,5	4,1			
Исходный уровень гемоглобина: Baseline hemoglobin level:							
>10 г/дл > 10 g/dl	Не достигнута Not reached	9,6	17,3	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
≤10 г/дл ≤ 10 g/dl		2,4	4,2		Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
Функция печени: Liver function:							
норма normal	Не достигнута Not reached	8,7	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
снижена reduced		1,6			Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
Метастазы в печени: Liver metastasis:							
нет no	Не достигнута Not reached	9,4	17,6	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	8,6	11,7
есть yes		5,6	6,2		Не достигнута Not reached		6,1

В исследовании N. Pistamaltzian и соавт. при уровне гемоглобина >100 г/л медиана ОВ составила 17,3 мес, а при отсутствии метастазов в печени — 17,0 мес (табл. 3) [8].

Также удивительным оказалось и то, что применение винфлунина в реальной клинической практике продемонстрировало более благоприятный профиль токсичности. В ранее упомянутых исследованиях

нейтропения III–IV степеней развилась в 1–23 % случаев, в то время как в регистрационном исследовании этот показатель составил 50 %. Другие же виды гематологической токсичности практически отсутствовали. По представленным результатам можно отметить, что винфлунин является единственным цитостатиком, продемонстрировавшим эффективность в отношении УТР, прогрессирующего после терапии 1-й линии

в рамках международного рандомизированного исследования. Результаты же применения винфлунина в реальной клинической практике позволили подтвердить эффективность монотерапии у сложной категории больных и очертить группу пациентов с отсутствием факторов неблагоприятного прогноза, у которых можно рассчитывать на достижение 1,5-годичной продолжительности жизни. Сохраняющийся интерес к возможностям использования цитостатиков в случае прогрессирования на ИТИК как инициальной терапии подтверждают результаты проводимых в настоящее время международных исследований. Примером может служить рандомизированное клиническое исследование III фазы RANGE, в котором изучается комбинация рамуцирумаба с доцетакселом в сравнении с монотерапией доцетакселом [16]. Конечно, большинство больных (90 %), объединенных в протокол, имеют прогрессирование после платиносодержащей терапии, но 10 % пациентов получали в качестве 1-й линии терапию ИТИК. Первичной оценочной точкой является время до прогрессирования. Первые результаты среди общей популяции продемонстрировали достоверное увеличение этого показателя на фоне комбинированной терапии (4,07 мес против 2,76 мес; отношение рисков 0,76; $p = 0,0118$). Сведения по ОВ ожидаются в 2019 г. Несмотря на то, что в течение нескольких лет винфлунин мог рассматриваться как единственный препарат, одобренный для 2-й линии терапии УТР, к 2017 г. в международных рекомендациях появилась новая группа препаратов ИТИК [17].

Как уже упоминалось, в международной практике получили одобрение 5 препаратов этой группы. Атезолизумаб — гуманизированное антитело против лиганда PD-L1 — получил ускоренное одобрение FDA в мае 2016 г. для терапии больных местно-распространенным или метастатическим УТР, которые имеют прогрессирование на фоне платиносодержащей терапии или имеют прогрессирование в течение

года после завершения неоадьювантной или адьювантной ХТ, включавшей препараты платины. Препарат был зарегистрирован по результатам исследования II фазы IMvigor 210 [3]. В последующем было проведено исследование III фазы IMvigor 211 [18], в котором пациенты группы сравнения получали терапию паклитакселом, доцетакселом или винфлунином. Непосредственная эффективность оказалась схожей между группами. Несколько больше оказалась продолжительность достигнутого ответа, однако ожидаемого увеличения ОВ не зафиксировано. В отличие от 1-й линии терапии была отмечена зависимость достигаемого эффекта от уровня экспрессии PD-L1. При более высоком уровне регистрировались лучшие результаты (табл. 4).

Пембролизумаб — гуманизированное антитело к рецептору PD1, блокирующее связь рецептора с лигандами PD-L1/PD-L2, получил одобрение FDA в мае 2017 г. для лечения той же категории больных, что и атезолизумаб. Эффективность пембролизумаба изучалась в сравнении с паклитакселом, доцетакселом или винфлунином в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 [20]. Авторы продемонстрировали увеличение медианы ОВ по сравнению с цитостатиками (10,3 мес против 7,4 мес; $p = 0,0022$). При этом медиана времени до прогрессирования, которая также была одной из первичных точек в этом исследовании, оказалась одинаковой в обеих лечебных группах. Преимущество терапии пембролизумабом было отмечено в отношении ЧОО (21 % против 11 %), которая сохранялась у большего числа больных к году наблюдения (68 % против 35 %).

Ниволумаб — полностью гуманизированное антитело, относящееся к иммуноглобулинам класса G, блокирующее рецептор PD1. Препарат был одобрен FDA в феврале 2017 г. на основании обобщенного анализа эффективности из 2 исследований I/II фазы — CheckMate 032 [21] и CheckMate 275 [22].

Таблица 4. Эффективность 2-й линии терапии атезолизумабом в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (адаптировано из [19])

Table 4. Efficacy of 2nd line atezolizumab treatment depending on the PD-L1 expression level (adapted from [19])

Уровень экспрессии Expression level	Число больных, n Number of patients, n	Частота объективного ответа, n (%) Objective response rate, n (%)	Полная регрессия, n (%) Complete regression, n (%)	Частичная регрессия, n (%) Partial regression, n (%)	Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)
IC 2/3	100	26 (26)	11 (11)	15 (15)	16 (16)	44 (44)
IC 1/2/3	207	37 (18)	13 (6)	24 (12)	34 (16)	107 (52)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>310</i>	<i>45 (15)</i>	<i>15 (5)</i>	<i>30 (10)</i>	<i>59 (19)</i>	<i>159 (51)</i>
IC 3	107	11 (10)	2 (2)	9 (8)	18 (17)	63 (59)
IC 0	103	8 (8)	2 (2)	6 (6)	25 (24)	52 (50)

По результатам этих исследований была продемонстрирована эффективность ниволумаба при анализе ЧОО (19,6–24,4 %), медиана ОВ составила 8,7 мес.

Дурвалумаб — гуманизированное антитело к лиганду PD-L1 — был изучен в исследовании I/II фазы у 1108 пациентов, ранее получавших платиносодержащую ХТ [23]. Авторы показали, что среди всех больных, включенных в исследование, ЧОО составила 17,8 %. Анализ ЧОО в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 вновь подтвердил значение этого показателя для 2-й линии терапии. Среди больных с высоким уровнем экспрессии ЧОО оказалась 27,6 % по сравнению с 5,1 % среди пациентов с низким уровнем экспрессии или с ее отсутствием. Более половины больных (55 %) пережили годичный рубеж на терапии дурвалумабом, медиана ОВ на момент подведения результатов превысила 1,5 года (18,2 мес). Препарат получил одобрение FDA в мае 2017 г.

В это же время для 2-й линии терапии УТР получил одобрение FDA еще один препарат из группы ИТИК — авелумаб — блокатор PD-L1. В результате исследования IV фазы было отмечено достижение вторичных целей — ЧОО 18,2 %, и у 15 из 44 больных зафиксирована стабилизация заболевания [24]. Значимо более высокий уровень ответа наблюдался при PD-L1-положительных опухолях (53,8 % против 4,2 %).

Несмотря на то, что использование препаратов иммунологической направленности открывает новые перспективы в лечении УТР, остается много нерешенных вопросов. В частности, почему не более 20–30 % больных отвечают на этот вид лечения? Почему уровень экспрессии рецептора, казалось бы являющегося ключевой целью данной терапии, играет роль для 2-й линии терапии и не имеет значения для использования препаратов перед применением цитостатиков? Возможно, использование химиопрепаратов до назначения ИТИК с исследованием уровня экспрессии PD-L1 поможет отобрать более целевую группу для их применения. Дополнительным вариантом стартовой терапии может быть комбинация этих 2 лечебных модальностей.

Таким образом, пока можно предложить следующую лечебную стратегию в отношении больных нерезектабельным или метастатическим УТР.

1. Для пациентов, подходящих для активной терапии, рекомендована 1-я линия ХТ платиносодержащими комбинациями (цисплатин + гемцитабин), при прогрессировании заболевания в течение полугода после завершения ХТ 1-й линии — анти-PD/PD-L1-препараты. При прогрессировании заболевания более чем через полгода после окончания платиносодержащей ХТ больным, которым могут быть назначены цитостатики, показано применение винфлунина. Этой подгруппе больных иммуноонкологические препараты могут рассматриваться как резерв для последующей терапии в случае экспрессии PD-L1.
2. Для пациентов, которые не подходят для терапии 1-й линии режимами, включающими платиновые производные, в качестве стартовой терапии в случае необходимого уровня экспрессии PD-L1 (5 % для атезолизумаба и 10 % для пембролизумаба [25]) целесообразно применение ИТИК, а при прогрессировании болезни может использоваться винфлунин.

К перспективным направлениям терапии УТР можно отнести разработку противоопухолевых препаратов с принципиально особым механизмом действия. В настоящее время продолжается большое количество исследований таких средств. Примером может служить конъюгат антитело-цитостатик. Одной из изучаемых молекул является энфортумаб ветедин — моноклональное антитело, нацеленное на нектин 4, которое связано с цитотоксическим агентом ауристатином Е [26]. Промежуточные результаты исследования I фазы по применению препарата у больных после прогрессирования на ХТ или ИТИК привели к определению данного вида лечения как прорывной терапии по заключению FDA в марте 2018 г. В настоящее время проводится II фаза изучения лекарственного средства.

Результаты этих исследований, возможно, приведут к смене парадигмы в лечении метастатического УТР и создадут еще больше условий для необходимости выстраивания наиболее рациональной стратегии применения различных препаратов в определенных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glaser A.P., Fantini D., Shilatifard A. et al. The evolving genomic landscape of urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2017;14(4):215–29. DOI: 10.1038/nrurol.2017.11. PMID: 28169993.
2. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433. PMID: 21555688.
3. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al; IMvigor 210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. PMID: 27939400.
4. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/

- S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
5. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли 2017;411–20. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of malignant tumors. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2017: 411–20. (In Russ.)].
6. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III Trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27): 4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
7. Médioni J., Di Palma M., Guillot A. et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. BMC Cancer 2016;16(1):217. DOI: 10.1186/s12885-016-2262-9. PMID: 26975779.
8. Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissaniidou V. et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. Anticancer Drugs 2016;27(1):48–53. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000297. PMID: 26421462.
9. Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: a Nordic retrospective multicenter analysis. Oncol Lett 2016;12(2):1293–300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775. PMID: 27446429.
10. Hussain S.A. ESMO 2016: abstract #800P and poster.
11. Passalacqua R. ASCO 2016: abstract #e16031.
12. Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer 2014;14:779. DOI: 10.1186/1471-2407-14-779. PMID: 25342282.
13. Culine S., Theodore C., De Santis M. et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer 2006;94(10):1395–401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603118. PMID: 16622447.
14. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M. et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer 2009;115(18):4110–7. DOI: 10.1002/cncr.24460. PMID: 19536904.
15. Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma – data from a prospective, multicenter experience. BMC Cancer 2015;15:455. DOI: 10.1186/s12885-015-1434-3. PMID: 26040470.
16. Grivas P. ASCO Annual Meeting, 2018.
17. Petrylak D.P., de Wit R., Chi K.N. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10109): 2266–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32365-6. PMID: 28916371.
18. Powles T., Duran I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicenter, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2017.
19. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum based chemotherapy: a single arm, multicenter, phase II trial. Lancet 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID: 26952546.
20. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.
21. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. PMID: 27733243.
22. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. PMID: 28131785.
23. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jama-oncol.2017.2411. PMID: 28817753.
24. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 2017;35:2117–24.
25. www.thelancet.com/oncology. Vol. 19. July 2018, e341.
26. Rosenberg J.E. EV-101: updated results from phase I study of enfortumab vedotin in patients with metastatic urothelial cancer ASCO 2018. Abstract 4504. ClinicalTrials.gov. NCT02091999.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн, А.А. Костин: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.D. Kaprin, A.A. Kostin: administrative support, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: orcid.org/0000-0003-4879-2687
А.Д. Каприн/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 без спонсорской поддержки.
Financing. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 26.04.2018. **Принята к публикации:** 17.08.2018.
Article received: 26.04.2018. **Accepted for publication:** 17.08.2018.

Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний

М.В. Немцова^{1, 2}, И.С. Данцев³, Д.С. Михайленко^{1, 2}, О.Б. Лоран³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

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

Контакты: Марина Вячеславовна Немцова nemtsova_m_v@mail.ru

При изучении мужского бесплодия отмечено, что в большинстве случаев гипоспадия, крипторхизм, тестикулярный микролитиаз, а также нарушение сперматогенеза и герминогенные опухоли яичка могут быть клиническим проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии, причиной которого является нарушение эмбрионального развития репродуктивных органов. В последнее десятилетие технологический прогресс в области молекулярной генетики позволил осуществить направленный поиск генетических факторов, связанных с нарушением репродукции у мужчин. В настоящем обзоре мы попытались проанализировать имеющиеся данные литературы относительно синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний, а также факторов риска, связанных с его развитием. Особое внимание уделено рассмотрению генетических факторов, обуславливающих проявление тестикулярного микролитиаза, крипторхизма и герминогенных опухолей яичка как отдельных клинических состояний, так и в составе синдрома тестикулярной дисгенезии. Знание генетических аспектов нарушения репродукции позволит охарактеризовать сложную взаимосвязь генома человека с клиническим фенотипом, прояснить роль неблагоприятных факторов внешней среды и образа жизни индивидуума и предложить новые подходы к лечению.

Ключевые слова: герминогенная опухоль яичка, тестикулярный микролитиаз, single nucleotide polymorphism (SNP), генотип высокого риска, фактор риска, синдром тестикулярной дисгенезии

Для цитирования: Немцова М.В., Данцев И.С., Михайленко Д.С., Лоран О.Б. Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний. Онкоурология 2018;14(3):92–106.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-92-106

Genetic aspects of testicular dysgenesis syndrome and associated conditions

M.V. Nemtsova^{1, 2}, I.S. Dantsev³, D.S. Mikhaylenko^{1, 2}, O.B. Loran³

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

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

Today it is noted that the most cases of the hypospadias, cryptorchidism, testicular microlithiasis, as well as problems of semen quality and testicular germ cell tumours can be a clinical manifestation of testicular dysgenesis syndrome caused by abnormal development of reproductive organs. In the last decade, technological progress in the molecular genetics has made possible to carry out a directed search for genetic factors associated with reproductive disorders in men. In the review we attempted to analyze available literature data on the testicular dysgenesis syndrome and its constituent condition and also to consider the risk factors associated with its development. We give particular attention to the consideration of genetic factors that determine the manifestation of testicular microlithiasis, cryptorchidism and testicular germ cell tumors, both individual clinical conditions and in the syndrome of testicular dysgenesis. Knowledge of the genetic aspects of reproductive damage will allow us to characterize the complex interconnection of the human genome with the clinical phenotype, clarify the role of unfavorable factors of the environment and the lifestyle of the individual, and suggest new approaches to treatment.

Key words: testicular germ cell tumor, testicular microlithiasis, single nucleotide polymorphism (SNP), high-risk genotype, risk factor, testicular dysgenesis syndrome

For citation: Nemtsova M.V., Dantsev I.S., Mikhaylenko D.S., Loran O.B. Genetic aspects of testicular dysgenesis syndrome and associated conditions. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):92–106.

Введение

Большое количество исследований посвящено различным неблагоприятным тенденциям в отношении репродуктивного здоровья мужчин, которые наблюдались во многих странах в последние десятилетия. Эти проблемы включают увеличение частоты заболеваемости тестикулярным раком, неопущения яичек и гипоспадии, снижение качества спермы и явно растущий спрос в области вспомогательных репродуктивных технологий [1].

До недавнего времени врачи и ученые разных специальностей концентрировались на вопросах, относящихся к их собственной компетенции. Андрологи анализировали качество сперматозоидов, детские эндокринологи изучали гипоспадию и крипторхизм, а онкологи интересовал тестикулярный рак. Заболеваемость и факторы риска этих состояний анализировали отдельно для каждого заболевания. И лишь недавно эти факторы были рассмотрены комплексно, а их действие проанализировано на протяжении длительного периода жизни нескольких поколений. Это стало возможным благодаря значительному прогрессу в области медицинских технологий, который позволил пациентам скорректировать эти состояния, достичь репродуктивного возраста и задуматься о рождении детей.

Сегодня при изучении факторов мужского бесплодия многими исследователями отмечено, что в большинстве случаев гипоспадия, крипторхизм, тестикулярный микролитиаз (ТМ), нарушение сперматогенеза и герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) могут быть клиническим проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии (СТД), причиной которого является нарушение эмбрионального развития репродуктивных органов [2].

В основе этого многофакторного синдрома лежит сочетанное действие различных факторов: генетических дефектов и полиморфных вариантов ДНК, влияние окружающей среды и образа жизни, а также задержка внутриутробного развития плода. В тяжелых случаях взаимодействие указанных факторов проявляется в виде сочетания различных фенотипов СТД или даже нарушением формирования пола. Основоположающими компонентами в тяжелых случаях выступают преимущественно генетические факторы, тогда как при более мягких формах патогенную роль играют экологические факторы и факторы образа жизни.

Высокий процент проблем у мужчин, имеющих патологию органов репродуктивной системы в анамнезе, определяет необходимость изучения молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие как изолированных симптомов СТД, так и их сочетания. Изучение основ этого многофакторного заболевания и выявление новых генов-кандидатов СТД с помощью высокоинформативных геномных методов

позволят подробно охарактеризовать генетическую составляющую данной патологии и предложить систему маркеров для своевременной диагностики и междико-генетического консультирования пациентов.

Тестикулярный микролитиаз

Считается, что в основе ТМ лежат нарушения фагоцитарной активности клеток Сертоли, при которых клетки, слущенные в просвет семенных канальцев, не уничтожаются посредством фагоцитоза, а в дальнейшем подвергаются кальцификации, образуя мелкие кальцинаты. Существует гипотеза о том, что подобное свойство клеток связано с проявлением СТД [3].

Частота обнаружения ТМ характеризуется довольно широким диапазоном, что объясняется отсутствием до недавнего времени четкого определения ТМ, а также неоднородностью исследуемых групп населения. У взрослых мужчин с различными жалобами и симптомами со стороны органов мошонки средняя частота ТМ варьирует от 0,6 до 9,0 %, у лиц без каких-либо симптомов – от 2,4 до 5,6 % [4]. В педиатрической практике у пациентов без симптомов в возрасте до 19 лет частота возникновения классического ТМ составляет 2,4 %. С увеличением возраста пациентов частота ТМ возрастает [5]. В крупном исследовании сообщалось, что среди 1504 здоровых мужчин (средний возраст 22,4 года), не имеющих жалоб, частота ТМ составила 5,6 %, однако необходимо отметить, что в данном исследовании ТМ определяли при наличии 5 или более очагов в одном яичке в нескольких изображениях [6].

Более десятка патологических состояний имеют связь с ТМ. Кроме ассоциации с ГОЯ чаще всего сообщается о связи ТМ с бесплодием [7], атрофией яичек, крипторхизмом, гипогонадизмом, синдромом Клайнфельтера [8], синдромом Дауна, синдромом ломкой X-хромосомы, перекрутом яичка или семенного канатика, мужским гермафродитизмом [9] и др.

Микролитиаз яичек наряду с недостаточностью репродуктивной функции, атрофией яичка и крипторхизмом рассматривают в качестве фактора риска для возникновения ГОЯ, поэтому выявление ТМ может быть полезным для определения группы пациентов, имеющих высокий риск развития опухоли.

Существует гипотеза о том, что ТМ и ГОЯ, скорее всего, являются вторичными по отношению к общему дефекту, тубулярной дегенерации, что объясняет связь между ними [10]. ТМ – маркер тубулярной дегенерации, однако сам по себе не является фактором риска, предрасполагающим к развитию тестикулярного рака. Подавляющее число доказательств указывает на то, что ТМ может выступать в качестве маркера только у тех мужчин, которые имеют дополнительные факторы риска для ГОЯ (крипторхизм, бесплодие и др.) [11]. Следовательно, ТМ можно рассматривать как одно

из проявлений СТД в случаях, когда он сочетается с указанными патологическими состояниями.

T. Wang и соавт. проанализировали результаты 14 обсервационных исследований, которые указывают на взаимосвязь ТМ с ГОЯ. Для пациентов с ТМ суммарный риск развития ГОЯ составил 12,70 (95 % доверительный интервал 8,18–19,71) по сравнению с лицами без ТМ [12].

Несмотря на то, что сегодня нет неопровержимых доказательств зависимости СТД от ТМ, продемонстрирована косвенная связь с ТМ через клинические составляющие СТД, такие как ГОЯ, атрофия яичек и крипторхизм. Исследование генетических факторов и молекулярных механизмов развития ТМ и выявление общих генов, участвующих в патогенезе этих состояний, позволят дать более однозначный ответ.

Крипторхизм

Крипторхизм (неопустившееся яичко) — наиболее распространенный порок развития у новорожденных мальчиков. Его частота в среднем составляет 2–5 случаев на 100 новорожденных мальчиков [13]. Крипторхизм является клиническим фактором риска бесплодия, рака яичка и гипоспадии [14]. Несмотря на то, что ранняя орхипексия (хирургическое лечение) увеличивает шансы на сохранение фертильности у пациентов, она не снижает риск развития рака яичка [15].

Обычно яички опускаются к нижней части мошонки до рождения. Если в указанный период этого не происходит, такое состояние характеризуется как врожденный крипторхизм. После полного опущения яички позже могут подняться, подобное состояние называется приобретенным крипторхизмом, или восходящим яичком. Его частота варьирует, причем наибольшая зарегистрированная заболеваемость практически равна таковой врожденного крипторхизма [16]. Результаты исследования, проведенного в Англии, показали увеличение частоты крипторхизма с 2,7 % в конце 1950-х годов [17] до 3,8 % в конце 1980-х годов и далее до 5,0 % в начале 2000-х годов у мальчиков с массой тела при рождении более 2500 г [16]. Данные исследования, проведенного в Дании, также подтвердили увеличение частоты крипторхизма с 1,8 % в 1959–1961 гг. до 8,5 % в 1997–2001 гг. [18].

Эпидемиологические исследования выявили факторы риска развития крипторхизма, основным из которых является задержка внутриутробного развития [19]. Крипторхизм среди недоношенных новорожденных с массой тела менее 2500 г встречается с частотой 20–25 % [13]. Поскольку яички опускаются в мошонку в течение последнего триместра беременности, существует высокая вероятность их спонтанного опущения у недоношенных мальчиков в течение первых недель жизни. Спонтанное опущение яичек происходит в 75 % всех случаев крипторхизма в течение

первых 3 мес жизни, когда активность гормонов репродукции особенно высока, поэтому истинную частоту крипторхизма обычно оценивают в популяции годовалых мальчиков, и она составляет 1–2 % [18]. Среди доношенных новорожденных его частота чуть меньше и составляет 0,8–1,0 % [20].

Существует мнение о том, что крипторхизм является составной частью СТД. Результаты ряда исследований показали, что неопущение яичек связано со сперматогенной дисфункцией в результате недоразвития семенных канальцев, высланных клетками Сертоли [21]. В следствие этого мужчины, в анамнезе которых фигурирует крипторхизм, часто обращаются в клиники, специализирующиеся на проблемах репродукции. Сперматогенная функция нарушена у 48–67 % мужчин с односторонним и у 78–80 % мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе [22]. В опубликованных отчетах многоцентрового проспективного исследования в 2007 г. низкая концентрация сперматозоидов выявлена у 47,5 % мужчин с односторонним и у 78,0 % мужчин с двусторонним крипторхизмом [23].

Неопущение яичек также может быть связано с ТМ и наличием кластеров недифференцированных канальцев [24]. Поскольку неопущение яичек обычно диагностируют сразу после рождения, это состояние по определению имеет фетальное происхождение, что свидетельствует о связи внутриутробной задержки развития с незрелостью семенников [25].

Генетические факторы, связанные с развитием крипторхизма

Крипторхизм встречается в ряду поколений отдельных семей, что предполагает влияние генетической составляющей в сочетании с факторами окружающей среды. Это было подтверждено в крупных эпидемиологических исследованиях, сравнивающих заболеваемость у родственников 1-й линии родства. Монозиготные и дизиготные братья-близнецы имеют сходную частоту крипторхизма, что предполагает значительную роль генетических факторов [26].

Механизмы развития крипторхизма остаются до конца неизученными, но отмечается ведущая роль гонадулаума [27]. Развитие гонадулаума эмбриона регулируется инсулиноподобным фактором 3 (INSL3) и тестостероном, которые секретируются в яичке клетками Лейдига [28]. Дифференцировку клеток Лейдига и гормональную секрецию стимулирует лютеинизирующий гормон гипофиза. При наличии дефектов в экспрессии этих гормонов или их рецепторов яички могут не опускаться [28]. За последние 30 лет было описано большое количество генетических дефектов синтеза гормонов и их рецепторов, которые часто ассоциируются с крипторхизмом в качестве одного из проявлений генетического синдрома, но они редко

встречаются у пациентов с изолированным крипторхизмом при отсутствии других аномалий гениталий [29]. Примечательно, что крипторхизм может быть вызван мутациями генов, которые физически препятствуют опущению тестикул, такими как мутации гена *AMH* (anti-Mullerian hormone) или его рецептора *AMHR2*, которые описаны при синдроме персестирующих мюллеровых протоков [30].

У детей с кариотипом 46, XY и нечувствительностью к андрогенам яички обычно расположены в брюшной или паховой области, причем фаза внутриутробного спуска яичек у них отсутствует [31]. У мышиных моделей с недостаточностью *INSL3* или мутацией *RXFP2/LGR8*, который является рецептором для *INSL3*, яички располагаются высоко в брюшной полости. Это напрямую показывает, что раннее трансабдоминальное опущение связано с экспрессией данного гормона. Однако очевидно, что в едином процессе участвуют как *INSL3*, так и андрогены, которые действуют на gubernaculum [32].

INSL3 в настоящее время считается основным гормоном, регулирующим I фазу спуска яичка, он продуцируется в нужное время и его рецепторы имеются на gubernaculum. Его рецептором является пептид релаксинавого семейства рецепторов 2-го типа (*RXFP2*), также известный как *GREAT* или *LGR8*. Он действует через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), активируя Wnt/ β -катенин и BMP-сигнальный путь [33].

Мутации в *INSL3* или *RXFP2* были обнаружены лишь у небольшого числа пациентов с крипторхизмом — 1,8 % (30 из 1650 случаев) для *INSL3* и 2,9 % (28 из 979 случаев) для *LGR8*, а некоторые полиморфные варианты в гетерозиготном состоянии также были зарегистрированы и у здоровых лиц [34]. Выявлено несколько полиморфных вариантов гена, которые связаны с его повышенной чувствительностью к регуляции эстрогенами в развивающейся репродуктивной системе [2]. Однако полиморфные варианты в *INSL3* и *RXFP2* связаны только с 2–3 % случаев несиндромального крипторхизма [35].

Еще одним фактором, играющим важную роль в развитии крипторхизма, является андрогеновый рецептор (AR), который необходим для развития как gubernaculum, так и ткани яичек. Показано, что у мышей при инактивации андрогеновых рецепторов, расположенных на gubernaculum, развивается крипторхизм, что связывают с нарушением локального сигналинга, вовлеченного в передачу гормональной стимуляции gubernaculum во время опущения яичка [36].

В последние годы в исследовании GWAS (Genome Wide Association Study) начали выявлять гены, которые ассоциированы с репродуктивными проблемами, в том числе с изолированным несиндромальным крипторхизмом и СТД. Однако для крипторхизма

не получены существенные ассоциативные сигналы. Напротив, результаты отражают гетерогенную и полигенную предрасположенность к заболеванию, а также отмечают большое значение факторов окружающей среды и редких генетических вариантов для развития крипторхизма. Данные OMIM показывают, что крипторхизм — одно из проявлений для более 400 дискретных клинических синдромов. Некоторые гены, определяющие развитие этих синдромов, были представлены в качестве факторов, предрасполагающих к развитию крипторхизма, что способствует генетической гетерогенности несиндромального крипторхизма.

В исследовании GWAS не показано генов, имеющих строгие ассоциации с крипторхизмом, но выделено более 20 локусов и SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), имеющих менее значимые ассоциации [37]. Среди них rs62443778, интронный SNP в гене фосфодиэстеразы 10A (*PDE10A*). Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству циклических нуклеотидных фосфодиэстераз. Он играет роль в сигнальной трансдукции, регулируя внутриклеточную концентрацию циклических нуклеотидов. Белок *PDE10A* гидролизует цАМФ и циклический гуанозинмонофосфат до 5'-монофосфата, но имеет более высокое сродство к цАМФ. Для этого гена были описаны альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, показано, что он экспрессируется в эмбриональном gubernaculum [38]. Два SNP rs56329627 и rs55867206 относятся к гену *SH3PXD2B*. Последний кодирует белок, который необходим для нормального эмбрионального развития, он регулирует образование обогащенных актином подосом, используемых для клеточной миграции, и участвует в деградации внеклеточного матрикса [39]. Кроме того, мутации гена *SH3PXD2B* вызывают синдром Франк-Тер-Хаара, клиническая картина которого может включать крипторхизм [40].

Еще один rs117605123 ассоциирован с геном *ZFAT*, расположенным на 8q24. Этот ген кодирует белок, имеющий домен цинкового пальца, который связывается с ДНК и действует как регулятор транскрипции для процессов апоптоза и выживания клеток. Существует предположение, что *ZFAT* — импринтированный ген, имеет отцовскую экспрессию в плаценте и биаллельную экспрессию в других тканях [41]. Для него показан альтернативный сплайсинг с множественными вариантами транскриптов, кодирующий различные изоформы. Экспрессия гена показана в эндотелиальных клетках и синцитиотрофобласте, что предполагает участие белка в развитии сосудистых и капиллярных сетей [42].

Несмотря на то, что сегодня в исследовании GWAS не обнаружено существенных сигналов, ассоциированных с крипторхизмом, анализ сигнальных путей

указывает на потенциальную роль генов, участвующих в формировании цитоскелета, гипогонадизма, а также синдромальных форм заболевания [37].

Таким образом, крипторхизм сопровождается некоторыми генетическими синдромами, связанные с нарушением формирования пола и гормональными нарушениями, однако изолированный крипторхизм — односторонний и двусторонний — часто встречается в сочетании с ТМ и проблемами сперматогенеза, что позволяет предположить связь этого состояния с СТД.

Герминогенные опухоли яичка

ГОЯ тесно связаны с нарушением развития мужского уrogenитального тракта. К факторам риска, способствующим развитию ГОЯ, относят бесплодие и гипоспадию и, особенно, крипторхизм, при котором риск развития опухоли повышается до 8 раз [43].

Герминогенные опухоли редко регистрируются у детей в возрасте до 14 лет, но составляют около 15 % случаев злокачественных новообразований у подростков и молодых людей в возрасте 15–19 лет [44]. Большинство герминогенных опухолей встречаются в яичках и возникают из эпителия яичка (семинома, эмбриональный рак, хорионэпителиома, тератобластома и др.), в отличие от негерминогенных опухолей, которые берут начало из стромальной ткани яичка (лейдигома, сертолиома). Большинство случаев ГОЯ (95 %) происходят из недифференцированных эмбриональных клеток, из которых впоследствии формируются клетки, участвующие в сперматогенезе. Этот вид опухолей является наиболее частым у мужчин в возрасте 20–40 лет. Успешному лечению подвергается более 95 % случаев вследствие высокой чувствительности опухолей к лечению препаратами платины, лишь 5 % опухолей имеют резистентность к этим препаратам [45].

ГОЯ обычно возникают в результате аномальной миграции зародышевых клеток во время эмбрионального развития плода и напрямую связаны со сперматогенезом [46].

При нормальном эмбриональном развитии первичные половые клетки (ППК) появляются на ранних стадиях эмбриогенеза (у людей на 5–6-й неделе) из эпибласта (наружный слой эмбрионального диска в бластуле) и под влиянием сигналинга KIT-KITLG и CXCL12-CXCR4 мигрируют к генитальным гребням, которые у самцов позже развиваются в семенники. Как только клетки достигают генитальных гребней, они становятся гоноцитами. В мужской гонаде с клетками Сертоли, формирование которых инициировано экспрессией *SRU* и *SOX9*, вследствие хромосомного набора XY гоноциты дифференцируются в предсперматогонию, переходят к митотической задержке и теряют экспрессию эмбриональных антигенов.

Постнатально пресперматогония переходит в сперматогонию типа А. В начале полового созревания, когда начинается регулярный процесс сперматогенеза, клетки претерпевают дальнейшие превращения и в результате мейоза появляются сперматозоиды. Клетки с нарушенной миграцией подвергаются апоптозу, но при нарушении процессов миграции и апоптоза они остаются в состоянии плюрипотентности и могут дать начало опухолевому клону.

Инициация опухоли начинается при внутриутробном развитии и заканчивается преинвазивной стадией, которую называют внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазией (ВГКН). Большинство клинических случаев ГОЯ (90 %) содержат элементы ВГКН. Мужчины, у которых по данным биопсии яичка выявлены очаги ВГКН, имеют 50 % вероятность развития опухоли в течение следующих 5 лет [47]. Экстрагонадные опухоли из зародышевых клеток возникают в районах миграционного пути ППК вдоль средней линии организма. ГОЯ включают тератомы и опухоли желточного мешка, которые развиваются у новорожденных и детей младшего возраста (опухоли типа I), а также семиномы и несеминомы подростков и молодых людей (опухоли типа II), часто встречаются опухоли смешанной морфологии [47]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ГОЯ, в том числе у взрослых, инициируются внутриутробно и связаны с нарушением эмбрионального развития тестикул, что позволяет отнести ГОЯ к одному из проявлений СТД [48].

Эпидемиология герминогенных опухолей яичка

Распространенность тестикулярного рака значительно варьирует в зависимости от географии и этнической принадлежности. Рост заболеваемости данной патологией впервые был отмечен в Дании, Норвегии и Новой Зеландии, где показатели заболеваемости были самыми высокими (6,7–9,6 случаев на 100 тыс. мужчин) [49]. Самые низкие показатели определены в африканских и азиатских странах и составляют менее 1 случая на 100 тыс. мужчин [50]. Показано, что заболеваемость ГОЯ у европеоидов намного выше, чем среди афроамериканцев, проживающих в том же районе, что напрямую указывает на роль генетических предикторов в этиологии данной патологии [51].

В России, по данным официальной статистики, стандартизированные показатели заболеваемости раком яичка ниже, чем в развитых странах Европы, Северной Америки, и составили 1,8 случая на 100 тыс. мужчин в 2014 г. Самый высокий показатель заболеваемости выявлен в Крымском федеральном округе — 2,88 случая на 100 тыс. мужчин, самый низкий — в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах — 1,30 и 1,62 случая на 100 тыс. мужчин соответственно [52].

В течение последних 4 десятилетий в мире показан рост заболеваемости этими типами рака. К клиническим факторам, предрасполагающим к развитию герминогенных опухолей, относят крипторхизм, микролитиаз яичек, а также бесплодие, связанное с наличием *gr/gr*-делеции, которая расположена на Y-хромосоме в локусе *AZF-c* [53].

Генетические факторы риска развития герминогенных опухолей яичка

Результаты исследований герминогенных опухолей у взрослых мужчин продемонстрировали строгую ассоциацию их развития с наследственными факторами [54]. Среди братьев и сыновей пациентов с ГОЯ их распространенность оказалась значительно выше [55].

Роль генетических факторов в развитии ГОЯ подтверждается существованием семейного накопления и наследственных форм ГОЯ. Примерно 1,4 % всех ГОЯ имеют семейный анамнез, у сыновей и братьев больных риск развития опухолей повышается более чем в 10 раз [56]. При использовании анализа сцепления у пациентов с семейным накоплением выявлены хромосомные локусы и гены, связанные с развитием опухолей.

Ген *PDE11A* расположен в ассоциированном локусе 2q31.2 и кодирует белок, который является одним из регуляторов цАМФ сигналинга в надпочечниках и других тканях, продуцирующих стероидные гормоны, и имеет высокую экспрессию в тканях яичек. Мышинные модели с отсутствием этого гена бесплодны, а полиморфные варианты этого гена определены у больных неоплазией надпочечников. При исследовании семей с наследственными формами ГОЯ были выявлены полиморфизмы в гене *PDE11A*, наличие которых приводит к снижению или отсутствию экспрессии данного белка в ткани яичек у носителей этих вариантов [56].

При исследовании спорадических ГОЯ в опухолевом геноме выявили дополнительный материал короткого плеча хромосомы 12 (12p), что характерно как для семиномы, так и несеминомы. В 80 % случаев это происходит в результате образования изохромосомы 12, а в 20 % случаев дополнительный материал 12p появляется в результате хромосомной перестройки или амплификации небольшого района короткого плеча хромосомы 12 [57]. В этом районе расположены гены-кандидаты, участвующие в патогенезе ГОЯ, при появлении дополнительного хромосомного материала их экспрессия возрастает. Это гены *KRAS* и циклин D2 (*CCND2*), которые связаны со злокачественной трансформацией и пролиферацией клеток. Также в этом районе локализован кластер генов, связанных с поддержанием стволового потенциала и плюрипотентных свойств клеток, который включает гены *STELLA*, *NANOG*, *EDR1*, *GDF3*. Гиперэкспрессия этих

генов может привести к перепрограммированию соматических клеток и появлению у них плюрипотентных свойств [58].

Результаты проведенных исследований ассоциации генома (GWAS) позволили установить локусы и гены, определяющие предрасположенность к развитию ГОЯ. В таблице представлены гены и SNP, ассоциированные с ГОЯ по результатам исследования GWAS.

Сегодня известны более 25 локусов и генов, связанных с повышением риска развития герминогенных опухолей [59]. Как видно из таблицы, эти гены функционально связаны с развитием гонад, дифференцировкой эмбриональных клеток, канцерогенезом и осуществлением клеточного деления.

Наиболее значимая ассоциация была выявлена с геном *KITLG*, расположенным в локусе 12q22 [60], который кодирует лиганд к рецептору KIT. Сигнальный путь KIT-KITLG необходим для миграции зародышевых клеток и их выживания, а экспрессия его генов наиболее выражена при ВГКН и в злокачественных ГОЯ [61]. Значимость сигнального пути KIT-KITLG для развития как семейных, так и спорадических случаев ГОЯ, в последствии подтверждена результатами исследований в различных популяциях, а также выявленными ассоциациями в генах, функционально связанных с этим сигналингом, таких как *SPRY4*, *BAK1* или *PDE11A* [62].

Для носителей определенных аллельных вариантов гена *SPRY4* (5q31.3) отмечено повышение риска развития ГОЯ по сравнению со средним в популяции [63]. Сигнальный путь KITLG-KIT индуцирует экспрессию *SPRY4*, который выступает в качестве ингибитора MAPK-регуляторного пути и самого сигнального пути KIT-KITLG. Результаты исследований показали значительное снижение экспрессии *SPRY4* при подавлении KIT-сигналинга иматинибом [64]. В модельных экспериментах белок *SPRY4* также ингибирует активность серин-треониновой протеинкиназы яичек 1 (*TESK1*), которая стимулирует переход клеток в сперматоциты и сперматиды в тестикулах взрослых грызунов [65].

Продукт гена *BAK1* (6p21.31) принадлежит к семейству белков BCL2, которые действуют как анти- или проапоптотические регуляторы, участвующие в самых разнообразных клеточных действиях. Этот белок локализуется в митохондриях и индуцирует апоптоз. Экспрессия *BAK1* в линии тестикулярных клеток подавляется вследствие действия сигнального пути KIT-KITLG, а взаимодействие *BAK1* с антиапоптотическими белками индуцирует процесс апоптоза зародышевых клеток, что подтверждает значение *BAK1* в канцерогенезе ГОЯ.

Среди других генов, связанных с повышенным риском развития ГОЯ, можно выделить *DMRT1*,

Локусы и гены, определяющие предрасположенность к развитию ГОЯ
Loci and genes predisposing to TGCT

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
Гены, связанные с дифференцировкой ППК и формированием тестикул <i>Genes associated with PGC differentiation and testicle formation</i>		
12q22 <i>KITLG</i>	Ростовой фактор, регулирует формирование, миграцию и выживание ППК, осуществляет передачу сигнала через каскады KIT, KRAS, MAPK Growth factor regulates the formation, migration, and survival of PGC, transmits the signal through the KIT, KRAS, and MAPK cascades	rs995030 rs1508595 rs3782179 rs4474514
5q31.3 <i>SPRY4</i>	Ингибитор KIT-регулируемого сигналинга. Мутации или повреждения приводят к активации KIT-регулируемого сигналинга в ГОЯ Inhibitor of KIT-regulated signaling. Mutations or damage activate KIT-regulated signaling in TGCT	rs4624820 rs4324715 rs6897876
6p21.31 <i>BAK1</i>	Супрессор KIT-регулируемого сигналинга, индуцирует апоптоз неправильно мигрировавших ППК Suppressor of KIT-regulated signaling induces apoptosis of mis-migrated PGC	rs210138
9p24 <i>DMRT1</i>	Транскрипционный фактор, играет ключевую роль в детерминации пола у мужчин, контролирует тестикулярное развитие и дифференцировку мужских половых клеток Transcription factor plays a key role in sex determination in males, controls testicular development and differentiation of male germ cells	rs755383 rs7040024
1q24.1 <i>UCK2</i>	Тестикулярный специфический ген <i>TSA903</i> , катализирует фосфорилирование уридина и цитидина с образованием уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата Testis-specific gene <i>TSA903</i> encodes the protein that catalyzes the phosphorylation of uridine and cytidine to uridine monophosphate and cytidine monophosphate	rs4657482
11q14.1 <i>GAB2</i>	Член семейства генов, связанных с <i>GRB2</i> -связывающим белком (GAB), который взаимодействует с <i>KIT</i> , образуя критическую часть сигнального каскада <i>KIT-KITLG</i> It is a member of the <i>GRB2</i> -associated binding protein (GAB) gene family, which associates with <i>KIT</i> forming a critical part of the <i>KIT-KITLG</i> signalling cascade	rs7107174
8q13.3 <i>PRDM14</i>	Регулятор транскрипции, который контролирует экспрессию ключевых плюрипотентных генов, таких как <i>POU5F1</i> (<i>OCT4</i>), <i>NANOG</i> и <i>SOX2</i> , гиперэкспрессируется при внутритрунцальной неоплазии зародышевых клеток и ГОЯ Transcription regulator that controls the expression of key pluripotent genes, such as <i>POU5F1</i> (<i>OCT4</i>), <i>NANOG</i> , and <i>SOX2</i> . Its overexpression is detected in intratubular germ cell neoplasia and TGCT	rs7010162
17q12 <i>HNFB</i>	Кодирует POU гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, регулирует развитие нейроэндокринных органов. Играет роль в модуляции связи на уровне андрогеновых рецепторов The gene encodes a homeodomain-containing transcription factor that regulates the development of neuroendocrine organs. It plays a role in modulating the signals at the level of androgen receptors	rs7501939
3p24.3 <i>DAZL</i>	РНК-связывающий белок первичных зародышевых клеток, играет важную роль в ранней дифференцировке первичных зародышевых клеток The protein is a germ cell-specific RNA-binding protein essential for early differentiation of germ cells	rs10510452
16q24.2 <i>ZFPM1</i>	Принимает участие в формировании пола, дифференцировке зародышевых клеток. Регулирует активность семейства транскрипционных факторов GATA, которые активно экспрессируются в начальный период развития гонад человека и обнаруживаются в нескольких клеточных линиях зародышевого яичка The protein is involved in sex formation and germ cell differentiation. It regulates the activity of GATA transcription factors that are actively expressed during early gonad development and can be detected in several cell lines of the embryonic testicle	rs55637647
Гены, связанные с канцерогенезом <i>Genes associated with carcinogenesis</i>		
5p15 <i>TERT</i>	Регулирует длину теломеры, гиперэкспрессируется в опухолях. Увеличение теломеры связано с увеличением времени жизни клеток и геномной нестабильностью в ГОЯ TERT regulates telomere length and is overexpressed in tumors. Telomere lengthening results in a prolonged cell lifetime and genomic instability in TGCT	rs2736100

Продолжение таблицы
Continuation of table

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
12p13 <i>ATF7IP</i>	Транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию <i>TERT</i> Transcription factor regulating TERT transcription	rs2900333
5p15.33 <i>CLPTM1L</i>	Мембранный белок, избыточная экспрессия которого в цисплатин-чувствительных клетках вызывает апоптоз. Полиморфизм в этом гене повышает предрасположенность к некоторым видам рака (рака легких, поджелудочной и молочной желез) CLPTM1L is a membrane protein, which overexpression in cisplatin-sensitive cells leads to apoptosis. CLPTM1L polymorphisms are associated with increased risk of some cancers, including lung, pancreatic, and breast cancer	rs4635969
7p22.3 <i>MAD1L1</i>	Компонент чекпойнта в анафазе митоза, участвует в задержке фазы, пока все хромосомы не выстраиваются должным образом на метафазной пластине. Играет определенную роль в контроле клеточного цикла и опухолевой супрессии MAD1L1 is a component of the mitotic spindle-assembly checkpoint that prevents the onset of anaphase until all chromosome are properly aligned at the metaphase plate. It plays a role in cell cycle control and tumor suppression	rs12699477
16q23 <i>RFWD3</i>	Белок участвует в убиквитин-опосредованной деградации TP53 в ответ на повреждение ДНК, выступает в качестве положительного регулятора стабильности TP53 при прохождении G1/S-чекпойнта. Играет определенную роль в передаче сигналов и репарации повреждений ДНК RFWD3 is involved in ubiquitin-mediated degradation of TP53 in response to DNA damage. It acts as a positive regulator of TP53 stability, thereby regulating the G1/S DNA damage checkpoint. RFWD3 plays a key role in DNA damage signaling and repair	rs4888262
5q31.1 <i>PITX1</i>	Связывается с конкретными сайтами для <i>PITX1</i> -связывания в промоторной области <i>TERT</i> , который регулирует экспрессию теломеразы, имеющей решающее значение для клеточной immortalization и прогрессирования рака PITX1 binds to specific PITX1-binding sites in the promoter region of TERT, thus regulating expression of telomerase, which has a crucial role in cell immortalization and cancer progression	rs3805663
17q22 <i>RAD51C</i>	Участвует в процессе гомологичной рекомбинации и восстановлении двуцепочечных разрывов ДНК, возникающих при репликации ДНК. Облегчает фосфорилирование <i>CHEK2</i> и, следовательно, трансдукцию сигнала повреждения, что приводит к остановке клеточного цикла и активации репарации The protein is involved in the homologous recombination repair pathway of double-stranded DNA breaks arising during DNA replication. It facilitates CHEK2 phosphorylation and thereby transduction of the damage signal, leading to cell cycle arrest and activation of repair	rs9905704
16p13.13 <i>GSPT1</i>	Участвует в осуществлении трансляционного контроля, является одним из белков, узнающих кодоны UAA, UAG и UGA, способствуя термации трансляции. Участвует в регуляции клеточного роста у млекопитающих The protein is involved in translational control. It is one of the proteins that recognize the termination codons UAA, UAG, and UGA, thus facilitating the termination of translation. It is also involved in regulation of cell growth in mammals	rs4561483
Гены, связанные с клеточным делением Genes associated with cell proliferation		
17q22 <i>TEX14</i>	Белок, необходим для формирования межклеточных мостиков в мейозе и митозе, для крепления микротрубочек к кинетохору. Межклеточные мосты соединяют дифференцирующие зародышевые клетки и необходимы для сперматогенеза и мужской фертильности The protein is essential both for the formation of intercellular bridges during meiosis and for kinetochore-microtubule attachment during mitosis. Intercellular bridges connect differentiating germ cells and are required for spermatogenesis and male fertility	rs9905704
4q24 <i>CENPE</i>	Центросома-ассоциированный белок E, который накапливается в фазе G ₂ клеточного цикла. Необходим для поддержания хромосомной стабильности путем эффективной стабилизации микротрубочек на кинетохоре. Играет ключевую роль в движении хромосом в метафазной пластине во время митоза Centrosome-associated protein E (CENPE) is accumulated in the G ₂ phase of the cell cycle. It is essential for the maintenance of chromosomal stability through efficient stabilization of microtubule capture at kinetochores. The protein plays a key role in the movement of chromosomes toward the metaphase plate during mitosis	rs4699052

Окончание таблицы
End of table

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
21q22.3 <i>MCM3AP</i>	Является одним из МСМ-белков, необходимых для инициирования репликации ДНК The protein is one of the MCM proteins essential for the initiation of DNA replication	rs2839186
Гены, связанные с детоксикацией ксенобиотиков <i>Genes associated with xenobiotic detoxification</i>		
4q22.3 <i>HPGDS</i>	Простагландин-D-синтаза является членом семейства глутатион-S-трансфераз класса сигма. Катализирует превращение PGH2 в PGD2 и играет важную роль в производстве простаноидов в иммунной системе и тучных клетках Prostaglandin-D synthase is a sigma class glutathione-S-transferase family member. The enzyme catalyzes the conversion of PGH2 to PGD2 and plays a role in the production of prostanoids in the immune system and mast cells	rs17021463
17q22 <i>PPM1E</i>	Белок семейства PPM серин/треониновых протеинфосфатаз, дефосфорилирует и инактивирует множество субстратов, включая серин/треонинпротеинкиназу PAK1, 5'-АМФ-активированную протеинкиназу (АМПК) The protein is a member of the PPM family of serine/threonine-protein phosphatases that dephosphorylates and inactivates multiple substrates including serine/threonine-protein kinase PAK 1 and 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK)	rs7221274

Примечание. ГОЯ — герминогенные опухоли яичка; ППК — первичные половые клетки; rs — обозначение SNP в базе данных UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Note. TGCT — testicular germ cell tumors; PGC — primary germ cells; rs — SNP designation in the UCSC Genome Browser database (<https://genome.ucsc.edu>).

PRDM14 и *DAZL*, которые кодируют белки, участвующие в развитии половых клеток [66]. *DMRT1* является фактором транскрипции и необходим для половой дифференцировки, а также регулирования начала специфического мейоза зародышевых клеток как у мужчин, так и у женщин [67]. Делеции локуса *DMRT1* и *DMRT2* на хромосоме 9p24.3 были обнаружены у лиц с гонадобластомой, злокачественными новообразованиями зародышевых клеток, связанными с нарушениями полового развития и дисгенезией гонад [68]. С другой стороны, амплификация локуса, в котором расположен *DMRT1*, показана при опухолях сперматоцитов и опухолях зародышевых клеток у пожилых лиц, не связанных с ВГКН *in situ* [69]. *PRDM14* участвует в дифференцировке зародышевых клеток и эпигенетическом репрограммировании [70], а также контролирует экспрессию плюрипотентности генов *POU5F1* (*OCT4*) и *NANOG*, которые экспрессируются при ВГКН и ГОЯ [71]. Участие в дифференцировке зародышевых клеток, а также в регуляции мейоза показано для гена *DAZL* [72]. Ген кодирует РНК-связывающий белок, который участвует в гаметогенезе мужчин и женщин. *DAZL* играет центральную роль в большой интерактивной сети, которая блокирует трансляцию основных факторов плюрипотентности, включая Sox2 и Sall4, а также Suz12, члена семейства polycomb, необходимого для дифференци-

ровки плюрипотентных клеток. Таким образом, *DAZL* ограничивает плюрипотентность и соматическую дифференцировку в ППК. Кроме того, показано, что *DAZL* связывается с матричной РНК ключевых каспаз и ингибирует их, блокируя апоптоз плюрипотентных клеток. Делеция *DAZL* приводит к длительной экспрессии плюрипотентных факторов, однако повышения частоты ГОЯ в мышинных моделях не наблюдается из-за сопутствующей активации апоптотического каскада [73].

В рамках гипотезы, связывающей ГОЯ с мужским бесплодием, следует отметить, что некоторые варианты *DAZL* и эпигенетические изменения его промотора ассоциированы с нарушениями сперматогенеза [74].

Ген *DAZL*, расположенный на 3p24, является одним из составляющих семейства генов, делетируемых при азооспермии (*DAZ*), в которое также входят гены *DAZ*, расположенные на Y-хромосоме. Сходство между генами *DAZL* и *DAZ* на Y-хромосоме в кодирующей области достигает 83 % [75].

Снижение числа копий гена *DAZ* в рамках неполных делеций AZF (например, gr/gr или b2/b3) широко распространено в некоторых популяциях, а gr/gr-делеции ассоциированы с нарушением сперматогенеза и ГОЯ [76].

Gr/gr-делеция локуса AZFc, расположенного на Y-хромосоме, считается фактором риска развития

ГОЯ. Практически во всех случаях полные делеции локусов AZFc являются мутациями *de novo* и приводят к азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. В отличие от полных, частичные делеции AZFc характеризуются различной степенью влияния на сперматогенез и фертильность, от азооспермии до нормозооспермии. Патогенетическая и клиническая значимость влияния делеций AZFc на репродуктивную функцию мужчин активно исследуется в молекулярной андрологии. К настоящему времени описано довольно большое число различных типов частичных делеций AZFc (gr/gr, b1/b3, b2/b3, b3/b4 и др.), а также их подтипов [77]. Делеция gr/gr имеет размер 1,6 млн пар нуклеотидов, идентифицированы 3 основных ее типа (g1/g2, r1/r3 и r2/r4). В районе gr/gr-делеции на Y-хромосоме расположены гены *DAZ*, *CDY1* и *BPY2*, которые влияют на дифференцировку половых клеток, недостаточность функции этих генов приводит к нарушению сперматогенеза. Наличие делеции повышает риск развития ГОЯ более чем в 3 раза [78].

Кроме перечисленных выше генов, существуют и другие, которые участвуют в развитии ГОЯ. Амплификация и перестройки протоонкогена *KRAS*, который расположен в районе 12p и активируется вследствие точковых мутаций в различных типах опухолей, характерны для ГОЯ. Действие гена *KRAS* осуществляется ниже по цепи сигнального пути KIT-KITLG, поэтому его активация независимо от активации KIT приводит к повышению выживаемости клеток семиномы *in vitro*. Кроме того, *KRAS* может быть активирован сигналами с других рецепторов, играющих роль в развитии ГОЯ, в том числе CXCR4, рецептором тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и одним из членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbbB, кодируемый у человека геном *ERBB2*. Активированный *KRAS* связывается и активирует каталитическую субъединицу фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), которая, в свою очередь, передает сигнал на АКТ. В результате активированный АКТ приводит к росту и пролиферации ППК, и его повышенная экспрессия определяется в большинстве ГОЯ. Белок *KRAS* может также передавать сигналы через MAPK-каскад и активировать RAF, активирующие мутации в гене *BRAF* были выявлены в 9 % несемином [53].

Таким образом, сегодня можно определить генные сети, приводящие к развитию ГОЯ. Происхождение опухолей из ППК в результате нарушения их правильной миграции в процессе эмбрионального развития также подтверждает связь герминогенных опухолей с СТД. Определение общих генетических факторов и механизмов позволит заподозрить и предсказать возможное развитие опухолей задолго до их появления, принимая во внимание симптомы СТД в раннем детском возрасте.

Синдром тестикулярной дисгенезии

Клинические наблюдения за отдельными пациентами, а также результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют увеличение частоты мужских репродуктивных проблем, таких как рак яичек, аномалии половых органов и снижение качества спермы. Временные и географические ассоциации, а также распространенные комбинации нескольких симптомов у одного человека настоятельно указывают на существование патогенетической связи. Вероятно, сочетание мужских репродуктивных проблем не случайно и отражает существование общей причины. Данный фенотип получил название СТД. Экспериментальные биологические и эпидемиологические исследования не оставляют сомнений в том, что СТД может быть результатом нарушения эмбрионального программирования и развития гонад в течение фетального периода [26].

Гипотеза СТД о том, что репродуктивные расстройства у новорожденных и взрослых мужчин могут иметь общее фетальное происхождение, была впервые предложена и охарактеризована N.E. Skakkebaek и соавт. в 2001 г. [3].

Семенники взрослых мужчин с нарушениями, характерными для СТД, часто демонстрируют фокальную морфологическую перестройку ткани яичка, к которой можно отнести изменение формы семенных канальцев, узловые клетки Лейдига или снижение функции и дифференцировки клеток Сертоли [48]. Возможное объяснение связано с проявлением аномалий развития яичка внутриутробно, что впоследствии приводит к нарушению функций соматических и/или зародышевых клеток плода и, как следствие, к СТД. Однако сложно доказать связь фокального дисгенеза в яичках взрослых мужчин с нарушениями их эмбрионального развития.

СТД характеризуется вариабельностью клинических проявлений, наличие симптомов может меняться в зависимости от тяжести синдрома. Наиболее тяжелые формы определены у лиц с кариотипом 45, X0/46, XY и высокой долей анеуплоидных клеток. Клинически у таких пациентов встречаются 3 или 4 симптома: неопущение яичка, нарушение сперматогенеза, гипоспадии и/или рак яичка. С другой стороны, лица с менее выраженной формой могут иметь только 1 или 2 симптома, возможно поэтому неоплазия яичек ранее не рассматривалась как часть СТД. Тем не менее на сегодняшний день нет никаких сомнений, что существует связь рака яичек с крипторхизмом, а также неопущения одного яичка со снижением сперматогенеза (см. рисунок) [2].

В основе СТД лежит взаимодействие генетических и средовых факторов. При этом чем значительнее генетические изменения от SNPs, которые определяют аллельные состояния некоторых генов, до хромосом-

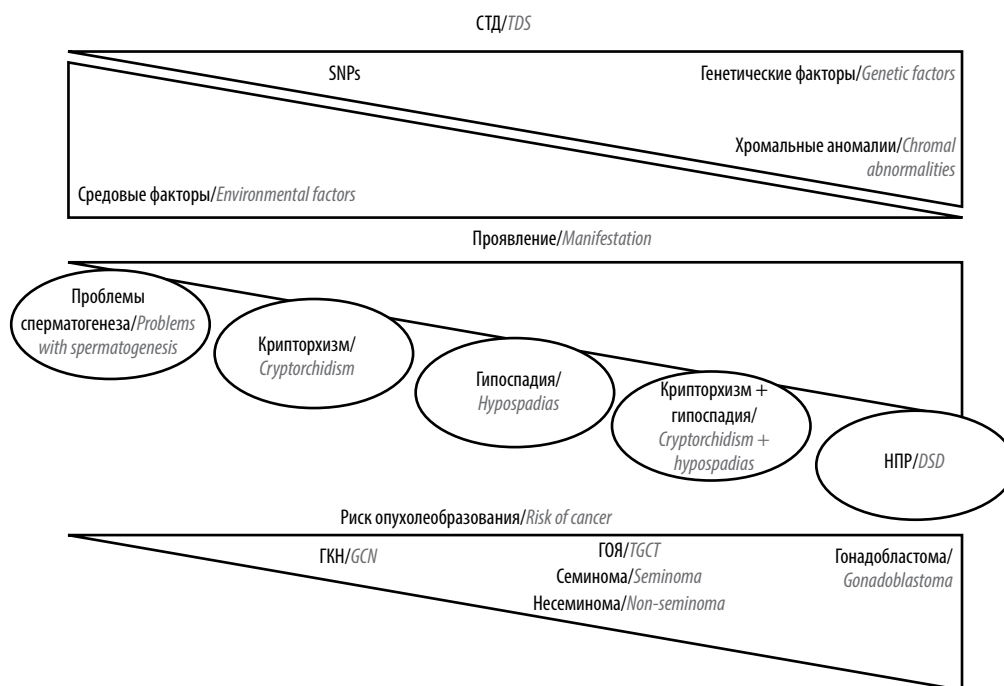


Схема взаимоотношений генетических и средовых факторов в клиническом проявлении СТД. СТД – синдром тестикулярной дисгенезии; SNPs – полиморфные варианты в ДНК генов; НПР – нарушение полового развития; ГОЯ – герминогенные опухоли яичка; ГКН – герминогенно-клеточная неоплазия

Interaction between genetic and environmental factors in clinical manifestations of TDS. TDS – testicular dysgenesis syndrome; SNPs – single nucleotides polymorphism; DSD – disorders of sex development; TGCT – testicular germ cell tumors; GCN – germ cell neoplasia

ных аномалий, тем более выражены клинические проявления от незначительных проблем сперматогенеза до нарушения полового развития. Риск образования опухолей также связан с тяжестью генетических изменений от герминогенно-клеточной неоплазии до герминогенно-клеточных опухолей (ГОЯ) и гонадобластомы.

Генетические факторы, ассоциированные с развитием синдрома тестикулярной дисгенезии

В настоящее время результаты некоторых исследований показывают, что общий генетический фон для СТД является сомнительным [14]. Другие считают, что СТД – реальный синдром с патогенезом, преимущественно зависящим от влияния факторов окружающей среды, и с относительно слабым компонентом генетической предрасположенности [79].

В исследовании GWAS у пациентов с определенными симптомами, характерными для СТД, мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, гипоспадией и неизвестными причинами идиопатического бесплодия, но с исключенной делецией AZF были выявлены гены и локусы *BMP7*, *TGFBR3*, *KITLG* и *HOXD*, имеющие положительные ассоциации практически со всеми 4 фенотипами.

BMP7 кодирует фактор роста, входящий в группу костных морфогенных белков (BMP), участвующих в формировании тканевой архитектуры в процессе

эмбрионального развития, и является одним из составляющих TGF β -сигнального пути. Лиганды семейства BMP связывают рецепторы TGF β , приводят к активации факторов транскрипции семейства SMAD, которые регулируют экспрессию ряда генов. К репродуктивным функциям BMP относят модуляцию синтеза тестостерона, участие в процессе дифференцировки зародышевых клеток, а также влияние на качество спермы и целостность репродуктивных тканей [80].

Ген *TGFBR3* кодирует рецептор TGF β типа III, корецептор для TGF β 1-3, BMP2, BMP4 и BMP7. *TGFBR3* и его корецепторы и лиганды экспрессируются в большинстве эндокринных тканей, включая тестикулы. Экспрессия *TGFBR3* определена в клетках Сертоли и клетках Лейдига как в нормальном семеннике, так и в канальцах с ВГКН [81]. На модельных животных подтверждено значение *TGFBR3* для эмбрионального развития репродуктивной системы. Нокаут гена *TGFBR3* мыши приводит к нарушению функции клеток Лейдига у плода и дисгенезии яичка [82].

Сигнальный путь *BMP/TGF β* отвечает за поддержание плюрипотентности и самообновления эмбриональных стволовых клеток, участвует в развитии ППК, предшественников просперматогоний на этапе эмбрионального развития, а кроме того может

способствовать канцерогенезу во взрослом состоянии, поддерживая пролиферацию клеток в качестве ростового фактора [83].

Лиганды KITLG и BMP7 играют важную роль в развитии и дифференцировке ППК в процессе эмбрионального развития, а их нарушения также могут привести к активации клеточной пролиферации во взрослом состоянии и впоследствии к ГОЯ [84].

Интересно, что HOXD_rs17198432 подтвердил достоверную ассоциацию с СТД, хотя расположен на 2q31.1 между генами *ATP5G3* и *KIAA1715* (www.genecards.org, <https://genome.ucsc.edu>). Ген *ATP5G3* кодирует субъединицу митохондриальной АТФ-синтазы, катализирует синтез АТФ, используя электрохимический градиент протонов через внутреннюю мембрану во время окислительного фосфорилирования. Ген *KIAA1715* играет роль в формировании и взаимодействии эндоплазматических ретикулов, может участвовать в развитии конечностей и центральной нервной системы у млекопитающих (www.genecards.org). Связь этих генов с развитием ГОЯ или СТД не очевидна, но далее, по направлению к теломере расположен кластер гомеобоксных генов HOXD. Этот кластер наряду с другими подобными кластерами *HOXA (7p14)*, *HOXB (17q21)*, *HOXC (12q13)* кодирует высококонсервативное семейство транскрипционных факторов, играющее важную роль в морфогенезе многоклеточных организмов. Делеции кластера генов HOXD или его 5'-района связаны с развитием тяжелых аномалий конечностей и половых органов, точковые мутации в гене *HOXD13* вызывают синполидактилию и брахидактилию [85]. Кластер гомеобоксных генов HOXD может быть связан с развитием репродуктивных про-

блем и герминогенных опухолей, но каким образом, остается неизвестным.

Заключение

Определение ассоциации в генах, связанных с СТД, в группах пациентов с ТМ, крипторхизмом, ГОЯ и идиопатическим бесплодием подтверждает, что в основе этих состояний лежит общий генетический фон. Общие генетические и клинические аспекты позволяют признать существование этого синдрома, а также важную роль, которую он играет в развитии репродуктивных проблем у мужчин. Сегодня для некоторых его проявлений существуют надежные хирургические методы лечения как в случае тестикулярных опухолей, так и для крипторхизма. Однако увеличение за последнее десятилетие частоты нарушения репродукции у мужчин, повышение частоты идиопатического бесплодия и ГОЯ заставляют генетиков и андрологов более внимательно относиться к проявлению симптомов СТД в семьях, а также к формированию групп риска среди пациентов. Оценка генетических факторов риска развития тестикулярных опухолей и репродуктивных нарушений может помочь при консультировании семей или пациентов из группы риска. В последнее время прогресс в развитии методологии изучения генома позволил комплексно взглянуть на многие заболевания человека и сделать шаг к профилактической, предиктивной и персонифицированной медицине. В настоящее время происходит активное накопление информации о причинах многих заболеваний человека с учетом генетических факторов их развития, а также использование этой информации для разработки новых маркеров диагностики и прогноза, а также средств для лечения пациентов, в том числе при нарушении репродукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grasso C., Zugna D., Fiano V. et al. Subfertility and risk of testicular cancer in the EPSAM case-control study. *PLoS One* 2016;11(12):e0169174. DOI: 10.1371/journal.pone.0169174. PMID: 28036409.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96(1):55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015. PMID: 26582516.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972–978. PMID: 11331648.
- van Casteren N.J., Looijenga L.H.J., Dohle G.R. Testicular microlithiasis and carcinoma *in situ* overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009;32(4):279–87. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00937.x. PMID: 19207616.
- Goede J., Hack W.W. Clinical aspects of testicular microlithiasis in boys: a review. *J Pediatr Urol* 2012;8(5):459–69. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.07.003. PMID: 21856234.
- Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E. et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166(6):2061–4. PMID: 11696707.
- Fedder J. Prevalence of small testicular hyperchogenic foci in subgroups of 382 non-vasectomized, azoospermic men: a retrospective cohort study. *Andrology* 2017;5(2):248–55. DOI: 10.1111/andr.12291. PMID: 28061524.
- Miller F.N., Sidhu P.S. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002;57(10):883–90. PMID: 12413911.
- Cebeci A.N., Aslanger A., Ozdemir M. Should patients with down syndrome be screened for testicular microlithiasis? *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(2):177–80. DOI: 10.1055/s-0034-1370779. PMID: 24705995.
- Richenberg J., Belfield J., Ramchandani P. et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2015;25(2):323–30. DOI: 10.1007/s00330-014-3437-x. PMID: 25316054.

11. Winter T.C., Kim B., Lowrance W.T., Middleton W.D. Testicular microlithiasis: what should you recommend? *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1164–9. DOI: 10.2214/AJR.15.15226. PMID: 27058778.
12. Wang T., Liu L., Luo J. et al. Meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J* 2015;12(2):2057–64. PMID: 25923148
13. Cortes D., Kjellberg E.M., Breddam M., Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179(1):314–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.158. PMID: 18006016.
14. Schnack T.H., Poulsen G., Myrup C. et al. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):187–92. DOI: 10.1093/jnci/djp457. PMID: 20026812.
15. Myrup C., Schnack T.H., Wohlfahrt J. Correction of cryptorchidism and testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;357(8):825–7. DOI: 10.1056/NEJMc071510. PMID: 17715418.
16. Acerini C.L., Miles H.L., Dunger D.B. et al. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94(11):868–72. DOI: 10.1136/adc.2008.150219. PMID: 19542061.
17. Scorer C.G. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605–9. PMID: 14230757.
18. Boisen K.A., Kaleva M., Main K.M. et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363(9417):1264–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15998-9. PMID: 15094270.
19. Preikša R.T., Žilaitienė B., Matulevičius V. et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20(7):1928–32. DOI: 10.1093/humrep/deh887. PMID: 15860495.
20. Hutson J.M., Balic A., Nation T., Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(3):215–24. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001. PMID: 20610195.
21. Huff D.S., Hadziselimovic F., Snyder H.M. 3rd et al. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993;152 (Suppl 2):S11–4. PMID: 8101802.
22. Морозов Д.А., Городков С.Ю., Никитина А.С. Орхиопексия при одностороннем крипторхизме: отдаленные результаты. *Детская хирургия* 2007;(4):12–4. [Morozov D.A., Gorodkov S.Yu., Nikitina A.S. Orchiopexy with unilateral cryptorchidism: separated results. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery* 2007;(4):12–4. (In Russ.)].
23. Hadziselimovic F., Hocht B., Herzog B. et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007;68(1):46–52. DOI: 10.1159/000100874. PMID: 17356291.
24. Regadera J., Martinez-Garcia F., Gonzalez-Peramato P. et al. Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):413–21. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7109. PMID: 11232033.
25. Morley R., Lucas A. Undescended testes in low birthweight infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6601):753. PMID: 2890400.
26. Schnack T.H., Zdravkovic S., Myrup C. et al. Familial aggregation of cryptorchidism – a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167(12):1453–7. DOI: 10.1093/aje/kwn081. PMID: 18436537.
27. Favorito L.A., Sampaio F.J., Javaroni V. et al. Proximal insertion of gubernaculum testis in normal human fetuses and in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;164 (3 Pt 1):792–4. PMID: 10953158.
28. Bay K., Main K.M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Testicular descent: INSL 3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nature Rev Urol* 2011;8(4):187–96. DOI: 10.1038/nrurol.2011.23. PMID: 21403659.
29. Massart F., Saggese G. Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex Dev* 2010;4(6):326–35. DOI: 10.1159/000321006. PMID: 20980787.
30. Abduljabbar M., Taheini K., Picard J.Y. et al. Mutations of the AMH type II receptor in two extended families with persistent Mullerian duct syndrome: lack of phenotype/genotype correlation. *Horm Res Paediatr* 2012;77(5):291–7. DOI: 10.1159/000338343. PMID: 22584735.
31. Zimmermann S., Steding G., Emmen J.M. et al. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13(5):681–91. DOI: 10.1210/mend.13.5.0272. PMID: 10319319.
32. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22(3):295–9. DOI: 10.1038/10364. PMID: 10391220.
33. Harisis G.N., Chen N., Farmer P.J. et al. Wnt signalling in testicular descent: a candidate mechanism for cryptorchidism in Robinow syndrome. *J Pediatr Surg* 2013;48(7):1573–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.038. PMID: 23895974.
34. Ferlin A., Zuccarello D., Garolla A. et al. Mutations in *INSL3* and *RFXP2* genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:213–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03784.x. PMID: 19416190.
35. Foresta C., Zuccarello D., Garolla A., Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29(5):560–80. DOI: 10.1210/er.2007-0042. PMID: 18436703.
36. Kaftanovskaya E.M., Huang Z., Barbara A.M. et al. Cryptorchidism in mice with an androgen receptor ablation in gubernaculum testis. *Mol Endocrinol* 2012;26(4):598–607. DOI: 10.1210/me.2011-1283. PMID: 22322597.
37. Barthold J.S., Wang Y., Kolon T.F. et al. Pathway analysis supports association of nonsyndromic cryptorchidism with genetic loci linked to cytoskeleton-dependent functions. *Hum Reprod* 2015;30(10):2439–51. DOI: 10.1093/humrep/dev180. PMID: 26209787.
38. Johnson K.J., Robbins A.K., Wang Y. et al. Insulin-like 3 exposure of the fetal rat gubernaculum modulates expression of genes involved in neural pathways. *Biol Reprod* 2010;83(5):774–82. DOI: 10.1095/biolreprod.110.085175. PMID: 20631401.
39. Lanyi A., Barath M., Peterfi Z. et al. The homolog of the five SH3-domain protein (HOF1/SH3PXD2B) regulates lamellipodia formation and cell spreading. *PLoS One* 2011;6(8):e23653. DOI: 10.1371/journal.pone.0023653. PMID: 21886807.
40. Haznedaroglu E., Tanboga I., Sozkes S. Clinical and radiological evaluation of terhaar syndrome: case report of a patient with extreme longevity. *J Rare Disord* 2014;2:15–7.
41. Barbaux S., Gascoin-Lachambre G., Bufat C. et al. A genome-wide approach reveals novel imprinted genes expressed in the human placenta. *Epigenetics* 2012;7(9):1079–90. DOI: 10.4161/epi.21495. PMID: 22894909.
42. Yoshida Y., Tsunoda T., Takashima Y. et al. ZFAT is essential for endothelial cell assembly and the branch point formation of capillary like structures in an angiogenesis model. *Cell Mol Biol Lett* 2010;15(4):541–50. DOI: 10.2478/s11658-010-0028-y. PMID: 20645017.
43. Lutke Holzik M.F., Rapley E.A., Hoekstra H.J. et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2004;5(6):363–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01493-7. PMID: 15172357.
44. Horner M.J., Krapcho M., Neyman N. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute.
45. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin* 2012;62(4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149. PMID: 22700443.
46. Schneider D.T., Zahn S., Sievers S. et al. Molecular genetic analysis of central nervous system germ cell tumors with

- comparative genomic hybridization. *Mod Pathol* 2006;19(6):864–73. DOI: 10.1038/modpathol.3800607. PMID: 16607373.
47. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):210–22. DOI: 10.1038/nrc1568. PMID: 15738984.
48. Sonne S.B., Kristensen D.M., Novotny G.W. et al. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma *in situ* testis. *Int J Androl* 2008;31(2):275–87. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00855.x. PMID: 18205797.
49. Purdue M.P., Devesa S.S., Sigurdson A.J., McGlynn K.A. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005;115(5):822–7. DOI: 10.1002/ijc.20931. PMID: 15704170.
50. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68(6):1054–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. PMID: 26297604.
51. Crockford G.P., Linger R., Hockley S. et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour. *Hum Mol Genet* 2006;15(3):443–51. DOI: 10.1093/hmg/ddi459. PMID: 16407372.
52. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
53. Rapley E.A., Nathanson K.L. Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20(3):225–30. DOI: 10.1016/j.gde.2010.02.006. PMID: 20303738.
54. Broman K., Stang A., Baumgardt-Elms C. et al. Testicular, other genital, and breast cancers in first-degree relatives of testicular cancer patients and controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1316–24. PMID: 15298952.
55. Hemminki K., Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006;29(1):205–10. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00599.x. PMID: 16466541.
56. Greene M.H., Kratz C.P., Mai P.L. et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(2):109–21. DOI: 10.1677/ERC-09-0254. PMID: 20228134.
57. Rodriguez S., Jafer O., Goker H. et al. Expression profile of genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2 p12.1. *Oncogene* 2003;22(12):1880–91. DOI: 10.1038/sj.onc.1206302. PMID: 12660824.
58. Clark A.T., Rodriguez R.T., Bodnar M.S. et al. Human STELLAR, NANOG, and GDF3 genes are expressed in pluripotent cells and map to chromosome 12p13, a hotspot for teratocarcinoma. *Stem Cells* 2004;22(2):169–79. DOI: 10.1634/stemcells.22-2-169. PMID: 14990856.
59. Litchfield K., Levy M., Huddart R.A. et al. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: from susceptibility to treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(7):409–19. DOI: 10.1038/nrurol.2016.107. PMID: 27296647.
60. Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S. et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2009;41(7):811–5. DOI: 10.1038/ng.393. PMID: 19483682.
61. Stoop H., Honecker F., van de Geijn G.J. et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J Pathol* 2008;216(1):43–54. DOI: 10.1002/path.2378. PMID: 18566970.
62. Azevedo M.F., Horvath A., Bornstein E.R. et al. Cyclic AMP and c-KIT signaling in familial testicular germ cell tumor predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1393–400. DOI: 10.1210/jc.2012-2838. PMID: 23771924.
63. Poynter J.N., Hooten A.J., Frazier A.L., Ross J.A. Associations between variants in KITLG, SPRY4, BAK1, and DMRT1 and pediatric germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(3):266–71. DOI: 10.1002/gcc.20951. PMID: 22072546.
64. Frolov A., Chahwan S., Ochs M. et al. Response markers and the molecular mechanisms of action of Gleevec in gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(8):699–709. PMID: 12939459.
65. Tsumura Y., Toshima J., Leeksa O.C. et al. Sprouty-4 negatively regulates cell spreading by inhibiting the kinase activity of testicular protein kinase. *Biochem J* 2005;387(Pt 3):627–37. DOI: 10.1042/BJ20041181. PMID: 15584898.
66. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z. et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2013;45(6):680–5. DOI: 10.1038/ng.2634. PMID: 23666239.
67. Jørgensen A., Nielsen J.E., Blomberg Jensen M. et al. Analysis of meiosis regulators in human gonads: a sexually dimorphic spatio-temporal expression pattern suggests involvement of DMRT1 in meiotic entry. *Mol Hum Reprod* 2012;18(11):523–34. DOI: 10.1093/molehr/gas030. PMID: 22899867.
68. Livadas S., Mavrou A., Sofocleous C. et al. Gonadoblastoma in a patient with del(9)(p22) and sex reversal: report of a case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143(2):174–7. PMID: 12781454.
69. Looijenga L.H., Hersmus R., Gillis A.J. et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res* 2006;66(1):290–302. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2936. PMID: 16397242.
70. Yamaji M., Seki Y., Kurimoto K. et al. Critical function of Prdm14 for the establishment of the germ cell lineage in mice. *Nat Genet* 2008;40(8):1016–22. DOI: 10.1038/ng.186. PMID: 18622394.
71. Rajpert-De Meyts E., Hanstein R., Jørgensen N. et al. Developmental expression of POU5F1(OCT-3/4) in normal and dysgenetic human gonads. *Hum Reprod* 2004;19(6):1338–44. DOI: 10.1093/humrep/deh265. PMID: 15105401.
72. Lin Y., Gill M.E., Koubova J., Page D.C. Germ cell-intrinsic and -extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science* 2008;322(5908):1685–7. DOI: 10.1126/science.1166340. PMID: 19074348.
73. Chen H.H., Welling M., Bloch D.B. et al. DAZL limits pluripotency, differentiation, and apoptosis in developing primordial germ cells. *Stem Cell Reports* 2014;3(5):892–904. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.09.003. PMID: 25418731.
74. Khabour O.F., Al-azzam A.M., Alfaouri A.A. et al. Association of Polymorphisms in DAZL Gene with Male Infertility. *Br J Medical Res* 2013;3(1):41–8.
75. Yen P.H. Putative biological functions of the DAZ family. *Int J Androl* 2004;27(3):125–9. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00469.x. PMID: 15139965.
76. Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R. et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):1034–43. DOI: 10.1086/498455. PMID: 16380914.
77. Черных В.Б. AZF делеции — частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. *Проблемы репродукции* 2009;(1):10–4. [Chernykh V.B. AZF deletions are a frequent genetic cause of infertility in men: the current state of research. *Problemy reproduksii* = Problems of Reproduction 2009;(1):10–4. (In Russ.)].
78. Kratz C.P., Mai P.L., Greene M.H. Familial testicular germ cell tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):503–13. DOI: 10.1016/j.beem.2010.01.005. PMID: 20833340.
79. Dalgaard M.D., Weinhold N., Edsgård D. et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012;49(1):58–65. DOI: 10.1136/jmed-genet-2011-100174. PMID: 22140272.
80. Rossa A., Munger S., Capel B. Bmp7 regulates germ cell proliferation in mouse fetal gonads. *Sex Dev* 2007;1(2):127–37. DOI: 10.1159/000100034. PMID: 18391523.
81. Dias V.L., Rajpert-De Meyts E., McLachlan R., Loveland K.L. Analysis of activin/

- TGFB-signaling modulators within the normal and dysfunctional adult human testis reveals evidence of altered signaling capacity in a subset of seminomas. *Reproduction* 2009;138(5):801–11. DOI: 10.1530/REP-09-0206. PMID: 19661148.
82. Sarraj M.A., Escalona R.M., Umbers A. et al. Fetal testis dysgenesis and compromised Leydig cell function in *Tgfr3* (beta glycan) knockout mice. *Biol Reprod* 2010;82(1):153–62. DOI: 10.1095/biolreprod.109.078766. PMID: 19696014.
83. Ciller I.M., Palanisamy S.K., Ciller U.A., McFaarlane J.R. Postnatal expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in the mouse testis. *Physiol Res* 2016;65(4):673–82. PMID: 26988160.
84. Rijlaarsdam M.A., Looijenga L.H. An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol* 2014;29:59–74. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.07.003. PMID: 25066859.
85. Quinonez S.C., Innis J.W. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):4–15. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.10.012. PMID: 24239177.

Вклад авторов

М.В. Немцова: подбор материала, написание обзора, дизайн обзора;
И.С. Данцев: подбор материала, написание обзора, оформление;
Д.С. Михайленко: подбор материала, написание обзора;
О.Б. Лоран: общее руководство, окончательная редакция, дизайн обзора.

Authors' contributions

M.V. Nemtsova: searching for publications, review writing, developing the review design;
I.S. Dantsev: searching for publications, review writing, processing;
D.S. Mikhaylenko: searching for publications, review writing;
O.B. Loran: overall study management, final editing, developing the review design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Немцова/M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>
Д.С. Михайленко/D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
О.Б. Лоран/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.

Статья поступила: 14.06.2018. Принята к публикации: 25.08.2018.

Article received: 14.06.2018. Accepted for publication: 25.08.2018.

Молекулярная эпидемиология рака почки

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Давид Георгиевич Заридзе dgzaridze@crc.utos.ru

Рак почки представлен 2 основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным раком (ПКР) и переходно-клеточным раком. ПКР составляет более 90 % случаев рака почки. Светлоклеточный ПКР является доминирующим гистологическим типом (80–85 %). Доказанными факторами риска спорадического, т. е. ненаследственного, ПКР являются курение, избыточная масса тела и ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, включая экспозицию к пестицидам, в частности к трихлорэтилену на рабочем месте. Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к очень высокому риску развития ПКР. К таким генам относится, например, ген VHL (von Hippel–Lindau), герминогенные мутации которого связаны с наследственной формой рака почки. Риск развития ПКР у людей с врожденными мутациями VHL очень велик (60–90 %). Однако низка (5–7 %) и доля ПКР, ассоциированного с подобными генетическими событиями. Экзогенные факторы на риск развития этих опухолей практически не влияют. Большинство ненаследственных ПКР развивается в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией (имеют полигенную этиологию). В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы, т. е. имеет место взаимодействие эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (факторов образа жизни и окружающей среды).

В результате молекулярных эпидемиологических исследований, основанных на предварительной гипотезе, выявлены варианты генетического полиморфизма генов GST, MTHFR, TYMS, VHL, ассоциированных с ПКР. Кроме того, полногеномные исследования герминогенного генома позволили идентифицировать более десятка локусов (участков) с однонуклеотидным полиморфизмом, влияющих на риск развития ПКР. В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % всех семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим количеством наблюдений. Получение исчерпывающей информации о роли генетического полиморфизма в этиологии ПКР будет способствовать разработке методов индивидуальной профилактики и созданию препаратов для лекарственной профилактики ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, наследственность, однонуклеотидный полиморфизм, наследственный рак почки, низкопенетрантный генетический полиморфизм

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.Б. Молекулярная эпидемиология рака почки. Онкоурология 2018;14(3):107–119.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-107-119

Molecular epidemiology of renal cancer

D.G. Zaridze, A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina, V.B. Matveev

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

Kidney cancer consists of renal cell cancer (RCC) accounting for over 90 % of all kidney carcinomas and the transitional cell cancer. Clear cell cancer is a predominant type (80–85 %) of RCC. Smoking, overweight, obesity, hypertension, occupational exposures to pesticides, specifically to trichloroethylene are considered causal risk factors for sporadic i.e. non-hereditary RCC. The majority of sporadic RCC have polygenic etiology. They develop as a result of combined effect of large number of low penetrance genetic susceptibility genes (genetic polymorphism). The interplay of exposures to environmental risk factors and genetic susceptibility of exposed individuals is believed to influence the risk of developing sporadic RCC. Inheritance of high penetrance genes is associated with very high risk of the RCC. To these genes belongs, for example, VHL (von Hippel–Lindau). Germline mutations in VHL are causing VHL syndrome and hereditary type of RCC. Risk of RCC in individuals with germ-line mutations is very high however the proportion RCC associated with these events is very low (>5–7 %). Environmental factors virtually do not influence the risk of these cancers.

The studies in molecular epidemiology based on candidate gene approach have shown that certain types (variants) of polymorphisms of GST, MTHFR, TYMS, VHL genes are associated with RCC. The genome wide association studies identified over twenty locus with single nucleotide polymorphism affecting the risk of RCC. The risk loci so far identified for RCC account for only about 10 % of the familial risk of RCC. Thus more studies with larger sample size are needed. As more RCC susceptibility alleles are discovered, deciphering the biological basis of risk variants should provide new insights into the biology of RCC that may lead to new approaches to prevention, early detection and therapeutic intervention.

Key words: renal cell carcinoma, heredity, single nucleotide polymorphism, hereditary renal cancer, low-penetrant genetic polymorphism

For citation: Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shan'gina O.V., Matveev V.B. Molecular epidemiology of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):107–19.

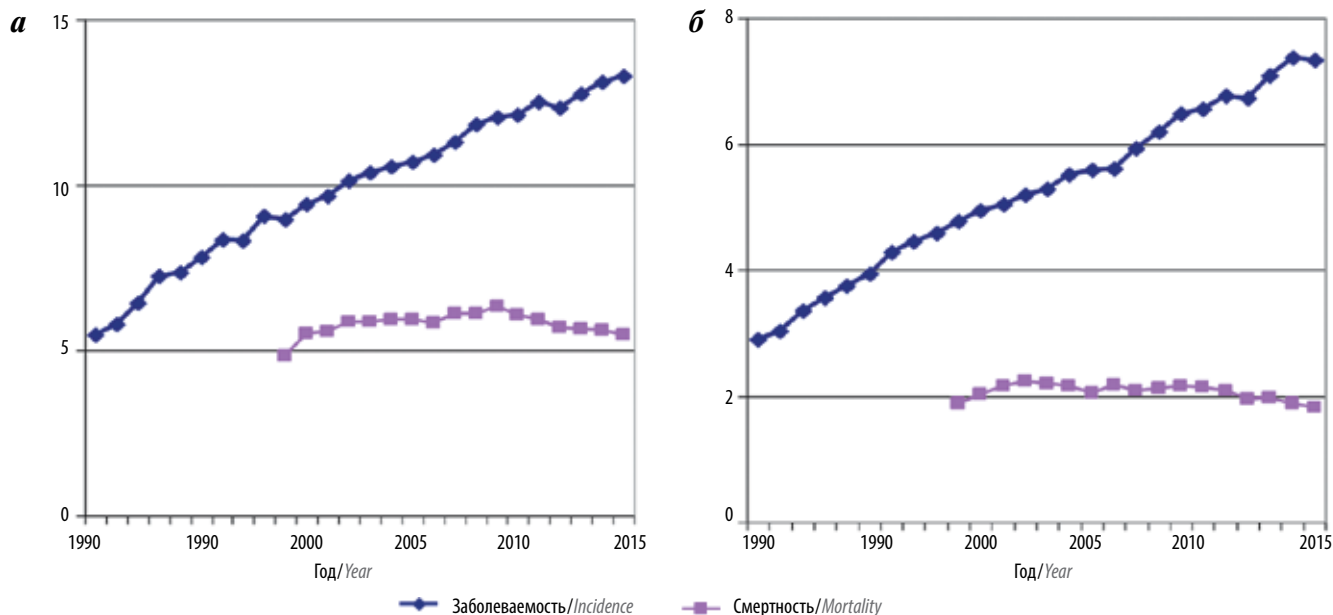
Заболеваемость и смертность

Рак почки представлен 2 основными гистогенетическими формами: почечно-клеточным раком (ПКР) и переходно-клеточным раком. ПКР составляет более 90 % случаев рака почки. Светлоклеточный ПКР (ск-ПКР) является доминирующим гистологическим типом (80–85 %).

В развитых странах заболеваемость раком почки достаточно высока и продолжает расти. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Восточной и Центральной Европе, в частности в Чехии (более 20 на 100 тыс. населения) [1]. В России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. В 2016 г. раком почки в России заболели 27 тыс. человек. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости мужчин равен 13,8 на 100 тыс. населения, что составляет 5 % всей заболеваемости злокачественными опухолями мужского населения России. Заболеваемость среди женщин равна 7,5 на 100 тыс. населения или 3,3 % от заболеваемости всеми злокачественными опухолями [2]. Заболеваемость раком почки в России за последние 3 десятилетия выросла почти втрое, с 5,5 в 1990 г. до 13,8 в 2016 г. Смертность от рака почки значительно ниже: 5,6 на 100 тыс. населения среди мужчин и 1,9 на 100 тыс. населения среди женщин. При этом смертность стабильна и даже несколько снизилась (см. рисунок). Прогноз при

ранних формах достаточно благоприятен. В США 75 % больных живут более 5 лет. В то же время показатель 5-летней выживаемости больных с отдаленными метастазами не превышает 10 % [3].

Доказанными факторами риска ПКР являются курение, избыточная масса тела и ожирение, гипертония, некоторые профессиональные факторы, включая экспозицию к пестицидам, в частности к трихлорэтилену (ТХЭ) на рабочем месте [1, 4]. Увеличение заболеваемости раком почки в России, скорее всего, связано с ростом распространенности в российской популяции частоты избыточной массы тела и ожирения. В то же время в России наблюдается снижение распространенности курения и заболеваемости гипертонией. Экспозиция к ТХЭ вряд ли может влиять на популяционную заболеваемость ПКР. Растущий разрыв между заболеваемостью и смертностью не может быть полностью объяснен улучшением эффективности лечения. Возможно, основной причиной увеличивающегося разрыва между растущей заболеваемостью и снижающейся смертностью является фактор «гипердиагностики», т. е. выявления клинически незначимых опухолей в результате широкого распространения ультразвукового исследования органов брюшной полости. Этот диагностический метод некоторое время входил в программу диспансеризации населения. Подобный статистический феномен, т. е.



Заболеваемость и смертность от рака почки среди мужчин (а) и женщин (б) в России
Renal cancer incidence and mortality among men (a) and women (b) in Russia

рост заболеваемости раком почки при стабильной или снижающейся смертности, описан в США и других развитых странах [1, 5]. Авторы этих наблюдений также объясняют разрыв между растущей заболеваемостью и снижающейся смертностью «гипердиагностикой».

Роль наследственности

Результаты исследований в области эпидемиологии рака показали, что причина возникновения 90–95 % злокачественных опухолей — канцерогенные факторы окружающей среды и образа жизни. Соответственно, подавляющее большинство опухолей человека не являются наследственными. Однако вероятность того, что конкретный человек заболеет раком, т. е. индивидуальный риск развития рака, определяется генетической предрасположенностью [6].

Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к очень высокому риску развития злокачественных опухолей. Относительный риск развития того или иного опухолевого синдрома у людей с врожденными мутациями очень велик (60–100 %). Однако частота встречаемости самого этого явления, т. е. наличия врожденных мутаций, крайне редка (не чаще 1–5 случаев на 10 тыс. живорожденных младенцев). Соответственно низка (5–7 %) и доля злокачественных опухолей, этиологически связанных с подобными генетическими событиями. Экзогенные факторы на риск развития этих опухолей практически не влияют [7].

В то же время низкопенетрантный генетический полиморфизм встречается довольно часто. Риск развития рака, связанный с этим типом наследственности, невысок [8]. Тем не менее большинство опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т. е. имеют полигенную этиологию. В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы, т. е. имеет место взаимодействие (interaction) эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (факторов образа жизни и окружающей среды) [8].

Важное направление молекулярной эпидемиологии — определение роли генетического полиморфизма в этиологии спорадических (ненаследственных) опухолей человека, влияния на риск развития этих опухолей взаимосвязи наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды. Прогресс в этой области знаний приведет к идентификации индивидуального риска развития рака, основанного на оценке особенностей генетического полиморфизма и экспозиции к канцерогенным факторам окружающей среды и образа жизни [9, 10].

Основной эпидемиологический метод для изучения и характеристики генетических вариантов, влияющих на риск развития рака, — метод случай–контроль. Размер выборки (больных и контрольной

группы) имеет решающее значение. Это объясняется тем, что вероятность обнаружения редкого генетического варианта с выраженным эффектом на риск развития рака крайне низка. А для выявления часто встречающихся генетических вариантов, влияние которых на риск рака не очень велико, нужны очень большие выборки (тысячи больных) и, соответственно, подобранная контрольная группа [10].

Наиболее частым типом генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) — single nucleotide polymorphisms (SNPs). Идентифицировано несколько миллионов вариантов ОНП. Риск развития рака, связанный с этим типом полиморфизма, скорее всего, невысок (не более 1,3), и доля злокачественных опухолей, связанных с определенным вариантом полиморфизма, зависит от частоты встречаемости этого варианта среди населения.

Первые работы по определению роли генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей были ориентированы на конкретные гипотезы. В них изучался полиморфизм 1–2 генов, которые, согласно гипотезе, должны были влиять на предрасположенность к развитию рака. Подобные исследования позволили изучить влияние полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы (GST) и N-ацетилтрансферазы (NAT) на риск развития рака мочевого пузыря [11]. Однако в результате технологического прогресса стало возможно одновременно исследовать варианты многих тысяч генов, что позволяет оценить комбинированное влияние редких аллельных вариантов генов, участвующих в различных биологических механизмах канцерогенеза, на риск развития рака. Применение новых технологий, а именно доступность анализа всего генома, еще больше расширяет возможности молекулярной эпидемиологии.

Как отмечено выше, спорадические опухоли имеют, скорее всего, полигенную этиологию, и эффект полиморфизма 1–2 генов вряд ли может играть существенную роль в этиологии той или иной опухоли. В то же время комбинированный эффект полиморфизма многих генов, участвующих в различных механизмах канцерогенеза, может быть существенным.

Имеющиеся данные указывают на то, что при отсутствии экспозиции к канцерогенному фактору наличие или отсутствие генетической предрасположенности не влияет (или влияет незначительно) на риск развития злокачественной опухоли. В то же время при наличии экспозиции к канцерогенному фактору окружающей среды генетическая предрасположенность может влиять на риск развития рака и модифицировать его [9].

Наследственный рак почки

Наследование генов с высокопенетрантными мутациями является причиной развития наследственных

раковых синдромов и, соответственно, повышенного риска злокачественных опухолей. У больных с наследственными синдромами ПКР развивается в раннем возрасте. Кроме того, опухоль часто имеет мультифокальный характер с поражением обеих почек. Эти синдромы и связанные с ними гены были идентифицированы в результате изучения семейных форм рака. Выявлено, что у лиц, у которых раком почки болели кровные родственники, риск ПКР в 2 раза выше.

Наследственные формы рака составляют не более 5–7 % всех случаев ПКР. Ниже перечислены известные и наиболее часто встречающиеся наследственные синдромы, при которых повышен риск ПКР [7, 12].

Аутосомально-доминантный синдром **von Hippel–Lindau (VHL)** развивается в результате мутации и, соответственно, инактивации гена-супрессора *VHL*, который расположен на коротком плече хромосомы 3 (3p25–26). Мутация *VHL* встречается достаточно редко (1 случай на 35 тыс. человек). Синдром характеризуется наличием у больных множественных гемангиом нервной системы и ретины, кист и нейроэндокринных опухолей почки и поджелудочной железы, феохромоцитом и ПКР. Соматические мутации гена *VHL* встречаются в 75–90 % случаев спорадических ПКР.

Наследственный папиллярный ПКР (тип 1) также является аутосомальным доминантным синдромом и характеризуется мультифокальным, двусторонним ПКР. Синдром связан с мутацией гена-супрессора *MET*, который расположен на длинном плече хромосомы 7 (7q31). *MET* мутирован в 10 % всех случаев спонтанного папиллярного рака почки.

Наследственный лейомиоматоз и папиллярный ПКР (тип 2) являются следствием мутации гена фумарат гидратазы (*FH*). Ген *FH* расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q43). Он кодирует фермент, который в цикле Кребса трансформирует фумарат в малат. Наследственный ПКР развивается у лиц с потерей одной дикой аллели гена, т.е. гетерозиготными мутациями. Потеря 2 аллелей (гомозиготная мутация) приводит к развитию тяжелейшего синдрома, характеризующегося фумарат ацидурией, энцефалопатией, гипотонией и приступами эпилепсии.

Синдром Берта–Хогга–Дьюба — редко встречающееся аутосомно-доминантное генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене фолликулина (*FLCN*), расположенном на хромосоме 17 (17p12q11.2), и проявляющееся развитием доброкачественных опухолей волосяного фолликула (фиброфолликулом), кистами в легких и повышенным риском рака почки.

Герминогенная мутация *BAP1* предрасполагает к семейной форме светлоклеточного рака почки, кожной и увеальной меланоме и мезотелиоме. *BAP1* расположен на коротком плече хромосомы 3 (3p21.31–p21.2). Соматические мутации *BAP1* коррелируют с плохим прогнозом светлоклеточного рака почки.

Транслокации хромосомы 3p приводят к постепенной потере 1 аллели и, соответственно, к потере (инактивации) генов, которые расположены в этом локусе и играют важную роль в патогенезе рака почки, а именно *VHL*, *BAP1*, *PBRM1* и *SETD2*.

Болезнь Коудена, или синдром множественных гаммартом, — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными гаммартомами, возникающими в любых органах (чаще в желудочно-кишечном тракте), и высоким риском ПКР. Последний встречается у 36 % пациентов с болезнью Коудена. Мутация в гене *PTEN* (10q23del) предрасполагает к развитию этого синдрома. Мутации в гене *PTEN* встречаются и в опухолевых клетках ПКР.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) — редкое аутосомально доминантное генетическое заболевание, при котором во множестве органов и тканей образуются доброкачественные опухоли. Болезнь характеризуется широким спектром повреждений, в том числе головного мозга, почек, сердца и легких. Характерные новообразования кожи лица и глазного дна могут быть использованы при начальной диагностике. Установлены 2 локуса, связанные с заболеванием, а позднее описаны расположенные на них гены *TSC1* (хромосома 9q34) и *TSC2* (16p13.3), кодирующие белки гамартин и туберин. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей. Рак почки развивается не более чем у 5 % больных этим синдромом.

С мутацией 3 из 4 белков *SDH (B/C/D)* комплекса сукцинат дегидрогеназы связано повышение риска развития разных форм рака почки, включая светлоклеточный, хромофобный и онкоцитому. У больных с этим синдромом также высок риск развития различных форм опухолей нервной системы — параганглиомы и феохромоцитомы.

Влияние низкопенетрантного генетического полиморфизма на риск развития спонтанного почечно-клеточного рака

В начале этого раздела мы остановимся на исследованиях влияния генетического полиморфизма на риск рака почки, основанных на предварительной гипотезе. Во 2-й части раздела будут представлены результаты полногеномных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS).

Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы (*GST*) и риск рака почки. Ферменты *GST* вовлечены во II фазу метаболизма ксенобиотиков, в процессе которой канцерогенные вещества трансформируются в гидрофильные соединения и выводятся из организма. Индивиды с гомозиготной делецией в генах *GSTM1* и *GSTT1* не имеют ферментативной активности, т.е. не продуцируют соответствующих ферментов. Отсутствие этих ферментов потенциально может увеличивать восприимчивость к злокачественным опухолям

в результате снижения эффективности детоксикации канцерогенных веществ. Таким образом, индивиды с нулевым генотипом *GSTT1* и *GTTM1* могут быть более чувствительными к генотоксическому влиянию ксенобиотиков и других токсикантов, чем индивиды с активным генотипом. С другой стороны, реакции, катализируемые *GSTT1* и *GTTM1*, повышают токсичность некоторых соединений, например галогенизированных пестицидов. Глутатион-S-трансферазы также связывают изотиоцианаты, которые являются мощными индукторами ферментов, принимающих участие в детоксикации мутагенных веществ. В результате антиканцерогенный потенциал изотиоцианатов снижается. Нулевой генотип *GSTM1* встречается у 30–50 % населения «белой расы». Нулевой генотип *GSTT1* чаще встречается в Азии (50–60 %) и относительно редок у лиц европейского происхождения (20–30 %) [11, 13].

Пестициды, образуемые из галогенизированных алканов, алкенов и других растворителей, проходят биоактивацию в почке после соединения с глутатион-S-трансферазами. В результате образуется реактивный глутатион-конъюгат. Для галогенизированных веществ глутатион-конъюгат служит субстратом для последующей ферментативной реакции с образованием реактивных хлоротиокетенов, которые и повреждают почку. Таким образом, для ферментативных реакций, ведущих к образованию реактивных соединений,

непосредственно повреждающих почку, необходимы активные формы глутатион-S-трансфераз. В противном случае при нулевом варианте генов *GST* и, соответственно, с образованием неактивного фермента, метаболизм галогенизированных соединений будет проходить путем окисления, без образования реактивных веществ, повреждающих почку [13].

Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития ПКР подтверждено в молекулярно-эпидемиологическом исследовании [13]. В исследование были включены 1097 больных ПКР и 1476 контрольных лиц. Выявлено, что у индивидов, когда-либо экспонированных к пестицидам, повышен риск развития ПКР (относительный риск (ОР) 1,82; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,10–3,00). Риск возрастал в зависимости от продолжительности экспозиции и кумулятивной дозы, со статистически достоверным трендом. После корректировки по генотипу достоверное повышение риска было отмечено у экспонированных лиц с активным генотипом по *GSTM1* (ОР 4,00; 95 % ДИ 1,55–10,33) по сравнению с неэкспонированными носителями активных аллелей (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,80–1,23) и по сравнению с индивидами, экспонированными к пестицидам, но имеющими нулевой генотип (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,50–2,14; *P* интеракции 0,04). Риск был статистически достоверно повышен

Таблица 1. Профессиональная экспозиция к пестицидам, генотипы *GSTM1*, *GSTT1* и риск рака почки

Table 1. Occupational exposure to pesticides, *GSTM1* and *GSTT1* genotypes, and their association with the risk of renal cancer

Генотип Genotype	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1/GSTT1</i>	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
Без экспозиции к пестицидам <i>No exposure to pesticides</i>						
Неактивный (нулевой)* Inactive (null)*	1,0		1,0		1,0	
Активный** Active**	0,99	0,80–1,23	0,84	0,64–1,10	0,98	0,79–1,22
Экспозиция к пестицидам <i>Exposure to pesticides</i>						
Неактивный (нулевой)* Inactive (null)*	1,03	0,50–2,14	0,96	0,33–2,73	1,20	0,62–2,33
Активный** Active**	4,0	1,55–10,33	2,28	1,11–4,67	6,47	1,82–23,0
<i>P</i> интеракции <i>P</i> -value for correlation		0,04		0,15		0,02

*Неактивные аллели. **Активен 1 аллель и более.

* Inactive alleles. **At least 1 active allele

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in Tables 2–5: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

и у носителей активного варианта гена *GSTT1*, экспонированных к пестицидам (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,11–4,67). У экспонированных к пестицидам носителей активных аллелей обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) риск был повышен в 6 раз по сравнению с неэкспонированными, но являющимися обладателями нулевого генотипа хотя бы одного гена (ОР 6,47; 95 % ДИ 1,82–23,00; *P* интеракции 0,02 (табл. 1)).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у носителей активных аллелей *GSTM1* и *GSTT1*, подвергшихся воздействию пестицидов на рабочем месте, риск ПКР достоверно повышен, по сравнению с теми, кто не был подвержен влиянию этих веществ. Среди индивидов с нулевым генотипом *GSTM1* и *GSTT1*, экспонированных к пестицидам, повышенного риска не выявлено.

В этом же исследовании был проанализирован эффект полиморфизма *GST* на риск ПКР в зависимости от наличия профессиональной экспозиции к ТХЭ. Достоверное повышение риска отмечалось при всех уровнях экспозиции к ТХЭ. Однако после стратификации по генотипу *GSTT1* выраженная связь рака почки с экспозицией к ТХЭ отмечалась только у носителей активных аллелей, экспонированных к ТХЭ (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,06–3,33) по сравнению с носителями нулевого генотипа (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,35–2,44). Риск возрастал с увеличением длительности и дозы экспозиции. Риск ПКР не был повышен среди носителей активных аллелей *GSTT1*, но не экспонированных к ТХЭ [14].

Потребление крестоцветных овощей снижает риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности рака легкого и почки [15]. Эти овощи (кочанная капуста, цветная капуста, кольраби, брюссельская капуста, брокколи) богаты изотиоцианатами, которые в экспериментах *in vivo* показали химиопрофилактический эффект [16]. Полагают, что изотиоцианаты удаляются из клеток ферментами *GSTM1* и *GSTT1*, которые в гомозиготном состоянии сообщают клеткам нулевой генотип. При этом генотипе фермент не продуцируется. У индивидов, гомозиготных по одному или обоим генам, концентрации изотиоцианатов должны быть высокие. Соответственно, у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*, который встречается у 45–55 % населения «белой расы», протективный эффект крестоцветных овощей должен быть более выражен, чем у носителей дикого генотипа [17].

Для изучения возможной взаимосвязи генетического полиморфизма *GSTM1/GSTT1* и некоторых особенностей питания были проанализированы образцы крови 925 пациентов с диагнозом ПКР и 1247 контрольных лиц [18]. Выявлено, что у лиц, которые потребляли недостаточное количество крестоцветных овощей (менее 1 раза в месяц), по сравнению с лицами, потреблявшими их не менее 1 раза в неделю, риск

развития ПКР повышен на 30 % (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,0–1,62; *P* тренда 0,03). Однако после стратификации по уровню потребления крестоцветных овощей и по генотипу *GSTM1* и *GSTT1* выявлено, что наибольший риск был отмечен у носителей нулевого варианта генотипов *GSTT1* (ОР 1,86; 95 % ДИ 1,07–3,23; *P* интеракции 0,05) и *GSTM1/GSTT1* (ОР 2,49; 95 % ДИ 1,08–5,77; *P* интеракции 0,05), характеризующихся низким потреблением крестоцветных овощей. Вариант генотипа *GST* без учета уровня потребления крестоцветных овощей не влиял на риск развития ПКР (табл. 2, 3).

Среди курящих повышенный риск ПКР был также отмечен у индивидов с нулевым генотипом *GSTT1* (ОР 3,42; 95 % ДИ 1,47–7,16), нулевыми вариантами обоих генов *GSTT1/GSTM1* (ОР 9,68; 95 % ДИ 1,87–50,1) и с низким уровнем потребления крестоцветных овощей, по сравнению с лицами, потреблявшими много крестоцветных. Показатель интеракции между потреблением крестоцветных овощей и курением среди носителей нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* был также статистически достоверным (*p* = 0,02). Среди некурящих потребление овощей не влияло на риск ПКР независимо от генотипа *GST* (табл. 4).

Представленные результаты подтверждают гипотезу о том, что полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* играет важную роль в развитии рака почки у лиц с низким уровнем потребления крестоцветных, особенно курящих.

Гены метаболизма солей фолиевой кислоты, потребление овощей и риск развития рака почки. В эпидемиологических исследованиях установлена связь низкого содержания солей фолиевой кислоты (фолатов) в рационе питания с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Роль генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты в этиологии рака почки, изучена в эпидемиологическом исследовании методом случай – контроль [19]. Риск рака почки повышен у индивидов с вариантом С/Т (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,17–1,79) и вариантом Т/Т (ОР 1,40; 95 % ДИ 0,99–1,98; *P* тренда 0,001) *MTHFR* A222V по сравнению с носителями гомозиготного часто встречающегося варианта С/С. В контрольной группе гомозиготный вариант Т/Т встречается в 10 % случаев, а гетерозиготный вариант С/Т – в 30 %. После стратификации по уровню потребления овощей повышенный риск рака почки среди носителей вариантов С/Т и Т/Т отмечался только у лиц с низким потреблением овощей (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,04–2,17 и ОР 1,95; 95 % ДИ 1,06–3,61 соответственно). Риск, связанный с генотипом ТТ, зависит от уровня потребления овощей и достоверно ниже среди индивидов со средним (ОР 1,43) и высоким (ОР 0,93) потреблением по сравнению с индивидами, которые потребляют овощи редко (*p* = 0,05) (табл. 5).

Таблица 2. Относительный риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей после стратификации по активному (+) и нулевому (–) генотипу *GSTM1* и *GSTT1*

Table 2. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables after stratifying the patients according to their *GSTM1* and *GSTT1* genotypes (active (+) or null (–))

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	+		–	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
<i>GSTM1</i>				
Частое Frequent	1,0		1,0	
Среднее Intermediate	1,06	0,76–1,49	1,37	0,38–1,93
Редкое Rare	1,21	0,86–1,70	1,32	0,94–1,86
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,25		0,12	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation				0,78
<i>GSTT1</i>				
Частое Frequent	1,0		1,0	
Среднее Intermediate	1,14	0,88–1,48	1,55	0,87–2,76
Редкое Rare	1,17	0,90–1,52	1,86	1,07–3,23
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,25		0,03	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation				0,05

Таблица 3. Относительный риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей после стратификации по активному (+) и нулевому (–) генотипу *GSTM1/GSTT1*

Table 3. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables after stratifying the patients according to their *GSTM1/GSTT1* genotypes (active (+) or null (–))

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	+/+		+/- -/+		-/-	
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0	
Среднее Intermediate	0,96	0,66–1,38	1,42	1,00–1,98	1,49	0,64–2,46
Редкое Rare	1,13	0,77–1,65	1,20	0,86–1,68	2,49	1,08–5,77
<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend	0,51		0,31		0,03	
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation						0,05

Таблица 4. Риск почечно-клеточного рака в зависимости от употребления крестоцветных овощей и статуса *GSTM1* и *GSTT1* после стратификации по курениюTable 4. Relative risk of renal cell carcinoma depending on the consumption of cruciferous vegetables and *GSTM1*/*GSTT1* genotype after stratifying the patients according to their smoking status

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	Статус курения Smoking status						
	никогда non-smoker		бросил smoked in the past		курит smoker		
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>P</i> -тренда <i>P</i> -value for trend
<i>GSTM1</i>+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,15	0,75–1,72	1,37	0,06–2,70	1,09	0,64–1,86	
Редкое Rare	1,20	0,78–1,83	1,41	0,72–2,76	1,42	0,85–2,35	0,17
<i>GSTM1</i>–							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,49	0,99–2,23	1,09	0,61–1,97	1,37	0,79–2,39	
Редкое Rare	1,34	0,89–2,00	1,93	0,52–1,68	1,53	0,89–2,62	0,13
<i>GSTT1</i>+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,32	0,92–1,89	1,27	0,73–2,19	1,03	0,66–1,62	
Редкое Rare	1,21	0,85–1,75	1,07	0,61–1,85	1,19	0,76–1,86	0,45
<i>GSTT1</i>–							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,42	0,80–2,52	1,06	0,48–2,40	2,52	1,08–5,85	
Редкое Rare	1,49	0,85–2,59	1,18	0,54–2,54	3,42	1,47–7,16	0,004
<i>GSTM/GSTT1</i> +/+							
Частое Frequent	1,0		1,0		1,0		
Среднее Intermediate	1,16	0,73–1,84	1,86	0,85–4,05	0,92	0,52–1,63	
Редкое Rare	1,18	0,75–1,86	1,61	0,74–3,50	1,16	0,66–2,03	0,58
<i>GSTM1/GSTT1</i> –/+ или +/-							
Частое Frequent	1,00		1,00		1,00		
Среднее Intermediate	1,38	0,90–2,12	0,82	0,44–1,53	1,37	0,77–2,42	
Редкое Rare	1,24	0,80–1,90	0,84	0,45–1,55	1,47	0,83–2,59	0,20

Потребление крестоцветных овощей Consumption of cruciferous vegetables	Статус курения Smoking status						
	никогда non-smoker		бросил smoked in the past		курит smoker		
	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>P</i> тренда <i>P</i> -value for trend
<i>GSTM1/GSTT1</i> – / –							
Частое Frequent	1,00		1,00		1,00		
Среднее Intermediate	1,82	0,32–2,11	1,25	0,33–4,76	7,54	1,38–41,3	
Редкое Rare	1,27	0,55–1,95	1,49	0,42–5,20	9,68	1,87–50,1	0,006
<i>P</i> взаимодействия <i>P</i> -value for correlation							0,02

Примечание. «+» – активный генотип; «–» – нулевой генотип.

Note. «+» – active genotype; «–» – null genotype.

Носительство редких вариантов генов *TYMS*, *IVS2–405T>C*, 3'UTR (Ex8 + 157) C>T, 3'UTR A>G было связано со сниженным риском рака почки по сравнению с часто встречающимся генотипом преимущественно у индивидов с редким потреблением овощей: *TYMS* (IVS2–405) – CT/TT и CC/TT (ОР 0,47 и 0,67 соответственно; *P* тренда 0,02), *TYMS* 3'UTR (Ex8 + 157) – C/T и T/T (ОР 0,75 и 0,43 соответственно; *P* тренда 0,01), *TYMS* 3'UTR (Ex8 + 227) – AG/AA и GG/AA (ОР 0,75 и 0,43 соответственно; *P* тренда 0,04). После стратификации по уровню потребления овощей наиболее высокий риск наблюдался у носителей распространенных вариантов, которые ели мало овощей. Показатель риска достоверно снижался с ростом потребления овощей ($p < 0,00001$). Имела место статистически достоверная мультипликативная интеракция между всеми вариантами всех 3 генов *TYMS* и уровнем потребления овощей (*P* интеракции 0,04; 0,001; 0,03 соответственно) (см. табл. 5) [19].

Представленные результаты указывают на то, что полиморфизм генов *MTHFR* и *TYMS* влияет на риск рака почки. Однако это влияние связано с уровнем потребления овощей. Последнее еще раз подтверждает, что риск развития так называемых спонтанных опухолей зависит от интеракции между генетическим полиморфизмом, т.е. генотипом и образом жизни, в данном случае образом питания.

Полиморфизм гена *VHL*. Полиморфизм на участке хромосомы 3p, на котором расположен ген *VHL*, ассоциирован с эпигенетической инактивацией *VHL*

в опухолевой ДНК. У лиц с некоторыми редко встречающимися аллельными вариантами во много раз повышена вероятность эпигенетической инактивации *VHL* в опухолевой ДНК по сравнению с носителями распространенного варианта. Из 10 информативных ОНП (tag SNPs) 7 статистически достоверно повышали вероятность эпигенетической инактивации *VHL* в опухоли. Наибольший эффект отмечен для 2 ОНП – rs265318 и rs779805. Вероятность эпигенетической инактивации в *VHL* в опухолевых клетках скПКР достоверно повышена у гомозигот (CC) по rs265318 (ОР 31,3; 95 % ДИ 1,3–75; $p = 0,03$). У гомозигот (GG) по rs779805 риск эпигенетической инактивации повышен в 6 раз (ОР 6,0; 95 % ДИ 1,9–18,9; $p = 0,002$). В скПКР *VHL* инактивирован в 88 % случаев: в 77,9 % имеет место генетическая инактивация (мутации, делеции и т.д.), 8,7 % – эпигенетическая (метилование) инактивация. Вероятность инактивации *VHL* в опухолевой ДНК светлоклеточного рака почки обратно пропорциональна курению. Вероятность инактивации ниже у курильщиков (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,32–0,99; $p = 0,05$) и куривших в прошлом (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,37–1,31), по сравнению с лицами, которые никогда не курили (*P* тренда 0,04). Вероятность (риск) эпигенетических изменений *VHL* в опухолевой ДНК прямо пропорциональна потреблению овощей и фруктов у курящих, но не у некурящих больных скПКР. Редкое (недостаточное) потребление овощей статистически достоверно повышает риск эпигенетической инактивации у курильщиков (ОР 4,35; 95 % ДИ 1,09–16,67; $p = 0,04$) [20].

Таблица 5. Полиморфизм *TYMS*, *MTHFR*, потребление овощей и риск рака почки

Table 5. *TYMS* and *MTHFR* gene polymorphism, consumption of vegetables, and their association with the risk of renal cancer

Генотип Genotype	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)				Р тренда P-value for trend	Р интеракции P-value for correlation
	Всего Total	Потребление овощей Consumption of vegetables				
		редкое rare	среднее intermediate	частое frequent		
MTHFR A222V (Ex5 + 79C>T)						
CC	1,0	1,0	1,16 (0,83–1,62)	0,86 (0,59–1,26)	0,55	
CT	1,45 (1,17–1,79)	1,50 (1,04–2,17)	1,64 (1,16–2,34)	1,12 (0,81–1,75)	0,31	
TT	1,40 (0,99–1,98)	1,95 (1,06–3,61)	1,43 (0,85–2,43)	0,93 (0,49–1,75)	0,05	
Р тренда P-value for trend	0,001	0,007	0,05	0,59		0,22
TYMS (IVS2–405T>C)						
TT	1,0	1,0	0,84 (0,57–1,25)	0,42 (0,27–0,67)	<0	
CT	0,73 (0,57–0,93)	0,47 (0,32–0,70)	0,66 (0,45–0,95)	0,54 (0,36–0,80)	0,28	
CC	0,72 (0,50–1,04)	0,67 (0,40–1,12)	0,60 (0,37–0,91)	0,49 (0,30–0,82)	0,35	
Р тренда P-value for trend	0,05	0,02	0,06	0,38		0,04
TYMS 3'UTR (Ex8 + 157C>T)						
CC	1,0	1,0	0,89 (0,65–1,23)	0,47 (0,33–0,67)	0	
CT	1,05 (0,78–1,41)	0,73 (0,48–0,93)	0,73 (0,53–1,01)	0,76 (0,53–1,08)	0,50	
TT	1,10 (0,63–1,92)	0,42 (0,21–0,85)	1,08 (0,63–1,85)	0,56 (0,30–1,04)	0,90	
Р тренда P-value for trend	0,71	0,01	0,73	0,06		0,001
TYMS 3'UTR (Ex8 + 227A>G)						
AA	1,0	1,0	1,0 (0,76–1,32)	0,59 (0,43–0,80)	0	
AG	1,09 (0,82–1,44)	0,75 (0,52–1,08)	0,82 (0,60–1,13)	0,92 (0,59–1,21)	0,28	
GG	1,06 (0,55–2,04)	0,43 (0,18–1,03)	1,91 (0,84–4,37)	0,23 (0,06–0,81)	0,35	
Р тренда P-value for trend	0,63	0,04	0,81	0,13		0,03

Полногеномные исследования (GWAS). Полногеномные исследования наследственного (герминогенного) генома проводятся в целях идентификации геномных вариантов (без предварительной гипотезы), влияющих на риск развития заболевания, и их взаимодействия между собой и факторами окружающей среды. Современные методы молекулярной эпидемиологии, молекулярной генетики и новые технологии анализа генома позволили изучить влияние генетического полиморфизма на риск развития злокачественных опухолей и модифицирующий эффект

наследственности на процесс канцерогенеза, связанный с факторами образа жизни.

К моменту написания этого раздела в результате полногеномных исследований были идентифицированы более десятка локусов (участков) с ОНП, влияющих на риск развития ПКР в популяции европейского происхождения: 2p21, 2q22.3, 8q24.21, 11q13.3, 12p11.23, 12q24.3, 11p32.3, 1p32.3, 3p22.1, 3q26.2, 8p21.3, 10q2433-q25.1, 11q22.3 и 14q24.2.

Первое полногеномное исследование ПКР исходно включало 3772 случая ПКР и 8505 контрольных.

На 2-й стадии для репликации (подтверждения) полученных результатов был проведен анализ 6 вариантов ОНП в 2198 случаях ПКР и 4918 контрольных. В результате идентифицирован локус высокого риска на хромосоме 2 (2p21), который содержит 2 аллельных варианта — 2 ОНП высокого риска (rs7579899; $p = 2,3 \times 10^{-9}$; ОР 1,15; 95 % ДИ 1,10–1,21 и rs11894252; $p = 1,8 \times 10^{-8}$; ОР 1,14; 95 % ДИ 1,09–1,20). Причем риск ПКР у индивидов с вариантом полиморфизма rs7579899 повышен только у курильщиков (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,4) и лиц, куривших в прошлом (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,1–1,3), но не у некурящих (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,9–1,1). Это наблюдение указывает на то, что влияние полиморфизма rs7579899 на риск развития ПКР, скорее всего, зависит от фактора курения [21].

Дальнейший углубленный анализ локуса 2p21 позволил выявить новые варианты ОНП: rs9679290 ($p = 5,75 \times 10^{-8}$; ОР 1,27; 95 % ДИ 1,17–1,39) и rs12617313 ($p = 1,72 \times 10^{-9}$; ОР 1,28; 95 % ДИ 1,18–1,39) [22]. На основании полученных данных можно заключить, что описанный участок короткого плеча хромосомы 2 (2p21) имеет сложную архитектуру, в структуре которой присутствуют гены с аллельными вариантами высокого риска для ПКР.

Полногеномный анализ 533 191 варианта ОНП у 894 больных ПКР и 1516 контрольных лиц с дальнейшим анализом *in silico* 3772 случаев ПКР и 8505 контрольных из работы [21] позволил идентифицировать на локусе 12p11.23 два ОНП высокого риска для ПКР: rs718314 (ОР 1,19; 95 % ДИ 1,13–1,25; $p = 8,89 \times 10^{-10}$) и rs1049380 (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,12–1,25; $p = 6,07 \times 10^{-9}$) [23].

Локус 2q22.3 содержит ОНП rs12105918, который с высокой статистической достоверностью повышает риск ПКР ($p = 1,80 \times 10^{-8}$; ОР 1,29; 95 % ДИ 1,18–1,41). Относительный риск ПКР значительно выше (3,65) у гомозигот по этому аллелю, что указывает на дозозависимую связь генотипа с риском ПКР. Попытка выявить взаимодействие между 2q22.3 (rs12105918) и другими известными к моменту публикации этой работы локусами повышенного риска (2p21 (rs7579899 и rs11894252), 11q13.3 (rs7105934), 12p11.23 (rs4765626)) не дали ожидаемого эффекта, что указывает на уникальность (независимость) эффекта каждого из известных полиморфизмов на риск ПКР. Суммарно эти полиморфизмы являются причиной развития не более 4 % случаев ПКР [24].

J. Gudmundson и соавт. в своем полногеномном исследовании в Исландии выявили локус 8q24.21 с полиморфным вариантом rs35252396 высокого риска ПКР (ОР 1,30; $p = 1,8 \times 10^{-7}$) [25]. Этот вариант расположен внутри нескольких регуляторных зон, однако не связан ни с одним из известных генов. Анализ данных литературы показал, что носительство этого варианта полиморфизма повышает риск и других форм

рака. Результат был подтвержден и после включения в исследование выборок с представителями других европейских национальностей, в частности испанцев и голландцев.

В 2016 г. опубликованы результаты полногеномного исследования с включением 10 784 случаев ПКР и 20 406 контрольных лиц европейского происхождения. Анализ подтвердил наличие причинной связи идентифицированных в предыдущих исследованиях локусов с риском ПКР. Выявлено 7 новых локусов высокого риска: 1p32.3 (rs431241; $p = 3,1 \times 10^{-10}$), 3p22.1 (rs67311347; $p = 2,5 \times 10^{-8}$), 3q26.2 (rs10936602; $p = 8,8 \times 10^{-9}$), 8p21.3 (rs2241261; $p = 5,8 \times 10^{-9}$), 10q24.33-q25.1 (rs11813268; $p = 3,9 \times 10^{-10}$), 11q22.3 (rs74911261; $p = 2,1 \times 10^{-10}$), 14q24.2 (rs4903064; $p = 2,2 \times 10^{-24}$) [26].

Для понимания механизма влияния известных полиморфизмов высокого риска на процесс канцерогенеза в почке необходимо связать их с гипотетическими или доказанными генетическими событиями (pathways), участвующими в процессе канцерогенеза в почке. Количественная оценка уровня экспрессии позволяет предположить наличие на обнаруженных участках генов-кандидатов, влияющих на предрасположенность к развитию рака почки. Эта проблема подробно рассматривается в работах G. Scelo и соавт. и S. Grampp и соавт. [26, 27]. Мы лишь приведем несколько примеров влияния вариантов ОНП высокого риска на функцию генов и кодируемых ими белков и их роли в канцерогенезе ПКР.

На полиморфном участке хромосомы 2p21 расположен ген *EPAS1*, который кодирует фактор, индуцируемый гипоксией 2a (hypoxia inducible factor, HIF2a). HIF2a — транскрипционный фактор, который играет важную роль в процессе канцерогенеза с участием гена *VHL*. Накопление (аккумуляция) HIF2a приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Инактивация *VHL* в клеточной линии ПКР приводит к неконтрольной HIF2a-опосредованной экспрессии HIF-зависимых туморогенных факторов, таких как VEGF. Рост VHL-дефицитных клеток ПКР в культуре может быть подавлен ингибированием HIF2a [21]. Показано, что ряд других полиморфных вариантов, повышающих предрасположенность к ПКР, находящихся на 1q24.1, 2q22.33, 12q24.31, 11q13.30, 8q24.21, модулируют связанный с HIF механизм канцерогенеза [27].

На участке хромосомы 12p11.23 расположен ген *ITPR2*. Выявлено, что вариант полиморфизма rs718314 гена *ITPR2* влияет на соотношение окружности талии к окружности бедер (waist — hip ratio), фактор, который характеризует определенный тип избыточной массы тела и ожирения. А эти показатели,

как известно, влияют на риск ПКР и многих других форм рака [23]. По результатам метаанализа 29 полногеномных исследований, который включал 180 000 наблюдений, связь между полиморфизмом rs718314 и соотношением окружности талии к окружности бедер была подтверждена с высокой статистической достоверностью ($p = 1,14 \times 10^{-17}$) [28]. Повышенный риск ПКР, связанный с полиморфизмом гена *ITPR2*, скорее всего, обусловлен влиянием этого полиморфизма на риск развития избыточной массы тела и ожирения.

На локусе 14q24.2 расположен ген *DPF3*. Полиморфный вариант повышенного риска rs49030604 ассоциирован (сопровождается) повышенной экспрессией *DPF3*. Показано, что локус 14.24.2 делетирован в 22–45 % случаев скПКР. Однако мутация в *DPF3* в скПКР — редкое явление. В то же время соматические изменения в генах *BAP1* и *PBRM1*, являющихся компонентами комплексов BAF и PBAF соответственно, встречаются в скПКР довольно часто. Патогенез скПКР (pathway) часто включает в себя нарушение в этих комплексах. На основании вышесказанного можно заключить, что полиморфный вариант rs49030604 нарушает экспрессию *DPF3* и этим способствует (стимулирует) развитию скПКР [26].

В сумме все известные идентифицированные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Это указывает на необходимость продолжить исследования с большим числом наблюдений. Размер выборки последнего исследования позволяет выявить 80 % основных часто встречающихся аллельных вариантов (с частотой минорных аллелей $>0,2$), которые повышают риск ПКР в 1,2 раза и более [26]. В то же время размер выборки недостаточен для выявления полиморфных вариантов с меньшим эффектом на риск ПКР, т. е. менее чем в 0,1 раза или с частотой минорных аллелей $<0,1$. Вероятно, этот тип вариантов содержит больше локусов повышенной предрасположенности к развитию ПКР и их предстоит открыть.

Необходимо продолжить полногеномные исследования для выявления новых полиморфных вариантов, повышающих риск ПКР. Как было отмечено выше, известные варианты высокого риска объясняют лишь 10 % риска семейных случаев ПКР. Получение исчерпывающей информации о роли генетического полиморфизма в этиологии ПКР будет способствовать разработке методов индивидуальной профилактики и созданию препаратов для лекарственной профилактики ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol* 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001. PMID: 25465966.
- http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/.
- 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.
- Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57. DOI: 10.1038/nrurol.2010.46. PMID: 20448658.
- Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605–13. DOI: 10.1093/jnci/djq099. PMID: 20413742.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Cancer prevention. A guide for doctors. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- Lindor N.M., Lindor C.G., Green M.H. Hereditary neoplastic syndrome. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds.: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. Pp. 562–576.
- Caporaso N.E. Genetic modifiers of cancer risk. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds.: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. Pp. 577–602.
- Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis* 2008;29(8):1467–74. DOI: 10.1093/carcin/bgn062. PMID: 18550573.
- Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака. Биохимия 2009;73(5): 663–76. [Zaridze D.G. Molecular epidemiology of cancer. *Biokhimiya = Biochemistry* 2009;73(5):663–76. (In Russ.)].
- García-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1. PMID: 16112301.
- Haas N.B., Nathanson K.L. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):81–90. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.10.001. PMID: 24359990.
- Karami S., Boffetta P., Rothman N. et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29(8):1567–71. DOI: 10.1093/carcin/bgn153. PMID: 18566013.
- Moore L.E., Boffetta P., Karami S. et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010;70(16):6527–36. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4167. PMID: 20663906.
- World Cancer Research Fund & American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: WCRF. 2007. Available at: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf.
- Hecht S.S., Trushin N., Rigotty J. et al. Inhibitory effects of 6-phenylhexyl isothiocyanate on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone metabolic activation and lung tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 1996;17(9):2061–7. PMID: 8824535.
- Fowke J.H., Shu X.O., Dai Q. et al. Urinary isothiocyanate excretion, brassica consumption, and gene polymorphisms among women living in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(12):1536–9. PMID: 14693750.
- Moore L.E., Brennan P., Karami S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms,

- cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. *Carcinogenesis* 2007;28(9):1960–4. DOI: 10.1093/carcin/bgm151. PMID: 17617661.
19. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5. DOI: 10.1002/ijc.23318. PMID: 18098291.
 20. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P. et al. Von Hippel–Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet* 2011;7(10):e1002312. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002312. PMID: 22022277.
 21. Purdue M.P., Johansson M., Zelenika D. et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 2011;43(1):60–5. DOI: 10.1038/ng.723. PMID: 21131975.
 22. Han S.S., Yeager M., Moore L.E. et al. The chromosome 2p21 region harbors a complex genetic architecture for association with risk for renal cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 2012;21(5):1190–200. DOI: 10.1093/hmg/ddr551. PMID: 22113997.
 23. Wu X., Scelo G., Purdue M.P. et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet* 2012;21(2):456–62. DOI: 10.1093/hmg/ddr479. PMID: 22010048.
 24. Henrion M., Frampton M., Scelo G. et al. Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer. *Hum Mol Genet* 2013;22(4):825–31. DOI: 10.1093/hmg/ddr489. PMID: 23184150.
 25. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. A common variant at 8q24.21 is associated with renal cell cancer. *Nat Commun* 2013;4:2776. DOI: 10.1038/ncomms3776. PMID: 24220699.
 26. Scelo G., Purdue M.P., Brown K.M. et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2017;8:15724. DOI: 10.1038/ncomms15724. PMID: 28598434.
 27. Grampp S., Schmid V., Salama R. et al. Multiple renal cancer susceptibility polymorphisms modulate the HIF pathway. *PLoS Genet* 2017;13(7):e1006872. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006872. PMID: 28715484.
 28. Heid I.M., Jackson A.U., Randall J.C. et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010;42(11):949–60. DOI: 10.1038/ng.685. PMID: 20935629.

Вклад авторов

Д.Г. Заридзе: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание окончательного текста рукописи;

А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина: поиск публикаций по теме рукописи в базах Pubmed и Medline и их анализ, написание текста соответствующего раздела рукописи;

В.Б. Матвеев: анализ полученных данных, обсуждение формата статьи и основных ее выводов, участие в написании окончательного текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Zaridze: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, discussion of the results, writing the final text of the article; A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina: searching for relevant publications in Pubmed and Medline databases and their analysis, drafting the relevant section of the article;

V.B. Matveev: analysis of the obtained data, discussion of the article format and its main conclusions, participation in writing the final text of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Заридзе/D.G. Zaridze: <https://orcid.org/0000-0002-2824-3704>

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

А.Ф. Мукерия/A.F. Mukeriya: <https://orcid.org/0000-0002-6847-9295>

О.В. Шаньгина/O.V. Shan'gina: <https://orcid.org/0000-0003-2431-068X>

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: 29.06.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.

Article received: 29.06.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.

Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности

А.С. Маркова¹, В.Б. Матвеев¹, Б.М. Назранов²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, Кабардино-Балкарская республика, 360004 Нальчик, ул. Головки, 7

Контакты: Анна Сергеевна Маркова Mark-an1@yandex.ru

В настоящее время в арсенале врача имеется целый ряд лекарственных препаратов, позволяющих увеличить продолжительность жизни больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). Большинство из них разрешены для применения в 1-й линии терапии и признаются потенциально равно эффективными ввиду отсутствия их прямого сравнения. Пациенты, страдающие КРРПЖ, нуждаются в непрерывном лечении для сдерживания прогрессирования заболевания, что требует последовательного применения терапевтических агентов. Современные стандарты и рекомендации не дают четкого алгоритма по назначению лечения, поэтому необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае с учетом разнообразных факторов от характера предшествующей терапии до предпочтений пациента. В настоящей статье рассмотрены роль наиболее значимых факторов, влияющих на выбор терапии, и способы оптимизации терапии КРРПЖ в приложении к установленным стандартам лечения и с учетом списка разрешенных в России препаратов.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, последовательная терапия, абиратерон, доцетаксел, кабацитаксел, радий-223, энзалутамид

Для цитирования: Маркова А.С., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. Онкоурология 2018;14(3):120–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-120-127

Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities

A.S. Markova¹, V.B. Matveev¹, B.M. Nazranov²

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

²City Clinical Hospital No. 1; 7 Golovko St., Nalchik 360004, Kabardino-Balkar Republic, Russia

Currently, doctors have at their disposal a number of drugs prolonging life of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). The majority is approved for use as the 1st line therapy and, in absence of direct comparison, is considered potentially equally effective. Patients with CRPC need continuous treatment for suppression of disease progression resulting in sequential use of therapeutic agents. Modern standards and recommendations do not provide a clear algorithm for prescription, therefore an individual approach is necessary taking into account various factors of a particular case ranging from previous therapies to patients' preferences. This article considers the most significant factors affecting CRPC therapy selection and ways of therapy optimization in compliance with the established treatment standards and taking into account the list of drugs approved for use in Russia.

Key words: castration-resistant prostate cancer, sequential therapy, abiraterone, docetaxel, cabazitaxel, radium-223, enzalutamide

For citation: Markova A.S., Matveev V.B., Nazranov B.M. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):120–7.

Введение

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) развивается, когда опухоль перестает отвечать на кастрационную терапию. На момент установления диагноза КРРПЖ 84 % больных имеют

отдаленные метастазы [1]. КРРПЖ без отдаленных метастазов примерно в 1/3 случаев в течение 2 лет может перейти в метастатический. Медиана выживаемости больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) в среднем варьирует от 15 до 36 мес. Выявление

отдаленных метастазов в настоящее время в значительной степени зависит от применяемых методов диагностики. В частности, такие новые методы диагностики, как позитронно-эмиссионная томография, которые находят все более широкое применение в рутинной клинической практике, могут изменить визуализацию распространенности КРРПЖ и повлиять на тактику лечения [2, 3].

Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациента в максимальном ее качестве — основные цели лечения. Более 10 лет назад доцетаксел был первым препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении продления общей выживаемости (ОВ) больных мКРРПЖ [4, 5]. Ранее ни один другой химиопрепарат, ни их комбинация не демонстрировали эффективности у данной категории больных. Начиная с 2011 г. один за другим стали появляться новые препараты, доказавшие увеличение продолжительности жизни больных мКРРПЖ, что стало революцией в лечении этого заболевания. В настоящее время при мКРРПЖ одобрены для применения в мире и разрешены в России антиандрогены нового поколения (абиратерон, энзалутамид), цитостатики из группы таксанов (доцетаксел, кабацитаксел) и радиофармацевтический препарат с таргетным воздействием на кости радий-223 [6, 7].

Трудности терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Наличие сразу целого ряда препаратов предполагает их последовательное применение. Проведение нескольких линий терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания и достичь максимального преимущества выживаемости. Все из перечисленных выше препаратов, кроме кабацитаксела, разрешены для применения в 1-й линии терапии мКРРПЖ [6, 7]. Проспективные исследования по сравнению этих препаратов не проводились, поэтому четкие рекомендации по последовательной терапии мКРРПЖ в стандартах ведущих мировых онкологических организаций отсутствуют. В настоящее время последовательность лечения главным образом определяется выбором врача, доступностью препарата и предпочтениями пациента. При выборе препарата врачу необходимо попытаться учесть целый ряд факторов, начиная от предшествующей терапии и заканчивая пожеланиями больного. При этом пациенты часто не соответствуют всем критериям регистрационных протоколов, и назначение препарата в этой клинической ситуации не гарантирует заявленную в исследовании эффективность.

Новые возможности

Хлорид радия-223, уже известный за рубежом в течение нескольких лет, в России появился около года

назад в силу регистрационных сложностей и только начинает применяться российскими специалистами. Под торговым названием Ксофиг (Байер) он пополнил ряд разрешенных препаратов для лечения мКРРПЖ в нашей стране и дает новые возможности для реализации последовательной терапии. Это первый таргетный радиофармацевтический препарат, излучающий альфа-частицы изотопа радия-223, который доказал увеличение продолжительности жизни больных КРРПЖ с метастазами в кости. Костно-поисковый эффект реализуется за счет того, что радий-223 подобно кальцию, являясь его миметиком, захватывается костной тканью, образуя комплексы с гидроксипатитом, и таргетно воздействует на опухолевые очаги и участки ремоделирования костной ткани, сопутствующие метастатической трансформации. Таким образом, радий-223 способствует не только элиминации опухоли, но и восстановлению и сохранению нормальной костной структуры, предотвращая развитие костных осложнений [8].

Преимущества альфа-эмиттера радия-223, по сравнению с ранее известными бета-эмиттерами самарием-153 и стронцием-89, основаны на свойствах альфа-частиц, которые имеют более короткую дистанцию распространения в отличие от бета-частиц и которые приводят к двуцепочечным разрывам ДНК. Последние гораздо труднее восстановить, чем одноцепочечные разрывы. Локальным механизмом действия обусловлена низкая гематологическая токсичность радия-223, являющаяся основной проблемой применения самария-153 и стронция-89 [9–11]. Благоприятный профиль безопасности также объясняется фармакодинамикой радия-223. Экскреция происходит в основном через кишечник, в то время как только 5 % выводится через мочу, что нивелирует гепато- и нефротоксичность. Уже через сутки 99 % радионуклидов локализируются в костях. Период полураспада радия-223 до стабильного изотопа свинца составляет 11,4 дня [12].

Радий-223 был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США после успешного завершения плацебо-контролируемого исследования III фазы ALSYMPCA [13], в котором радий-223 показал 30 % снижение риска смерти по сравнению с плацебо. Медиана ОВ больных составила 14,9 и 11,3 мес при терапии радием-223 и плацебо соответственно ($p < 0,001$). Преимущество выживаемости больных при терапии радием-223 наблюдалось вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела. В группе пациентов, получавших предшествующую терапию доцетакселом, медиана ОВ была больше на 3,1 мес ($p = 0,002$), а в группе пациентов, не принимавших доцетаксел, — на 4,6 мес ($p = 0,01$) при терапии радием-223 по сравнению с плацебо [14]. Медиана времени до развития первого костного метастаза составила 15,6 мес

при терапии радием-223 и 9,8 мес при использовании плацебо ($p < 0,001$) [15].

В исследовании ALSYMPCA радий-223 продемонстрировал хорошую переносимость. Значимые различия в частоте нежелательных явлений (НЯ) между группой радия-223 и плацебо не наблюдались. Терапия радием-223 показала низкий уровень гематологической токсичности, сопоставимый с плацебо. Анемия встречалась в 31 %, тромбоцитопения — в 12 %, нейтропения — в 5 % случаев. В группе лечения радием-223 большее число пациентов отметили улучшение качества жизни, которое оценивалось по суммарному показателю FACT-P (25 % против 16 %; $p = 0,02$) [13]. Число пациентов, прекративших лечение в связи с развитием побочных эффектов, было ниже в группе радия-223, чем в группе плацебо, что свидетельствует о положительном эффекте лечения и благоприятном профиле безопасности [16].

Среди пациентов, включенных в исследование ALSYMPCA, 408 (44 %) не имели болевого синдрома и не использовали анальгетики или имели слабую выраженность боли и применяли ненаркотические анальгетики (градация боли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 0–1 — неопиоидная группа) и 513 (56 %) — умеренную боль с периодическим использованием наркотических анальгетиков или сильную боль с регулярным ежедневным приемом наркотических анальгетиков (градация боли по классификации ВОЗ 2–3 — опиоидная группа). Радий-223 значительно увеличивал выживаемость больных мКРРПЖ в обеих группах по сравнению с плацебо, т.е. вне зависимости от того, принимали ли пациенты наркотические анальгетики (относительный риск (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,86; $p = 0,001$) или нет (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,52–0,93; $p = 0,013$). Также в обеих группах больных терапия радием-223 была ассоциирована с достоверным снижением риска симптомных костных осложнений по сравнению с плацебо и увеличением времени до начала применения наркотических анальгетиков. НЯ были сопоставимы между группами сравнения [17]. Результаты субанализа предусматривают эффективность и безопасность применения радия-223 не только у пациентов с наличием боли, но и без болевого синдрома или с другими симптомами заболевания.

Одним из выводов программы раннего доступа к радию-223, проведенной после регистрационного исследования ALSYMPCA, является расширение возможностей применения радия-223 у пациентов без симптомов заболевания. В этом исследовании приняли участие 113 центров из 14 стран мира, включая Россию. В период 2012–2013 гг. были включены 839 больных мКРРПЖ преимущественно с костными метастазами (≥ 2 очагов), но без висцеральных

метастазов. Ограничений по наличию или отсутствию симптомов, связанных с метастатическим поражением костей, не проводилось. Медиана ОВ больных составила 16 мес. НЯ, наиболее вероятно ассоциированные с лечением, регистрировались у 281 (40 %) пациента. Самыми частыми НЯ III степени тяжести и выше были анемия (5 %), тромбоцитопения (2 %) и нейтропения (1 %) [18].

Способ и режим введения радия-223 также относительно просты и удобны. Радий-223 вводится внутривенно из расчета массы тела пациента с интервалом каждые 4 нед. Полный курс составляет 6 введений. Противопоказаниями к терапии радием-223 являются заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) [19]. Важная особенность — возможность назначения у пациентов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее, что делает радий-223 полноправным терапевтическим агентом при мКРРПЖ. Уникальный механизм действия радия-223 исключает развитие перекрестной резистентности и токсичности с гормональными препаратами или таксанами.

Первая линия терапии

Первая линия лечения мКРРПЖ должна проводиться с использованием абиратерона, доцетаксела, радия-223 или энзалутамида по текущим стандартам Европейской ассоциации урологов (EAU) [6] и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [7]. Все препараты имеют наивысший уровень рекомендаций и считаются сопоставимо эффективными. Экспертами EAU при выборе препарата для 1-й линии терапии рекомендовано учитывать общее состояние здоровья пациента, характер сопутствующих заболеваний, симптомы заболевания, степень распространенности опухолевого процесса, предпочтения пациента и предшествующее лечение кастрационно-чувствительного метастатического рака предстательной железы [6].

Предшествующее лечение — один из основных факторов, влияющих на 1-ю линию терапии мКРРПЖ. При лечении метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы равные права имеют абиратерон и доцетаксел, призванные усилить действие андрогендепривационной терапии (АДТ). Это стандарт для всех пациентов, кроме тех, кто по состоянию здоровья не может перенести терапию одним из этих препаратов [6, 7]. Соответственно, большинство больных мКРРПЖ уже получали либо терапию абиратероном, либо 6 курсов химиотерапии доцетакселом до развития кастрационной резистентности. В зависимости от того, какой из этих препаратов назначался ранее и насколько лечение было успешным, следует делать выбор при планировании 1-й линии терапии мКРРПЖ. Таким образом, если у пациента в анамнезе уже значится применение доцетаксела,

выбор в 1-й линии происходит между абиратероном, энзалутамидом, кабазитакселом и радием-223, а в случае приема абиратерона на более раннем этапе — между доцетакселом, энзалутамидом и радием-223. Кабазитаксел не показал преимущества при сравнении с доцетакселом, по данным исследования FIRSTANA, поэтому применяется только, если пациент был предлечен доцетакселом [20]. Также сама по себе длительность ответа на АДТ может склонить решение в пользу химиотерапии, если прогрессирование наступило в течение 12 мес АДТ и менее [21, 22]. Повторное назначение доцетаксела теоретически возможно при наступлении кастрационной резистентности [6, 7], хотя при наличии большого арсенала лекарственных препаратов и возможности выбора среди них, в этом, наверное, нет необходимости.

Распространенность заболевания также оказывает влияние на выбор терапии. Кости скелета являются основной локализацией метастазов при раке предстательной железы, которые развиваются более чем у 90 % больных и в большинстве случаев имеют множественный характер [23]. Все одобренные при мКРРПЖ препараты могут быть применены у пациентов с костными метастазами. Из различий — способ применения и необходимость использования преднизолона. При терапии энзалутамидом и радием-223 энзалутамид не требуется. Однако только радиий-223 нацелен именно на лечение КРРПЖ с метастазами в кости. Радиий-223 не только дает преимущество в выживаемости больным КРРПЖ, но и увеличивает время до появления костных осложнений почти на 6 мес (медиана 15,6 мес против 9,8 мес; $p < 0,001$), а также достоверно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает качество жизни больных [15].

Отдельную категорию представляют пациенты с висцеральными метастазами. При выявлении метастазов в легкие или печень препаратами выбора согласно международным рекомендациям являются таксаны [6, 7]. Спорным остается назначение энзалутамида и абиратерона. В отличие от исследования PREVAIL, протокол COU-302 исключал больных с висцеральными метастазами. Однако большинство (88 %) экспертов St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) высказались в пользу применения абиратерона у всех пациентов независимо от линии терапии при наличии висцеральных метастазов, посчитав возможным экстраполировать данные об эффективности абиратерона у этой категории больных после химиотерапии доцетакселом на пациентов, не получавших доцетаксел [24].

Терапия радием-223 противопоказана при наличии у пациентов висцеральных метастазов [20]. Поэтому применение радия-223, вероятно, более целесообразно перед химиотерапией. Тем более, что назначение его после доцетаксела наряду ($p = 0,035$) со сниженными

уровнями гемоглобина ($p = 0,008$) и тромбоцитов ($p = 0,030$) является фактором риска развития тромбоцитопении II–IV степеней, которая возникала у 6 % пациентов на фоне терапии радием-223 [25]. Химиотерапия доцетакселом особенно показана при большой распространенности заболевания, наличии висцеральных метастазов, высокой скорости удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА), сумме баллов по шкале Глисона ≥ 8 и коротком ответе на предшествующую АДТ [6].

Не упомянутый в рекомендациях EAU, но значимый для врачей фактор — степень злокачественности опухоли — не считается независимым и определяющим тактику лечения при КРРПЖ по мнению консенсусной конференции по раку предстательной железы 2015 г., за что проголосовали 88 % экспертов [24]. Однако в совокупности данных сумма баллов по шкале Глисона 9–10 может быть в пользу химиотерапии.

Если говорить о симптомах при КРРПЖ, чаще всего имеются в виду именно боли в костях как наиболее частая жалоба среди этих пациентов. Такие симптомы, как общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость и им подобные, не всегда берутся в расчет, как бы подразумевается, что они есть как некоторый фон, с которым уже ничего не сделать. Даже сами пациенты могут не предъявить эти жалобы без четкого прямого вопроса врача, но зато отметить, что стали значительно лучше себя чувствовать после начала лечения. На конференции St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) наиболее приемлемым определением категории пациентов без симптомов или с умеренными проявлениями заболевания было признано отсутствие необходимости в обезболивающих препаратах или их эпизодическое применение, а не просто наличие боли [24]. Утомляемость и потеря аппетита были отмечены также как очень важные симптомы заболевания. Именно из-за мнимого отсутствия симптомов иногда не назначается лечение, которое в большей степени считается показанным пациентам с симптомами заболевания. Ранее применение доцетаксела в большей степени было ориентировано на пациентов с симптомами заболевания, хотя в рекомендациях последних лет был снят акцент на симптомы, и сейчас доцетаксел может использоваться вне зависимости от наличия симптомов [6, 7]. Абиратерон и энзалутамид исследовались преимущественно в когорте пациентов без симптомов заболевания или с их умеренными проявлениями. Опять же многое зависит от трактовки того, что считать симптомами, и от тщательности выяснения жалоб. Согласно текущим рекомендациям радиий-223 показан при наличии симптомов заболевания [6, 7], хотя результаты последних исследований показывают его эффективность у пациентов без болевого синдрома и вне зависимости от симптомов заболевания [17, 18].

Также выбор между антиандрогенами нового поколения — насущный вопрос в клинической практике. По данным W. Zhang и соавт., которые провели системный обзор литературы и не прямое сравнение абиратерона и энзалутамида, последний имеет потенциальное преимущество перед абиратероном по большинству вторичных конечных точек исследования [26]. По мнению J. Richards и соавт., объяснением полученных данных может быть сочетанное применение с абиратероном глюкокортикоидов, которые являются возможными активаторами сигнального пути андрогенного рецептора [27]. Несмотря на мягкий профиль токсичности антиандрогенов нового поколения, необходимо также учитывать основные побочные эффекты при выборе между абиратероном (гипокалиемия, задержка жидкости, нарушение функции печени и сердечно-сосудистые побочные эффекты) и энзалутамидом (астения/усталость, риск судорог, удлинение интервала QT).

Вторая линия терапии

Сегодня во 2-й линии могут применяться все доступные при мКРРПЖ препараты: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, радий-223 и энзалутамид [6, 7]. Если обратиться к рекомендациям EAU, то в них также предлагается ориентироваться на общее состояние здоровья пациента, симптомы заболевания, характер сопутствующих заболеваний, степень распространенности опухолевого процесса и предпочтения пациента [6]. Информация об ответе пациента на 1-ю линию еще больше сужает круг выбора терапии во 2-й линии, поэтому такие факторы, как пожелания пациента и более удобный способ введения препарата принимают второстепенный характер. Общее состояние здоровья и сопутствующие заболевания, безусловно, учитываются, но редко оказывают влияние именно на выбор терапии. Все ограничения, как правило, носят относительный характер и позволяют в большинстве случаев все-таки применять лечение с осторожностью, так как другие исключаяющие факторы иногда сильно сужают выбор.

До появления радия-223 при выборе между абиратероном, кабазитакселом и энзалутамидом во 2-й линии терапии предпочтение нередко отдавалось антиандрогенам нового поколения ввиду их меньшей токсичности по сравнению с кабазитакселом. Однако, по мнению авторов ретроспективного исследования G. Sonpavde и соавт., последовательность доцетаксел — кабазитаксел — абиратерон более оптимальна, чем доцетаксел — абиратерон — кабазитаксел, так как ассоциирована с большей ОВ больных мКРРПЖ ($p = 0,0210$). Последовательность из 3 препаратов имела большую эффективность в отношении увеличения продолжительности жизни, чем последовательность из 2 препаратов ($p = 0,0002$), по данным исследования [28]. Концепцию раннего переключения

на кабазитаксел у пациентов со снижением уровня ПСА $<30\%$ на фоне терапии доцетакселом предлагают исследователи протокола TAXYNERGY, однако только у 46,7 % больных достигнут ответ ПСА $>50\%$ после инициации кабазитаксела [29]. Таким образом, радий-223 создает дополнительную альтернативу для последовательной терапии мКРРПЖ и проведения большего количества линий. Независимые практические рекомендации, сформулированные по итогам консультаций 11 ведущих медицинских центров из 6 стран Европы, имеющих опыт применения радия-223, дали следующую характеристику идеальному кандидату для терапии радием-223: наличие ≥ 2 костных метастазов, наличие первых симптомов костных метастазов, лимфаденопатия менее 3 см в диаметре [30].

По данным американской программы расширенного доступа, пациенты, получившие ≥ 3 линий предшествующей терапии, с суммой баллов по шкале ECOG ≥ 2 и низким уровнем гемоглобина перед началом лечения имеют меньше шансов завершить полный курс терапии из 6 инъекций и не получают должного преимущества от терапии радием-223 [31]. С учетом того, что назначение радия-223 в более поздних линиях не всегда позволяет провести полный курс терапии [32], необходимый для реализации должного лечебного эффекта, а также последних данных о возможности применения препарата на более раннем этапе у пациентов без болевого синдрома [17, 18] предполагается назначение радия-223 в первых 2 линиях терапии мКРРПЖ.

Кроме того, применение радия-223 во 2-й линии терапии может быть целесообразным в случае необходимости смены механизма действия для нивелирования возможных эффектов перекрестной резистентности или кумулятивной токсичности, характерных для препаратов-одноручпников. Дело в том, что некоторые препараты уменьшают эффективность других, что необходимо учитывать при составлении плана лечения. Например, кабазитаксел, одобренный во 2-й линии терапии мКРРПЖ, эффективен не только в случае чувствительности к доцетакселу, но и в случае резистентности [33]. А вот последовательное назначение абиратерона и энзалутамида считается не совсем удачным из-за вероятного нарушения активности сигнального пути андрогенного рецептора, что требует смены механизма действия [34–36].

Токсичность является значимым фактором, влияющим на выбор последующей терапии. Так, при назначении кабазитаксела после доцетаксела можно рассчитывать на эффективность, но проблемным моментом в последовательном применении таксанов может быть их кумулятивная токсичность. Многие пациенты, получившие химиотерапию доцетакселом, предъявляют жалобы на пожелтение и онемение пальцев рук и ног. Именно симптомы периферической полинейропатии нередко становятся причиной

прекращения терапии доцетакселом и небезосновательных опасений пациента относительно возобновления или усугубления симптомов при выборе кабазитаксела во 2-й линии терапии мКРРПЖ.

Также управляемая или даже бессимптомная нейтропения, возникающая на фоне терапии доцетакселом, уже не так легко контролируется при терапии кабазитакселом. По данным исследования III фазы TROPIC, наиболее частое НЯ $\geq$ III степени тяжести при терапии кабазитакселом — нейтропения, которая развивалась у 82 % пациентов [33]. При терапии кабазитакселом рекомендуется применение колониестимулирующего фактора при наличии факторов риска, в частности у пожилых ослабленных пациентов. Эти обстоятельства в реальной клинической практике заставляют врачей и пациентов откладывать препарат с наибольшей токсичностью на случай крайней необходимости. Однако не надо забывать о возможности модификации дозы кабазитаксела до 20 мг/м², которая показала себя не хуже, чем стандартная — 25 мг/м², в отношении ОВ больных, но является менее токсичной [37]. Тем не менее кабазитаксел является самым токсичным из всего спектра одобренных препаратов и должен применяться специалистами, имеющими опыт лечения нейтропении.

Третья линия терапии

Стандарты 3-й линии терапии мКРРПЖ не существует. Согласно данным международных рекомендаций возможно применение абиратерона, кабазитаксела (после доцетаксела), радия-223, энзалутамида, доцетаксела, если они не использовались ранее и согласно установленным показаниям для их назначения, а также повторное назначение доцетаксела [6, 7].

Консенсус экспертов St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) выражается в рекомендациях по использованию кабазитаксела в 3-й линии терапии, за которые проголосовали 73 % участников экспертного совета [24]. По данным исследований, эффективность кабазитаксела не снижается

после терапии доцетакселом и 1 или 2 линий терапии абиратероном и/или энзалутамидом и сопоставима с результатами TROPIC [33, 38–40]. Кабазитаксел сохраняет значительную активность после прогрессирования на фоне антиандрогенов нового поколения [41], хотя количество возможных циклов лечения закономерно ниже по сравнению с применением во 2-й линии терапии [42]. Также проспективный анализ данных 3 тыс. пациентов из Регистра рака предстательной железы показал, что использование абиратерона или энзалутамида во 2-й линии терапии после доцетаксела ассоциировано с клинически значимым улучшением качества жизни по сравнению с применением кабазитаксела во 2-й линии [43]. Однако более позднее назначение кабазитаксела также нежелательно в виду резкого повышения частоты осложнений, обусловленных развитием токсичности у ослабленных пациентов [44].

Заключение

Таким образом, необходимость и эффективность последовательной терапии мКРРПЖ не вызывают сомнения, однако представляют трудный выбор для врача при отсутствии данных о прямом сравнении рекомендованных лекарственных агентов, как одинаково эффективных, и с учетом необходимости многофакторного индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Возможности последовательной терапии в нашей стране недавно расширились с появлением радия-223, который доказал свою эффективность у больных КРРПЖ с метастазами в кости как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Последние результаты исследований клинической эффективности говорят о целесообразности более раннего назначения радия-223 для достижения максимального преимущества по продлению жизни пациентов с мКРРПЖ, в том числе без симптомов заболевания. Новые данные клинических исследований должны внести большее понимание в определение оптимальной последовательности лечения мКРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
2. Afshar-Oromieh A., Avtzi E., Giesel F.L. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):197–209. DOI: 10.1007/s00259-014-2949-6. PMID: 25411132.
3. Ceci F., Uprimny C., Nilica B. et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(8):1284–94. DOI: 10.1007/s00259-015-3078-6. PMID: 25975367.
4. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
6. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. P. 145.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 4.2018. August 15, 2018.

- Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
8. Suominen M.I., Fagerlund K.M., Rissanen J.P. et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4335–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955. PMID: 28364014.
 9. Porter A.T., McEwan A.J., Powe J.E. et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol* 1993;25(5):805–13. PMID: 8478230.
 10. Cheetham P.J., Petrylak D.P. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpha-radin) and radiation protection. *Oncology* 2012;26(4):330–7. PMID: 22655525.
 11. Nilsson S. Radium-223 dichloride for the treatment of bone metastatic castration-resistant prostate cancer: an evaluation of its safety. *Expert Opin. Drug Saf* 2015;14(7):1127–36. DOI: 10.1517/14740338.2015.1045874. PMID: 26022669.
 12. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of 223Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(9):1384–93.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. PMID: 24836273.
 16. Logue J., Wedel S., Chodacki A. et al. Reasons for patients discontinuing study treatment in the phase 3 ALSYMPCA trial of radium-223 dichloride in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):abstract 770P.
 17. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.euro.2016.06.002. PMID: 27344296.
 18. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. PMID: 27473888.
 19. Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
 20. Sartor A. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. Abstract 5006.
 21. Huillard O., Albiges L., Eymard J.C. et al. Efficacy of docetaxel chemotherapy in metastatic prostate cancer (mPC) patients (pts) experiencing early castration resistance (CR). *J Clin Oncol* 2013;31 [suppl; abstract 5075].
 22. Loriot Y., Eymard J.C., Patrikidou A. et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1946–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.128. PMID: 26208462.
 23. Dawson N.A., McLeod D.G. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: Changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33(4):560–5. PMID: 9274435.
 24. Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257. PMID: 26041764.
 25. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):42–52. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.027. PMID: 27613490.
 26. Zhang W., Wu T.U., Chen Q. et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl* 2017;19(2):196–202. DOI: 10.4103/1008-682X.178483. PMID: 27212123.
 27. Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012;72(9):2176–82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980. PMID: 22411952.
 28. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multi-center community-based oncology practices. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):309–18. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.019. PMID: 25743206.
 29. Antonarakis E.S., Tagawa S.T., Galletti G. et al. Randomized, noncomparative, phase II trial of early switch from docetaxel to cabazitaxel or vice versa, with integrated biomarker analysis, in men with chemotherapy-naïve, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3181–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.4138. PMID: 28632486.
 30. Du Y., Carrio I., De Vincentis G. et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(10):1671–8. DOI: 10.1007/s00259-017-3756-7. PMID: 28631036.
 31. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413. PMID: 29183960.
 32. Logue J., Schostak M., Baldari S. et al. REASSURE observational study of radium-223 (Ra-223): First interim results by prior/concomitant treatment (Tx) in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in Europe. *Eur Urol Suppl* 2018;17(2):e1855.
 33. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
 34. Crona D.J., Milowsky M.I., Whang Y.E. Androgen receptor targeting drugs in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(6):582–9. DOI: 10.1002/cpt.256. PMID: 26331358.
 35. Nakazawa M., Antonarakis E.S., Luo J. Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. *Horm Cancer* 2014;5(5):265–73. DOI: 10.1007/s12672-014-0190-1. PMID: 25048254.
 36. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and

- abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38.
37. de Bono J.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol* 2016;34:abstract 5008.
 38. Al Nakouzi N., Le Moulec S., Albiges L. et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2015;68(2):228–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.015. PMID: 24837187.
 39. Pezaro C.J., Omlin A.G., Altavilla A. et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66(3):459–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.044. PMID: 24411987.
 40. Sella A., Sella T., Peer A. et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):428–32. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.007. PMID: 25066221.
 41. van Soest R.J., de Morree E.S., Kweldam C.F. et al. Targeting the androgen receptor confers *in vivo* cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(6):981–85.
 42. Delaney N., Angelergues A., Efstathiou E. et al. Sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated results of the FLAC International Database. *J Clin Oncol* 2017;35:abstract 267.
 43. Chowdhury S., Birtle A.J., Bjartell A. et al. Real-world outcomes in second-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): the Prostate Cancer Registry. *J Clin Oncol* 2017;35:abstract 5038.
 44. von Hardenberg J., Schwartz M., Werner T. et al. Oncologic response and hospitalization rate of patients receiving cabazitaxel in the fourth-line and beyond in castration-resistant prostate cancer: analysis of a retrospective cohort and a structured literature review. *Urol Int* 2017;99(4):414–21. DOI: 10.1159/000477943. PMID: 28700990.

Вклад авторов

А.С. Маркова, В.Б. Матвеев: обзор литературы по тематике, написание статьи;

Б.М. Назранов: обзор литературы по тематике.

Authors' contributions

A.S. Markova, V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.M. Nazranov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.С. Маркова/A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

В.Б. Матвеев/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: 28.06.2018. **Принята к публикации:** 11.09.2018.

Article received: 28.06.2018. **Accepted for publication:** 11.09.2018.

Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения

Е.В. Чернова¹, В.А. Хайленко^{1, 2}, Л.Г. Жукова², А.Г. Абдуллаев², Д.В. Комов²,
Л.Н. Любченко², А.В. Хайленко^{1, 2}, Н.Е. Кудашкин^{2, 3}, Д.А. Буров²

¹Кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Валерьевна Чернова bristols@list.ru

Основным методом лечения локальных стадий рака почки является хирургический. Вопрос о проведении адъювантного лечения после радикальных операций остается нерешенным. Пациенты с солитарными отдаленными метастазами могут стать кандидатами для хирургического лечения. Хирургическое удаление изолированных солитарных метастазов позволяет достигнуть 35–60 % 5-летней общей выживаемости. Больная, наблюдавшаяся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с метастазом рака почки в поджелудочной железе, а затем в молочной железе и мягких тканях правого плеча, является крайне редким клиническим случаем, представленным в данной статье.

Ключевые слова: рак почки, метастаз в молочной железе, нефрэктомия

Для цитирования: Чернова Е.В., Хайленко В.А., Жукова Л.Г. и др. Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения. Онкоурология 2018;14(3):128–32.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-128-132

Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case

E.V. Chernova¹, V.A. Khaylenko^{1, 2}, L.G. Zhukova², A.G. Abdullaev², D.V. Komov²,
L.N. Lyubchenko², A.V. Khaylenko^{1, 2}, N.E. Kudashkin^{2, 3}, D.A. Burov²

¹Department of Oncology the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Department of Oncology and Radiation Therapy the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The main method of treatment of local stages of clear cell renal cancer is surgical. The question of conducting adjuvant irradiation and chemotherapy after radical operations is open. Patients with solitary distant metastases and a favorable prognosis may become candidates for surgical treatment. Surgical removal of isolated solitary metastases allows to achieve 35–60 % of 5-year overall survival. The patient, observed in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with metastasis of renal cancer in the pancreas, and then in the breast is an extremely rare clinical case presented in this article.

Key words: renal cancer, metastasis in breast, nephrectomy

For citation: Chernova E.V., Khaylenko V.A., Zhukova L.G. et al. Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case. Onko-urologiya = Cancer Urology 2018;14(3):128–32.

Введение

Рак почки составляет 3 % всех злокачественных опухолей у взрослых. В структуре онкологической заболеваемости населения России рак почки составляет

4,6 % среди мужчин и 3,2 % среди женщин. В 2015 г. было зарегистрировано 12518 новых случаев рака почки среди мужского населения и 10328 — среди женского [1]. Почечно-клеточный рак характеризуется

весьма вариабельным клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей. Светлоклеточный рак почки (СРП) выявляется наиболее часто (около 80 % случаев). Основным методом лечения локальных стадий СРП является хирургический. Вопрос о значении и варианте адъювантной лекарственной терапии после хирургического лечения до сих пор остается открытым. Результаты подавляющего большинства проведенных исследований по изучению эффективности различных антиангиогенных препаратов в адъювантном режиме не показали увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных вне зависимости от стадии заболевания [2].

Несмотря на благоприятное течение при ранних стадиях, в 30 % случаев возникают отдаленные метастазы, причем сроки их развития могут сильно варьировать. Наиболее частыми локализациями отдаленных метастазов являются легкие (76 %), лимфатические узлы (64 %), кости (43 %), печень (41 %), ипсилатеральный и контралатеральный надпочечник (19,0 и 11,5 %), контралатеральная почка (25 %), головной мозг (11,2 %) [3]. К редким (<2 %) локализациям метастазирования СРП можно отнести молочную железу [4], щитовидную железу [5], поджелудочную железу [6], мягкие ткани (0,4 %) [7] и мышцы (2,3 %) [8].

Солитарные метастазы, или метастатическое поражение только одного органа, имеют место в 8–11 % наблюдений. При наличии солитарных метастазов СРП у больных с относительно благоприятным прогнозом возможно их удаление. Удаление изолированных солитарных метастазов позволяет достигнуть 35–60 % 5-летней общей выживаемости [9].

Редкий случай развития метастазов СРП вначале в поджелудочной (через 15 лет после проведения нефрэктомии), а через 8 мес и в молочной железе был зарегистрирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Метастазы рака почки в поджелудочную железу встречаются в 1,3–1,9 % случаев [10] (в литературе имеется упоминание о 293 наблюдениях), однако молочная железа является крайне редкой локализацией. По данным литературы, в мире зарегистрировано всего 26 подобных случаев: в 11 — рак почки диагностирован одновременно с метастатическим поражением молочной железы, в 15 (в 2 было билатеральное поражение) — метастазы были выявлены спустя достаточно длительное время после выполнения нефрэктомии [4]. В связи с этим представленное клиническое наблюдение, зарегистрированное в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, имеет практический интерес.

Клиническое наблюдение

У больной Б., 69 лет, безотягощенного семейного анамнеза, перенесшей 27.01.2000 нефрэктомию справа по поводу рака правой почки стадии T1N0M0, в ноябре

2015 г. была выявлена опухоль головки поджелудочной железы. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены 2 узловых образования в головке поджелудочной железы.

Была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, холецистэктомия (05.02.2016). Результат гистологического исследования: узлы (макроскопически выявлены 2 образования) в ткани поджелудочной железы по строению более всего соответствуют метастазу СРП. В ткани поджелудочной железы имеются мелкие фокусы некроза, кровоизлияния. Область большого дуоденального сосочка обычного строения. Стенка желчного пузыря с картиной хронического воспаления. В большом сальнике элементов опухоли нет. В краях резекции (стенка желудка, стенка тощей кишки, стенка общего желчного протока, поджелудочная железа) элементов опухолевого роста не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При контрольном обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в сентябре 2016 г. у больной была выявлена опухоль в левой молочной железе. Данные осмотра: молочные железы развиты правильно, симметричные. Соски и ареолы не изменены. Выделений из сосков нет. В правой молочной железе узловые образования не определяются. В левой молочной железе в верхневнутреннем квадранте пальпируется узловое образование размером около 1,5 см в диаметре, плотное, с четким ровным контуром, малоподвижное, безболезненное. Регионарные лимфатические узлы в аксиллярных, надключичных и подключичных областях с обеих сторон не увеличены, мягко-эластической консистенции. На коже живота визуализируется послеоперационный рубец без признаков опухолевой инфильтрации, воспаления.

Результаты маммографии и ультразвукового исследования молочных желез (06.10.2016): левая молочная железа деформирована в верхневнутреннем квадранте. В нем определяется узловое образование с ровным, четким контуром, однородной структуры, размером 1,6 × 1,1 см — метастаз. В ткани правой молочной железы без узловых образований. Заключение: BIRADS VI левой молочной железы.

Метастатический характер изменений в левой молочной железе был подтвержден по данным гистологического исследования биоптата опухоли. Заключение гистологического исследования: метастаз СРП.

С учетом отсутствия других проявлений рака почки была выполнена секторальная резекция левой молочной железы (07.10.2016). Заключение гистологического исследования: узел размером 1,5 × 1,0 × 1,0 см в подкожно-жировой клетчатке имеет строение метастаза СРП. Край резекции без опухолевого роста.

В целях определения соматических мутаций в экзонах 18, 19, 20 и 21 гена EGFR проведено молекулярно-

генетическое исследование (25.10.2016) с использованием набора Cobas EGFR Mutation Test Roche (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12715). Применяли метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (Cobas z 480 Analyzer Roche). При исследовании ДНК, выделенной из опухолевых клеток, полученных из срезов парафиновых блоков с помощью набора Cobas DNA Sample Preparation Kit под контролем патоморфолога, соматических мутаций в гене EGFR не обнаружено.

В целях определения статуса PD-L1 выполнено иммуногистохимическое исследование срезов парафинового блока под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммуноштейнере Ventana BenchMark GX. Выявлено отсутствие экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. Заключение: PD-L1-отрицательный статус опухоли.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования S-TRAC (адъювантное применение сунитиниба против плацебо у больных раком почки высокого риска прогрессирования после радикального хирургического вмешательства), продемонстрировавшие достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных раком почки, получавших в течение года сунитиниб в дозе 50 мг в сутки в режиме: 4 нед терапии — 2 нед перерыв. Медиана безрецидивной выживаемости в группе терапии сунитинибом составила 6,8 года против 5,6 года в группе плацебо (отношение рисков 0,76; 95 % доверительный интервал 0,59–0,98; $p = 0,03$) [11]. Однако назначение данного препарата в группе больных, которым выполнено удаление атипичных метастазов, является предметом изучения. На основании вышеизложенных результатов исследования и с учетом данных морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований больной планировалось назначение адъювантной терапии сунитинибом, однако прием препарата так и не был начат.

В мае 2017 г. у больной отмечено появление узлового образования в мягких тканях нижней трети правого плеча, при пальпации — малоподвижное, плотноэластической консистенции; кожа над ним не изменена. Было выполнено иссечение опухоли правого плеча (16.06.2017). Результат гистологического исследования: в подкожной клетчатке метастаз СРП G2.

Обсуждение

При метастатическом раке почки 5-летняя общая выживаемость не превышает 5 %. Метастатический почечно-клеточный рак рассматривается как заболевание, резистентное к лучевой, химио- и гормонотерапии и, соответственно, имеющее неблагоприятный прогноз. Спектр показаний к выполнению хирургических вмешательств (сначала паллиативной нефрэктомии, а позднее метастазэктомии) по поводу

диссеминированного почечно-клеточного рака существенно расширился с появлением эффективной лекарственной терапии (цитокины, антиангиогенные препараты, онкоиммунная терапия). В ряде ранних исследований был продемонстрирован статистически значимый положительный эффект от удаления первичной опухоли в сочетании с иммунотерапией. Увеличение продолжительности жизни после паллиативных нефрэктомий объясняется улучшением общего соматического состояния после удаления очага интоксикации, исключения первичной опухоли как фактора, вызывающего системную иммуносупрессию и патологический ангиогенез [12, 13].

Говоря о течении метастатической болезни при раке почки, нельзя не упомянуть о случаях спонтанной регрессии и стабилизации. Спонтанная регрессия отмечается у 0,4–0,8 % больных раком почки, стабилизация — у 20–30 %. Начиная с 2005 г. при использовании тирозинкиназных ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (сорафениб, сунитиниб, pazопаниб, акситиниб, тивозованиб, кабозантиниб), моноклонального антитела к VEGF (бевацизумаб), ингибиторов m-TOR (эверолимус, темси-ролимус), а в последнее время антител анти-PD удалось значимо увеличить выживаемость больных диссеминированным раком почки. Так, при использовании различных антиангиогенных препаратов медиана времени до прогрессирования составляет около 10 мес, а медиана общей выживаемости при последовательном применении всех имеющихся лекарственных препаратов в настоящее время приблизилась к 3 годам [14].

Анализ литературы свидетельствует о том, что такие редкие локализации метастазов, как щитовидная, поджелудочная, молочная железа и мягкие ткани, диагностируются, как правило, спустя длительное время (до 19 лет) после нефрэктомии. В то же время, по данным G. Falco и соавт., из 25 приведенных случаев выявления метастаза рака почки в молочную железу у 11 больных метастатическое поражение было выявлено одновременно с первичной опухолью почки [4]. Метастатическое поражение поджелудочной железы на момент установления первичного диагноза рака почки встречается в 15–27 % случаев от общего числа наблюдений подобной локализации метастазов [15]. Как правило, такие локализации — единственное проявление метастатической болезни, поэтому основным методом лечения этой группы больных является хирургический. В то же время 5-летняя выживаемость пациентов после радикального удаления этих «редких» метастазов не превышает 60 %. В связи с этим, на наш взгляд, применение лекарственной терапии у подобной популяции больных после «радикальной» метастазэктомии может быть оправданным.

Гипотетически в данном клиническом наблюдении могло быть рекомендовано использование сунитиниба после резекции молочной железы. Ретроспективно мы предполагаем, что такая тактика возможно бы отсрочила появление мягкотканного метастаза. Кроме того, на основании изучения выраженности лекарственного патоморфоза в иссеченном в последующем мягкотканном метастазе, возможно, мы могли бы получить информацию о чувствительности опухоли к антиангиогенной терапии.

Принимая во внимание редкость развития метастазов рака почки в поджелудочной, щитовидной,

молочной железе и мягких тканях, на наш взгляд, данной категории больных, перенесших резекцию почки или нефрэктомии, может быть рекомендована тщательная предоперационная диагностика и гистологическая верификация новообразований, что позволяет более точно планировать объем операции.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является редким и в очередной раз подчеркивает разнообразное течение СРП, которое требует индивидуального подхода в выборе варианта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» 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 Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Dimitriadis J., Bamias A. Adjuvant therapy in renal-cell carcinoma: Is it prime time yet? *Translat Cancer Res* 2017;6(2):360–2.
3. Wahner-Roedler D.L., Sebo T.J. Renal cell carcinoma: diagnosis based on metastatic manifestations. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):935–41. PMID: 9379697.
4. Falco G., Buggi F., Sanna P.A. et al. Breast metastases from a Renal Cell Carcinoma. A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2014;5(4):193–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.01.019. PMID: 24632302.
5. Sindoni A., Rizzo M., Tuccari G. et al. Thyroid metastases from renal cell carcinoma: review of the literature. *Scientific World Journal* 2010;10:590–602. DOI: 10.1100/tsw.2010.55. PMID: 20364245.
6. Cheng S.K., Chuah K.L. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(6):598–602. DOI: 10.5858/arpa.2015-0135-RS. PMID: 27232353.
7. Tatoglu M.T., Ozülker T., Degirmenci H., Sayilgan A.T. Subcutaneous fatty tissue metastasis from renal cell carcinoma detected with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med* 2011;26(1):27–30. DOI: 10.4103/0972-3919.84608. PMID: 21969776.
8. Surov A., Hainz M., Holzhausen H.J. et al. Skeletal muscle metastases: primary tumours, prevalence, and radiological features. *Eur Radiol* 2010;20(3):649–58. DOI: 10.1007/s00330-009-1577-1. PMID: 19707767.
9. Rasco D.W., Assikis V., Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies — where are we in 2005? *J Urol* 2006;176(5):1921–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.003. PMID: 17070212.
10. Sperti C., Moletta L., Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(10):381–92. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i10.381. PMID: 25320654.
11. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406. PMID: 27718781.
12. Матвеев В.Б., Рошин Д.А., Петерс М.В. Лечение больных генерализованным раком почки. Доклад: Паллиативные нефрэктомии при генерализованном раке почки. Вестник Московского онкологического общества 2010;(3):19. [Matveev V.B., Roshchin D.A., Peters M.V. Treatment of patients with generalized kidney cancer. Report: Palliative nephrectomy with generalized kidney cancer. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Moscow Cancer Society* 2010;(3):19. (In Russ.)].
13. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Калпинский А.С. Лечение больных генерализованным раком почки. Доклад: Таргетная терапия в лечении больных метастатическим раком почки. Вестник Московского онкологического общества 2010;(3):17. [Alekseev B.Ya., Rusakov I.G., Kalpinskiy A.S. Treatment of patients with generalized kidney cancer. Report: Targeted therapy in the treatment of patients with metastatic kidney cancer. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Moscow Cancer Society* 2010;(3):17. (In Russ.)].
14. Mazza C., Escudier B., Albiges L. Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(3):171–81. DOI: 10.1177/1758834016679942. PMID: 28344662.
15. Hirota T., Tomida T., Iwasa M. et al. Solitary pancreatic metastasis occurring eight years after nephrectomy for renal cell carcinoma. A case report and surgical review. *Int J Pancreatol* 1996;19(2):145–53. DOI: 10.1007/BF02805229. PMID: 8723558.

Вклад авторов

Е.В. Чернова: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В.А. Хайленко: техническое редактирование рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.Г. Жукова: техническое редактирование рукописи, анализ полученных данных;

А.Г. Абдуллаев, Д.В. Комов, Л.Н. Любченко, А.В. Хайленко, Н.Е. Кудашкин, Д.А. Буров: помощь при проведении исследования, научная консультация, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Chernova: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

V.A. Khaylenko: technical editing in the process of article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.G. Zhukova: technical editing in the process of article writing, analysis of the obtained data;
A.G. Abdullaev, D.V. Komov, L.N. Lyubchenko, A.V. Khaylenko, N.E. Kudashkin, D.A. Burov: research assistance, scientific advice, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е. В. Чернова/E.V. Chernova: <http://orcid.org/0000-0002-1613-608X>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 04.10.2017. **Принята к публикации:** 19.03.2018.

Article received: 04.10.2017. **Accepted for publication:** 19.03.2018.

Рецензия на статью «Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения»

Review of the article “Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case”

В случае распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) чаще встречается поражение легких, лимфатических узлов, скелета, печени, хотя данный вид злокачественной опухоли характеризуется способностью диссеминировать в любые органы и ткани. Метастазирование ПКР в ткань молочной железы встречается крайне редко. Однако в представленном клиническом случае первоначально диагностировано поражение поджелудочной железы спустя 15 лет после удаления первичной опухоли. В работе G. Noguchi и соавт. [1] проведен анализ характеристик позднего прогрессирования ПКР среди 1398 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению по поводу локализованной стадии заболевания. Рецидив ПКР зарегистрирован у 245 больных, из которых у 217 диагностирован светлоклеточный рак, у 12 — папиллярный и у 3 — хромофобный. После 5 лет наблюдения не выявлено ни одного случая прогрессирования папиллярного или хромофобного ПКР. Через 10 лет после удаления первичной опухоли отмечено 20 случаев прогрессирования светлоклеточного ПКР. Также обнаружено, что с увеличением периода до прогрессирования характер метастазирования меняется, частота типичных локализаций метастатических очагов снижается. В первые 5 лет наблюдения типичные локализации метастазирования составляют 83,9 %, в период с 5 до 10 лет — 76,3 %, а после 10 лет — 40 %; при этом доля забрюшинных локализаций метастазов (поджелудочная железа, надпочечники, контралатеральная почка) увеличивается. Наличие метастазов ПКР в поджелудочной железе является признаком

благоприятного развития заболевания [2, 3]. В ряде исследований отмечено, что данная когорта больных чаще имеет благоприятный прогноз по шкале Heng, реже встречаются низко- и недифференцированные (III и IV степени злокачественности по Fuhrman) гистологические формы [2]. В то же время поджелудочная железа реже является единственным местом метастазирования и в 68 % случаев сочетается с другими локализациями (более 2) метастатических очагов [3]. По данным M. Santoni и соавт. [4], хирургия поджелудочной железы по поводу метастазов ПКР в эру таргетной терапии не приводит к увеличению выживаемости, что, вероятно, подчеркивает распространенный характер метастазирования в данной подгруппе больных. Но в ряде случаев метастазэктомия позволяет повысить число пациентов без метастазов [4] и, возможно, избавить их от необходимости таргетной терапии. Назначение адъювантного лечения после удаления метастазов является предметом изучения.

В представленном случае последующее развитие заболевания в виде метастазов в молочной железе и мягкие ткани плеча произошло через 8 и 7 мес соответственно. Здесь можно подозревать метастазирование из метастатического очага либо ослабление защитных механизмов организма пациента и реализацию злокачественного потенциала опухолевых клеток. Проведение молекулярно-генетических исследований, направленных на сравнение спектра мутаций в первичной опухоли и метастазах, возможно, позволило бы объяснить этиопатогенез прогрессирования заболевания через 15 лет после нефрэктомии.

*А.М. Попов, к.м.н. (ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» Управления делами
Президента Российской Федерации)*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Noguchi G., Nakaigawa N., Taguri M. et al. Time-dependent change in relapse sites of renal cell carcinoma after curative surgery. Clin Exp Metastasis 2018;35(1–2):69–75. PMID: 29516208. DOI: 10.1007/s10585-018-9883-0.
2. Grassi P., Verzoni E., Mariani L. et al. Prognostic role of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: results from an Italian center. Clin Genitourin Cancer 2013;11(4):484–8. PMID: 23791435. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.022.
3. Kalra S., Atkinson B.J., Matrana M.R. et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. BJU Int 2016;117(5):761–5. PMID: 26032863. DOI: 10.1111/bju.13185.
4. Santoni M., Conti A., Partelli S. et al. Surgical resection does not improve survival in patients with renal metastases to the pancreas in the era of tyrosine kinase inhibitors. Ann Surg Oncol 2015;22(6):2094–100. PMID: 25472645. DOI: 10.1245/s10434-014-4256-7.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение

М.Б. Долгушин¹, Н.А. Мещерякова¹, А.А. Оджарова¹, В.Б. Матвеев¹,
Д.И. Невзоров¹, О.Е. Платонова², П.В. Кочергин¹

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

²ОАО «Медицина»; Россия, 125047 Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, 10

Контакты: Надежда Андреевна Мещерякова mdnadya@gmail.com

Цель исследования — демонстрация возможностей позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) в диагностике рецидива рака предстательной железы.

В статье представлено клиническое наблюдение за больным раком предстательной железы IV стадии с биохимическим рецидивом после комплексного лечения. По результатам наблюдения можно отметить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 является высокочувствительным методом в выявлении рецидива рака предстательной железы, в том числе при низких уровнях простатического специфического антигена.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -ПСМА-1007, рак предстательной железы, рецидив

Для цитирования: Долгушин М.Б., Мещерякова Н.А., Оджарова А.А. и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. Онкоурология 2018;14(3):134–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138

^{18}F -PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation

M.B. Dolgushin¹, N.A. Meshcheryakova¹, A.A. Odzharova¹, V.B. Matveev¹, D.I. Nevzorov¹, O.E. Platonova², P.V. Kochergin¹

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

²Medicina; 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

Objective: demonstration of possibilities of ^{18}F -prostate specific membrane antigen-1007 (^{18}F -PSMA-1007) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for diagnostic prostate cancer recurrence.

The article presents clinical observation of the patient with prostate cancer biochemical recurrence after the multiple treatment. ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT demonstrates high sensitivity in prostate cancer recurrence diagnostic, in particular with low prostatic specific antigen level.

Key words: positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -PSMA-1007, prostate cancer, recurrence

For citation: Dolgushin M.B., Meshcheryakova N.A., Odzharova A.A. et al. ^{18}F -PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):134–8.

Введение

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) является трансмембранным гликопротеином, который выполняет различные клеточные функции, в том числе действует как фермент при по-

глощении питательных веществ (фолата), участвует в миграции клеток, их выживаемости и пролиферации [1]. Экспрессия ПСМА в опухолевых клетках при раке предстательной железы (РПЖ) повышается в 1000 раз по сравнению с нормальными эпителиальными клет-

ками [2]. Рецептор ПСМА способствует поглощению связанных белков поверхности клетки с накоплением их внутриклеточно. Это свойство позволяет накапливаться в клетке радионуклидам на основе ПСМА [3]. Плотность экспрессии ПСМА в опухолевых клетках при РПЖ увеличивается в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона, а также при кастрационно-резистентных опухолях [2].

Радиофармацевтические препараты (РФП), основанные на меченных изотопами ПСМА, представляют большие перспективы в диагностике РПЖ. Наиболее часто применяемый изотоп ^{68}Ga характеризуется коротким периодом полураспада и неидеальной энергией, что мотивировало на разработку аналогов на основе изотопа ^{18}F [4].

Первое поколение меченных ^{18}F ПСМА-лигандов, таких как ^{18}F -DCFBC, характеризуется высоким «фоновым» включением РФП [5]. Это стало причиной разработки препаратов 2-го поколения, таких как ^{18}F -DCFpyL, с быстрой элиминацией по мочевыводящим путям [6]. Однако ни один из препаратов 1-го и 2-го поколений не имел хелатора, пригодного для формирования терапевтических радионуклидов.

ПСМА-617 содержит хелатор, совместимый как с диагностическими лигандами (например, ^{68}Ga), так и с альфа-излучающими (^{225}Ac) и бета-излучающими (^{177}Lu) изотопами [7–9].

^{18}F -ПСМА-1007 – современный РФП, структурно напоминающий ПСМА-617, характеризующийся высоким «выходом» при синтезе, выраженным поглощением опухолевыми клетками, быстрым, преимущественно немочевым, клиренсом [4].

На настоящий момент опубликовано небольшое число статей по результатам применения в клинической практике ^{18}F -ПСМА-1007, однако данный РФП уже продемонстрировал высокую диагностическую значимость как в первичной оценке распространенности процесса, так и в выявлении рецидивов РПЖ [4].

^{18}F -ПСМА-1007 обладает дополнительными преимуществами по сравнению с ранее используемым ^{68}Ga -ПСМА: циклотронный синтез ^{18}F по сравнению с генераторным ^{68}Ga , высокое разрешение изображения ввиду низкой позитронно-эмиссионной энергии, оптимальная визуализация ложа предстательной железы и малого таза из-за частичного выведения РФП гепатобилиарной системой [10, 11].

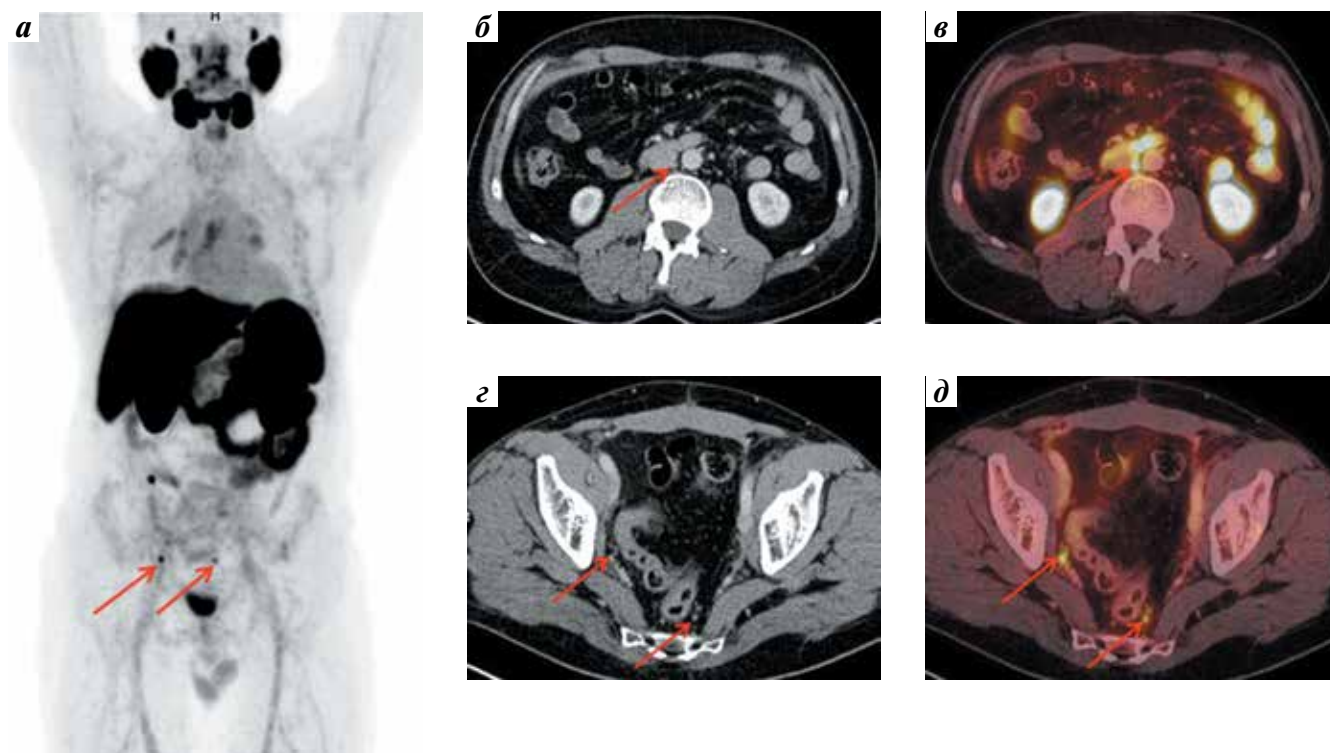


Рис. 1. Метастатическое поражение лимфатических узлов забрюшинного пространства и малого таза. Позитронная эмиссионная томография (MIP-реконструкция) во фронтальной проекции (а), компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (б, г), позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (в, д) в аксиальной проекции. Стрелками отмечены лимфатический узел аорто-кавального промежутка (б, в), внутренний подвздошный лимфатический узел справа и лимфатический узел мезоректальной клетчатки (г, д)

Fig. 1. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes. Positron emission tomography scan (MIP reconstruction), frontal projection (a); intravenous contrast-enhanced computed tomography scan (б, г); ^{18}F -prostate specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography scan (в, д), axial projection. The aortocaval lymph node (б, в), right internal iliac lymph node, and mesorectal lymph node (г, д) are indicated by arrows

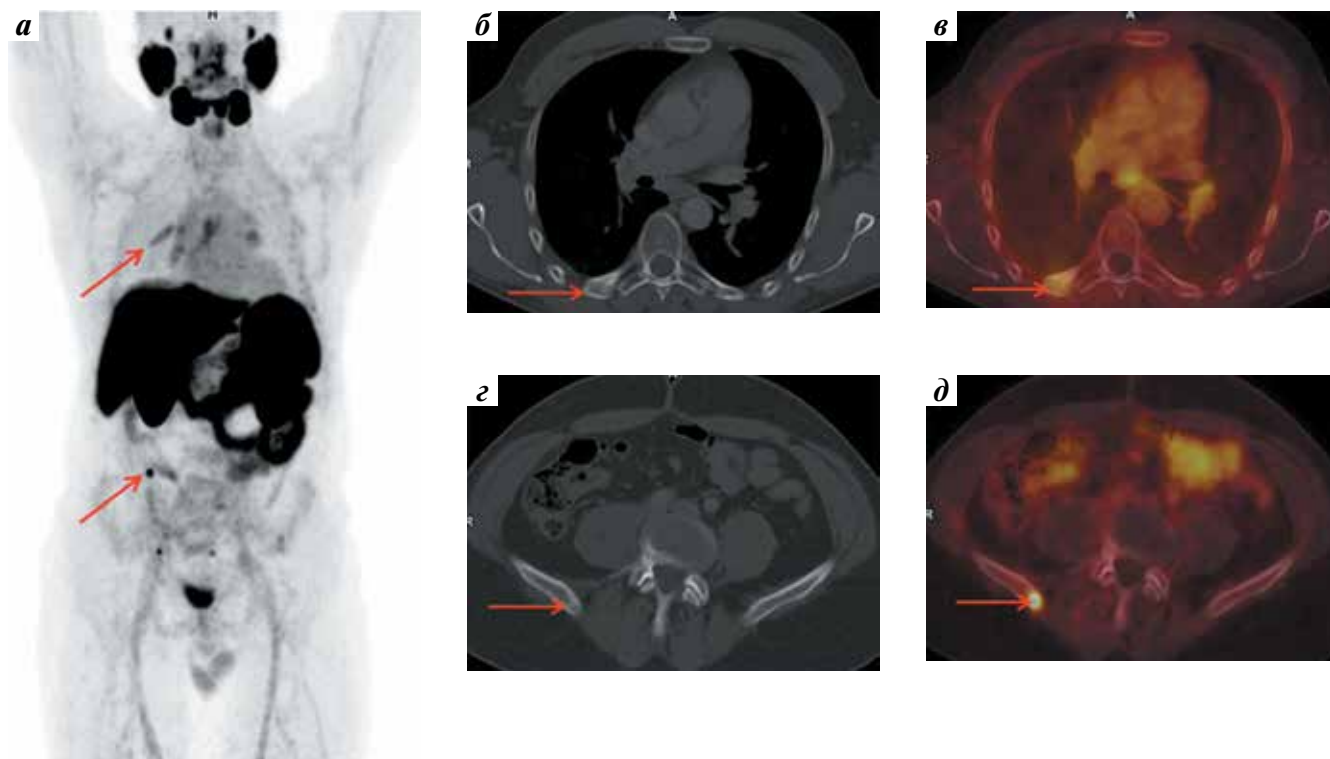


Рис. 2. Метастатическое поражение костей. Позитронная эмиссионная томография (МIP-реконструкция) во фронтальной проекции (а), компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (б, г), позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (в, д) в аксиальной проекции. Стрелками указаны изменения в ребре (б, в) и правой подвздошной кости (г, д)

Fig. 2. Bone metastases. Positron emission tomography scan (MIP reconstruction), frontal projection (a); intravenous contrast-enhanced computed tomography scan (б, г); ^{18}F -prostate specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography scan (в, д), axial projection. Changes in the rib (б, в) and right ilium (г, д) are indicated by arrows

В дополнение к высокой диагностической чувствительности, специфичности и точности ^{18}F -ПСМА-1007, данный лиганд, как и его предшественник ПСМА-617, может впоследствии использоваться для формирования радиотерапевтических препаратов, основанных на изотопах ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{152}Tb .

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов биохимическим рецидивом считается повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови $>0,2$ нг/мл после радикальной простатэктомии или >2 нг/мл выше надира после выполнения лучевой терапии. Точная локализация области рецидива необходима для выбора оптимальной тактики лечения. Однако не все методы визуализации позволяют выявить причину биохимического рецидива при низких уровнях ПСА. Трейсеры, основанные на холине, наиболее часто применяются в диагностике рецидивов РПЖ, но обладают недостаточной диагностической эффективностью при уровне ПСА <2 нг/мл. РФП, основанные на лиганде ПСМА, характеризуются большей диагностической ценностью даже при низких уровнях ПСА ($<0,5$ нг/мл) [12].

Цель исследования — демонстрация возможностей позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -ПСМА-1007 в диагностике рецидива РПЖ.

Представляем клиническое наблюдение за больным РПЖ IV стадии с биохимическим рецидивом после комплексного лечения. Рецидив РПЖ был выявлен методом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007.

Клинический случай

Пациенту, 1973 года рождения, в 2017 г. был установлен диагноз РПЖ T3aN1M1 (IV стадия) с метастатическим поражением VII ребра справа. Результат гистологического исследования: ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4).

Пациенту было проведено лекарственное лечение, включающее доцетаксел и аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, затем выполнены радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией и дистанционная лучевая терапия на VII ребро справа. Лечение было завершено в декабре 2017 г. В январе 2018 г. отмечен рост уровня ПСА до 0,62 нг/мл.

Для выявления причины биохимического рецидива пациенту было проведено ПЭТ/КТ-исследование всего тела с ^{18}F -ПСМА-1007 на аппарате Siemens Biograph mCT (Германия). Исследование выполняли натощак (не менее 6 ч голодания). Доза введенного РФП составила 300 МБк. Сканирование проводили через 80 мин от момента введения. Продолжительность ПЭТ/КТ-исследования составляла 3 мин на одну «кровать».

По результатам ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ПСМА-1007 у пациента выявлены патологические изменения в единичных забрюшинных и тазовых лимфатических узлах и костях таза. Также получены данные о наличии остаточной опухолевой активности в VII ребре справа.

Было зарегистрировано выраженное очаговое накопление РФП в лимфатических узлах небольших размеров: лимфатические узлы до 5 мм в аорто-кавальном промежутке и по ходу внутренних подвздошных сосудов (SUV_{max} 7,54 и 5,42 соответственно), а также лимфатический узел 3 мм в мезоректальной клетчатке (SUV_{max} 3,86) (рис. 1).

Дополнительно было выявлено очаговое накопление РФП в костях: в участке уплотнения около 3 мм правой подвздошной кости (SUV_{max} 9,0), а также в ранее облученном VII ребре справа (SUV_{max} 3,41), соответственно уплотнению кортикального слоя с признаками вздутия (рис. 2).

Заключение

Раннее и точное выявление причины биохимического рецидива позволяет своевременно корректировать тактику ведения больных РПЖ и подбирать оптимальный алгоритм терапии с учетом олигометастатического или множественного метастатического поражения. ^{18}F -ПСМА-1007 — наиболее современный и перспективный РФП в диагностике РПЖ. По результатам наблюдения можно отметить, что основным преимуществом данного метода является высокая чувствительность, в том числе при очагах поражения малых размеров, а также при низких уровнях ПСА сыворотки крови (<1 нг/мл).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rajasekaran A.K., Anilkumar G., Christiansen J.J. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288(5):C975–81. DOI: 10.1152/ajp-cell.00506.2004. PMID: 15840561.
2. Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1(1):18–28. PMID: 21224086.
3. Liu H., Rajasekaran A.K., Moy P. et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998;58(18):4055–60. PMID: 9751609.
4. Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(4):678–88. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4. PMID: 27889802.
5. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C. et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ^{18}F -DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2012;53(12):1883–91. DOI: 10.2967/jnumed.112.104661. PMID: 23203246.
6. Szabo Z., Mena E., Rowe S.P. et al. Initial evaluation of [(18F)]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2015;17(4):565–74. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8. PMID: 25896814.
7. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57(8):1170–6. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
8. Ahmadzadehfard H., Eppard E., Kürpig S. et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(11):12477–88. DOI: 10.18632/oncotarget.7245. PMID: 26871285.
9. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L. et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016.
10. Cardinale J., Schäfer M., Benesová M. et al. Preclinical evaluation of [(18F)] PSMA1007: a new PSMA-ligand for prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2016.
11. Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017.
12. Zaman M.U., Fatima N., Zaman A. et al. Diagnostic challenges in prostate cancer and ^{68}Ga -PSMA PET imaging: a game changer? *Asian Pacific J Cancer Prev* 2017;18(10):2625–8. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2625. PMID: 29072055.

Вклад авторов

М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, руководство исследованием;
Н.А. Мешерякова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.А. Оджарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Д.И. Невзоров, П.В. Кочергин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

О.Е. Платонова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.B. Dolgushin, V.B. Matveev: developing the research design, research management;

N.A. Meshcheryakova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Odzharova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

D.I. Nevzorov, P.V. Kochergin: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;
O.E. Platonova: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
Н.А. Мещерякова/N.A. Meshcheryakova: <http://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
А.А. Оджарова/A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <http://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Д.И. Невзоров/D.I. Nevzorov: <http://orcid.org/0000-0003-2969-0191>
О.Е. Платонова/O.E. Platonova: <http://orcid.org/0000-0003-0093-7285>
П.В. Кочергин/P.V. Kochergin: <http://orcid.org/0000-0002-3899-3058>

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

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

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров

А.А. Томилов¹, И.В. Серегин^{1, 2}, Е.И. Велiev^{1, 2}, О.В. Паклина¹, Г.Р. Сетдикова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

В текущей классификации Всемирной организации здравоохранения 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) папиллярных опухолей мочевого пузыря выделена уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP), характеризующаяся минимальными признаками атипии, а также низкими рисками развития рецидива и прогрессирования. В настоящей статье описан клинический случай лечения PUNLMP большого размера.

Ключевые слова: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности, PUNLMP, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, ТУР мочевого пузыря

Для цитирования: Томилов А.А., Серегин И.В., Велiev Е.И. и др. Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров. Онкоурология 2018;14(3):139–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-139-142

Large papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report

A.A. Tomilov¹, I.V. Seregin^{1, 2}, E.I. Veliev^{1, 2}, O.V. Paklina¹, G.R. Setdikova¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department 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

Last World Health Organization 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) papillary urinary tumor classification include papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP). This type of tumor is characterized by minimal atypia as well as low recurrence and progression rates. The article describes a clinical case of large PUNLMP treatment.

Key words: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP, non-muscle-invasive bladder cancer, TUR bladder tumor

For citation: Tomilov A.A., Seregin I.V., Veliev E.I. et al. Large papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):139–42.

Введение

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) среди опухолей, классифицированных ранее как G₁, выделена папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP). Гистологически опухоль характеризуется наличием папиллярных структур с минимальной атипией, а размер ее обычно ограничивается 1–2 см [1]. Представляем клинический случай лечения пациента с PUNLMP большого размера.

Клинический случай

Пациент А., 60 лет, обратился в клинику урологии ГКБ им. С.П. Боткина в октябре 2016 г. с жалобами на примесь крови в моче со сгустками, учащенное мочеиспускание, ноктурию до 3–4 раз. Из анамнеза известно, что впервые примесь крови в моче отметил 1,5 года назад, за медицинской помощью на тот момент больной не обращался. В сентябре 2016 г. при ультразвуковом исследовании выявлена опухоль мочевого пузыря. По данным магнитно-резонансной томографии определяется исходящая из левой боковой стенки опухоль размером 90,5 × 69,7 × 72,3 мм с признаками инвазии



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (а, б — аксиальные проекции, в — сагиттальная проекция): опухоль мочевого пузыря
 Fig. 1. Axial (a, б) and sagittal (в) magnetic resonance images: bladder tumor

в паравезикальную клетчатку. Увеличенных лимфатических узлов не обнаружено (рис. 1).

В ноябре 2016 г. пациенту выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря. Интраоперационно: слизистая оболочка уретры не изменена. Из полости мочевого пузыря в простатический отдел уретры пролабируют ворсины опухоли. Практически всю полость мочевого пузыря занимает ворсинчатая опухоль с крупным экзофитным компонентом. Визуализируемая слизистая оболочка мочевого пузыря бледно-розового цвета. Устье правого мочеточника визуализируется в типичном месте, регистрируется ритмичный выброс светлой мочи, устье левого мочеточника не визуализируется. Ножка опухоли визуализируется частично. Пациенту проведена поэтапная электрорезекция экзофитной части опухоли. Визуализировано устье левого мочеточника. Отдельно выполнена резекция основания опухоли, а также ткани вблизи основания опухоли. Длительность операции составила 300 мин. Кровотеря минимальная. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 4-е сутки.

Микроскопически экзофитная часть опухоли представлена папиллярными структурами, выстланными утолщенным уротелием с повышенной клеточностью и рядностью по сравнению с нормой, при этом стратификация рядов и полярность ядер сохранена. Ядерная атипия минимальная, фигуры митоза отсутствуют. В основании опухоли и ткани рядом с ним элементов опухоли нет, целостность базальной мембраны уротелия не нарушена. Заключение: в стенке мочевого пузыря неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности (PUNLMP, ICD-O 8130/1) (рис. 2).

В декабре 2016 г. пациенту выполнена повторная трансуретральная резекция. Интраоперационно: в шейке мочевого пузыря на 12 ч условного циферблата определяется нежноворсинчатое образование размером около 7 мм. От устья левого мочеточника по левой боковой стенке с переходом на заднюю стенку определяется зона предшествующей резекции. Проведена электрорезекция

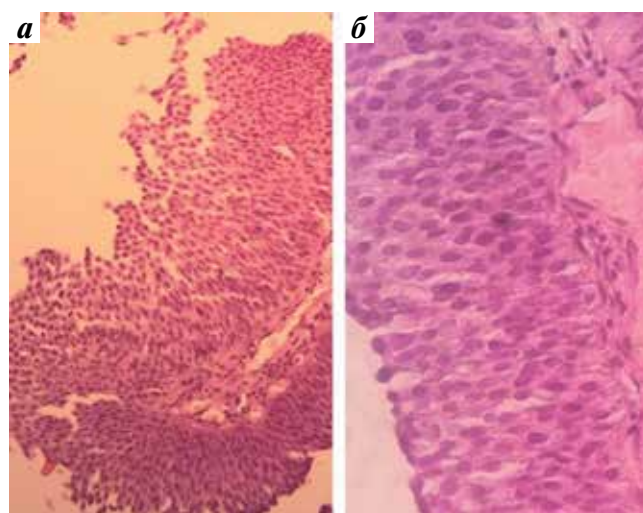


Рис. 2. Неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности (окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$ (а), $\times 400$ (б))

Fig. 2. Non-invasive low-grade papillary urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining; $\times 200$ (a), $\times 400$ (б))

мочевого пузыря в зоне предшествующей резекции и резекция опухоли шейки мочевого пузыря. Гистологическое заключение: в зоне предшествующей резекции — хронический цистит с дисциркуляторными изменениями. Опухолевого роста не выявлено. В шейке мочевого пузыря — уротелиальная неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (PUNLMP).

Обсуждение

PUNLMP — высокодифференцированная опухоль папиллярного строения, характеризующаяся низкой частотой развития рецидива и прогрессирования. Согласно классификации ВОЗ 2016/ISUP папиллярная уротелиальная опухоль относится к неинвазивным уротелиальным повреждениям низкой степени злокачественности (ICD-O 8130/1) [2]. PUNLMP — солитарные или множественные экзофитные уротелиаль-

ные папиллярные повреждения любого размера, отличающиеся от уротелиальной папилломы повышенной клеточностью, утолщением уротелия без потери стратификации рядов и клеточной атипии. Митозы редки, как правило в базальном слое [1]. Клинически PUNLMP проявляется гематурией. При цистоскопии опухоли обычно имеют размер 1–2 см и чаще локализуются на боковой стенке или в области устьев [1, 3]. В исследовании Y. Fujii и соавт. описаны 53 случая PUNLMP, среди которых опухоль размером >3 см выявлена лишь у 1 пациента (точные размеры не указаны) [4]. Связь размера опухоли (>3 см) с риском развития рецидива и прогрессирования показана в нескольких исследованиях [5], однако в отношении PUNLMP не описана. Согласно таблице рисков Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) вероятность развития рецидива через 1 и 5 лет у описанного пациента составляет 32 и 62 % соответственно, вероятность прогрессирования — 1 и 6 % соответственно [6]. Однако риски рассчитаны с учетом классификации ВОЗ 1973 [7].

В настоящее время показано, что частота развития рецидивов и прогрессирования PUNLMP ниже, чем при high-grade и low-grade опухолях. В исследовании X.K. Zhang и соавт. у 71 пациента с PUNLMP при медиане наблюдения 50 мес частота развития рецидива составила 19,7 %, среди них у 12 (85,7 %) пациентов отмечено прогрессирование (9 — low-grade, 3 — high-grade). Случаев прогрессирования до мышечно-инвазивного рака и случаев летального исхода от рака мочевого пузыря не выявлено. При многофакторном анализе установлено, что наличие митозов, мультифокальность, размер опухоли и возраст — независимые факторы риска развития рецидива, в то время как независимыми факторами риска прогрессии были мультифокальность опухоли и наличие митозов [8]. В работе J.P. Maxwell и соавт. проведен анализ 187 случаев PUNLMP. При медиане наблюдения 61 мес рецидив диагностирован у 20,1 % пациентов (9 % — PUNLMP, 9,5 % — low-grade, 1,6 % — high-grade, включая 1,0 % — мышечно-инвазивный рак). Интересно, что прогрессирование до high-grade уротелиальной карциномы/мышечно-инвазивного рака выявлялось только среди мужчин старше 65 лет. У пациентов с рецидивом с PUNLMP и low-grade уротелиальной карциномой мышечной инвазии не обнаружено. Авторы отмечают, что при анализе 14 исследований, включавших

1026 пациентов, прогрессирование PUNLMP в low-grade уротелиальную карциному отмечено в 0–34 % случаев, в high-grade уротелиальную карциному — в 0–3,6 % случаев, в мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря — в 0–8 % случаев [9].

В исследовании T.K. Lee и соавт. описаны 34 случая первичной PUNLMP. При медиане наблюдения 42 мес у 13 пациентов отмечен рецидив, при этом у 9 больных выявлено усугубление степени дифференцировки (8 — low-grade и 1 — high-grade). Прогрессирования в отношении стадии (>pTa) и смерти от опухоли не отмечено [10].

В работе C.C. Pan и соавт. представлены результаты лечения и наблюдения 1515 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Показано, что частота развития рецидива PUNLMP по сравнению с low-grade и high-grade уротелиальной карциномой достоверно ниже (17,9; 35,0 и 34,0 % соответственно; $p < 0,0001$). При этом внутрипузырная инстилляция достоверно уменьшала риск развития рецидива только low-grade опухолей (с 41,0 до 31,8 %; $p = 0,031$), но не PUNLMP и high-grade. Относительный риск развития рецидива low-grade опухолей в 1,83 раза выше, чем при PUNLMP. Прогрессирование PUNLMP отмечено в 1,9 % случаев. Относительный риск прогрессии low-grade опухолей в 2,95 раза выше, чем PUNLMP [11].

Несмотря на различия в частоте развития рецидива и прогрессирования, в настоящее время отдельных клинических рекомендаций, отличных от рекомендаций по немышечно-инвазивному раку, в отношении наблюдения и лечения пациентов с PUNLMP нет [1]. Необходимы дальнейшие исследования влияния различных факторов, включая размер опухоли, на риск развития рецидива и прогрессирования PUNLMP.

Заключение

Несмотря на признаки инвазии по результатам визуализирующих методов исследования, достоверные свидетельства распространения опухоли в мышечную стенку можно получить лишь при гистологическом исследовании послеоперационного материала. У пациентов с PUNLMP благоприятный прогноз в отношении рецидива и прогрессии. Для определения факторов, влияющих на риск развития рецидива и прогрессирования PUNLMP, требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones T.D., Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol* 2006;175(6):1995–2003. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00267-9. PMID: 16697785.
2. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2016.
3. Cheng L., Neumann R.M., Bostwick D.G. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biological implications. *Cancer* 1999;86:2102.

4. Fujii Y., Kawakami S., Koga F. et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92(6):559–62. PMID: 14511033.
5. 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.
6. Babjuk M., Burger M., Compérat E. et al. EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines, 2016. Available at: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
7. 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):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
8. Zhang X.K., Wang Y.Y., Chen J.W., Qin T. Bladder papillary urothelial neoplasm of low malignant potential in Chinese: a clinical and pathological analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):5549–55. PMID: 26191263.
9. Maxwell J.P., Wang C., Wiebe N. et al. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol* 2015;10:3. DOI: 10.1186/s13000-015-0234-z. PMID: 25886613.
10. Lee T.K., Chaux A., Karam S. et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Human Pathol* 2011;42(11):1799–803. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.006. PMID: 21777949.
11. Pan C.C., Chang Y.H., Chen K.K. et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788–95. DOI: 10.1309/AJCP12MRVVHTCKEJ. PMID: 20395527.

Вклад авторов

А.А. Томилов: разработка идеи написания статьи, лечение и наблюдение за пациентом, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.В. Серегин: лечение и наблюдение за пациентом, написание текста рукописи;

Е.И. Велиев: разработка идеи написания статьи, лечение и наблюдение за пациентом, написание текста рукописи;

О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.A. Tomilov: development of the idea of writing an article, treatment and monitoring of patients, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.V. Seregin: treatment and monitoring of patients, article writing;

E.I. Veliev: development of the idea of writing an article, treatment and monitoring of patients;

O.V. Paklina, G.R. Setdikova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Томилов/A.A. Tomilov: <https://orcid.org/0000-0001-9286-5930>

Е.И. Велиев/E. I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

О.В. Паклина/O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Г.Р. Сетдикова/G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 25.07.2018. **Принята к публикации:** 18.08.2018.

Article received: 25.07.2018. **Accepted for publication:** 18.08.2018.

Обзор онкоурологических материалов конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г.

А.А. Киричек¹, Б.Ш. Камолов², В.Б. Матвеев¹, Б.М. Назранов³

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

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, Кабардино-Балкарская республика, 360004 Нальчик, ул. Головки, 7

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 1 по 5 июня 2018 г. в Чикаго (США) состоялся 54-й ежегодный конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO) с участием более 40 700 специалистов. Онкоурологические темы составили значительную долю материалов конгресса. В настоящей статье представлен обзор наиболее значимых докладов по онкоурологическим заболеваниям, обсуждавшихся на конгрессе ASCO.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА-11, AR-V7, олапариб, абиратерон, иммунотерапия, противоопухолевая вакцина, прорывная терапия

Для цитирования: Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Обзор онкоурологических материалов конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г. Онкоурология 2018;14(3):143–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-143-148

Review of the oncological urology proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Annual Meeting

A.A. Kirichek¹, B.Sh. Kamolov², V.B. Matveev¹, B.M. Nazranov³

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

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

³City Clinical Hospital No. 1; 7 Golovko St., Nalchik 360004, Kabardino-Balkar Republic, Russia

The 54th American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting took place between 1st and 5th June in Chicago (USA) united more than 40,700 professionals of various fields. Oncological urology topics account for a considerable proportion of the Annual Meeting proceedings. In this article, a review of the most significant reports on cancer urology from the ASCO 2018 Annual Meeting is presented.

Key words: ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, AR-V7, olaparib, abiraterone, immunotherapy, cancer vaccines, breakthrough therapy

For citation: Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Matveev V.B., Nazranov B.M. Review of the oncological urology proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Annual Meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):143–8.

Рак предстательной железы

Применение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном-11 (⁶⁸Ga-ПСМА-11) у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) позволяет выявлять опухолевые очаги с высокой частотой (79 %) при положительной прогностической ценности метода ≥85 %. Профессор W. Fendler представил обновленные данные проспективного исследования II/III фазы NCT02940262 с участием 250 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикального лечения (радикальной простатэктомии – 82 %, лучевой терапии – 18 %).

Рецидивы РПЖ были выявлены в тазовых лимфатических узлах ($n = 120$), ложе удаленной предстательной железы ($n = 69$), костях ($n = 62$), нерегионарных лимфатических узлах и висцеральных органах ($n = 68$). Обнаружение опухолевых очагов составило 40,7 % при уровне простатического специфического антигена (ПСА) <0,5 нг/мл и более 80,0 % при уровне >1,0 нг/мл. Эффективность сальважного хирургического или лучевого лечения ПЭТ-определяемых опухолевых очагов достигла 78 %.

Отрицательным предикторным биомаркером для лечения абиратероном или энзалутамидом у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) считается выявление сплайс-вариан-

та андрогенного рецептора AR-V7 в циркулирующих опухолевых клетках (AR-V7+). Мультивариантный анализ данных многоцентрового проспективного исследования PROPHESY показал AR-V7+ в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза общей выживаемости (ОВ) ($p < 0,0001$ для AR-V7+ Andatest, $p = 0,0167$ для AR-V7+ Epic test), не зависящим от предшествующих линий терапии или клинических факторов прогноза (время удвоения уровня ПСА < 3 мес; уровень щелочной фосфатазы и др.). У пациентов с AR-V7+ отмечена очень низкая вероятность ответа (0–12 %) на лечение абиратероном или энзалутамидом.

Данные сравнительного исследования различных режимов терапии Радиум-223 (Ra-223) у пациентов с костными метастазами КРРПЖ были представлены профессором Cora Sternberg. В рандомизированном исследовании II фазы изучались эффективность и безопасность стандартного режима терапии Ra-223, режима высокой дозы и режима с увеличенным числом курсов Ra-223 (табл. 1). У подавляющего большинства пациентов было ≥ 2 линии предшествующего противоопухолевого лечения и более 6 костных метастазов. Запланированные 6 курсов лечения Ra-223 смогли завершить 65 % пациентов в группе стандартной дозы и 52 % — в группе высокой дозы; увеличенное до 12 число курсов полностью получили 22 % больных. Исследователи не обнаружили достоверных различий в медианах ОВ и выживаемости без костных осложнений у пациентов, получавших различные режимы лечения ($p = 0,70$ и $0,31$ соответственно). Серьезные побочные эффекты и вынужденная отмена лечения чаще требовались в группах высокой дозы и увеличенного числа курсов терапии, по сравнению со стандартным режимом Ra-223. Результаты исследования продемонстрировали 6 введений стандартной дозы Ra-223 в качестве оптимального режима лечения мКРРПЖ с костными метастазами.

По мнению профессора Douglas McNeel, причиной отсутствия преимуществ при высоких дозах терапии

Ra-223 являются особенности механизма действия Ra-223, сочетающего прямой противоопухолевый эффект на опухолевые очаги в костях и, возможно, не прямое воздействие на стромально-сосудистый компонент. Наличие непрямого механизма действия может объяснить феномен ПСА-вспышки с последующим ПСА-ответом у 36 % пациентов в исследовании A. Castello и соавт. [1].

Профессор Noel Clarke представил результаты первого клинического исследования комбинации олапариба и абиратерона у пациентов с мКРРПЖ. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы были включены 142 пациента с мКРРПЖ, ранее получивших ≤ 2 линии химиотерапии (ХТ) [2]. Комбинация олапариба и абиратерона показала преимущество в увеличении выживаемости без радиологического прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией абиратероном + плацебо (медианы 13,8 мес против 8,2 мес; отношение рисков (ОР) 0,65; $p = 0,034$), при этом эффективность отмечена как у носителей мутаций в генах репарации ДНК (mtHRR, ОР 0,74), так и у пациентов с диким типом генов HRR (ОР 0,52). Прием комбинации олапариба и абиратерона сопровождался большей токсичностью лечения, по сравнению с монотерапией абиратероном + плацебо: серьезные побочные явления отмечены у 34 и 18 % пациентов соответственно. В целях подтверждения полученных результатов планируется проведение клинического исследования III фазы.

Иммунотерапия может стать новой опцией системного противоопухолевого лечения РПЖ. KEYNOTE-199 стало 2-м после KEYNOTE-028 [3] и 1-м крупным исследованием, показавшим эффективность и безопасность терапии пембролизумабом у пациентов с мКРРПЖ после предшествующей 1–2 линий ХТ и ≥ 1 линии гормональной терапии новыми препаратами (абиратерон, энзалутамид). Висцеральные метастазы, низкодифференцированные гистологические формы (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) и высокий

Таблица 1. Различные режимы терапии радиум-223 (Ra-223) в клиническом исследовании II фазы у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 1. Various dosing regimens of radium-223 dichloride therapy (Ra-223) in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer in a phase II study

Режим терапии Ra-223 Regimens of Ra-223 therapy	Доза Dosing	Число пациентов, n Number of patients, n
Стандартная доза Standard dose	Из расчета 55 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов — 6 55 kBq/kg q4w for up to 6 cycles	130
Повышенная доза High dose	Из расчета 88 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов — 6 88 kBq/kg q4w for up to 6 cycles	130
С увеличенным числом курсов Extended schedule	Из расчета 55 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов — 12 55 kBq/kg q4w for up to 12 cycles	131

Таблица 2. Характеристики когорт 1, 2 и 3 в клиническом исследовании KEYNOTE-199 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железыTable 2. Baseline characteristics of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in 1st, 2nd and 3rd cohorts in the clinical study KEYNOTE-199

Показатель Characteristic	Когорта 1 (PD-L1+) Cohort 1 (PD-L1+)	Когорта 2 (PD-L1-) Cohort 2 (PD-L1-)	Когорта 3 (костные метастазы) Cohort 3 (Bone metastases)
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients	131	67	60
Медиана возраста (диапазон), лет Age, median (range), years	68 (48–85)	68 (53–84)	70 (53–90)
Сумма баллов по шкале ECOG, %: ECOG score, %:			
0	31	39	43
1	56	54	47
2	12	6	10
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , % Gleason score ≥ 8 , %	63	64	57
Средний уровень простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen, mean, ng/mL	308,4	346,4	175,5
Висцеральные метастазы, % Visceral metastases, %	68	45	12
≥ 2 линий химиотерапии, % ≥ 2 prior chemotherapies, %	32	27	25
≥ 2 линий гормональной терапии, % ≥ 2 prior endocrine therapies, %	26	22	25
Предшествующая гормональная терапия новыми препаратами, %: Prior targeted endocrine therapy, %:			
энзалутамид только enzalutamide only	30	40	30
абиратерон только abiraterone only	44	37	45
энзалутамид + абиратерон enzalutamide plus abiraterone	26	22	25

средний уровень ПСА >300 нг/мл были у большинства пациентов в когортах исследования 1 и 2 (табл. 2). Противоопухолевый ответ на лечение пембролизумабом наблюдался независимо от уровня экспрессии PD-L1. Длительный контроль заболевания более 6 мес зарегистрирован у 11 % пациентов, в том числе у 22 % с костными метастазами. Выявлены случаи полного (2 %) и частичного (4 % при PD-L1+, 3 % при отрицательной экспрессии PD-L1) ответа. Профессор Johann de Voono отметил удовлетворительный профиль безопасности при лечении пембролизумабом: нежелательные явления III–V степеней тяжести наблюдались в 14 % случаев, вынужденная отмена лечения вследствие неконтролируемой токсичности потребовалась в 4 %.

Потенциальным биомаркером может стать геномный анализ: у носителей мутаций в генах репарации

ДНК (*BRCA1/2*, *ATM* и др.) отмечена большая частота объективного ответа (ЧОО) и ПСА-ответа на иммунотерапию пембролизумабом, однако преждевременно делать выводы вследствие малого числа носителей mtHRR в исследовании KEYNOTE-199. По мнению профессора D. McNeel, необходимо продолжать исследовать влияние mtHRR на результаты иммунотерапии, так как активация Т-лимфоцитов сопровождается повышением PD-1-регуляции с возрастанием аффинитета специфических антигенов (эпитопов). Известно, что наличие мутаций также сопряжено с большим аффинитетом и наличием опухолевоспецифических эпитопов.

Результаты клинического исследования III фазы PROSPECT не выявили преимуществ в ОБ пациентов с бессимптомным или минимальными симптомами

мКРПЖ, получивших лечение терапевтическими противоопухолевыми вакцинами PROSTVAC, по сравнению с плацебо (медианы ОВ 34,4 мес против 34,3 мес; $p = 0,47$). Добавление препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов к терапии PROSTVAC также не улучшало эффективность лечения (медианы ОВ 33,2 мес против 34,3 мес; $p = 0,58$). Подгрупповой анализ не выявил категории пациентов, у которых вакцинация могла бы улучшить отдаленные результаты лечения. Исследователи связали отсутствие преимуществ от использования вакцины PROSTVAC с применением в клинической практике новых гормональных препаратов (абиратерон, энзалутамид), существенно повышающих продолжительность жизни пациентов. Кроме того, данные препараты и вакцина имеют похожий механизм действия — воздействие на андрогензависимые механизмы КРПЖ: вакцина направленно воздействует на AR-регулируемые гены.

Для повышения эффективности противоопухолевого лечения исследуются различные комбинации иммуноонкологических препаратов. На конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г. представлены обнадеживающие результаты первых исследований применения комбинаций PROSTVAC + ипилимумаб + ниволумаб (R. Madan), вакцины ADXS-PSA + пембролизумаб (M. Stein, KEYNOTE-046), вакцины rTVG-HP (MVI-816) + пембролизумаб (D. McNeel) [4].

Почечно-клеточный рак

На конгрессе были представлены данные когорты А в исследовании II фазы KEYNOTE-427, показавшие противоопухолевую эффективность монотерапии пембролизумабом в 1-й линии лечения метастатического светло-клеточного почечно-клеточного рака (мПКР) [5]. Ответ на лечение наблюдался у пациентов с мПКР во всех группах риска IMDC с ЧОО 38 %. Еще выше объективные результаты лечения достигнуты у пациентов с мПКР групп плохого и промежуточного прогноза (ЧОО 42 %), а также при уровне экспрессии PD-L1 ≥ 1 % (ЧОО 50 %). Медиана времени до наступления ответа составила 2,8 мес. При наблюдении 12,1 мес не достигнуты медианы ОВ и длительности противоопухолевого ответа. Профиль безопасности пембролизумаба был удовлетворительным, спектр токсичности оказался ожидаемым и не отличался от такового в других исследованиях. На основании полученных результатов начато исследование по изучению эффективности и безопасности адъювантной терапии пембролизумабом после радикального лечения неметастатического почечно-клеточного рака высокого или промежуточного риска развития рецидива (KEYNOTE-564). В настоящее время продолжается исследование в когорте В KEYNOTE-427, в которую включены пациенты с несветлоклеточным мПКР.

Профессор Bernard Escudier представил новые данные рандомизированного исследования IMmotion151 со сравнением комбинации атезолизумаб + бевацизумаб со стандартной терапией сунитинибом у ранее нелеченных пациентов с мПКР [6]. Комбинация атезолизумаб + бевацизумаб имеет преимущества по сравнению с сунитинибом в отношении не только увеличения ВВП (медианы 11,2 мес против 7,7 мес при PD-L1+; ОР 0,74; $p = 0,02$), но и показателей оценки качества жизни пациентами (patient-reported outcomes, PROs):

- степени тяжести 17 симптомов, связанных с заболеванием или лечением;
- времени до значимого ухудшения самочувствия (медианы 11,3 мес против 4,3 мес; ОР 0,56);
- меньшей выраженности беспокойства в связи с побочными явлениями терапии;
- более высокого качества жизни.

Уротелиальный рак

Результаты исследования II фазы ABACUS продемонстрировали безопасность и удовлетворительную переносимость 2 курсов неоадъювантной иммунотерапии атезолизумабом перед радикальной цистэктомией у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, имеющих противопоказания к проведению неоадъювантной ХТ. В исследование были включены 74 пациента с уротелиальным раком мочевого пузыря стадии T2–4aN0M0. Патоморфологический полный ответ после неоадъювантной иммунотерапии достигнут в 29 % случаев и в 40 % — при экспрессии PD-L1+. Проведение 2 курсов иммунотерапии атезолизумабом также приводило к увеличению уровня экспрессии PD-L1 и CD8. Для анализа отдаленных результатов потребуется длительный период наблюдения.

Сопоставимые результаты получены в исследовании PURE-01, в котором пациентам с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря проводили 3 курса предоперационной иммунотерапии пембролизумабом перед радикальной цистэктомией. Прослеживалась зависимость частоты полных патоморфологических ответов от иммуногеномных характеристик (табл. 3). Анализ экспрессионного профиля определенных генов в образцах опухолевой ткани до иммунотерапии позволяет достоверно различить стадии pT0 и non-pT0. По мнению профессора Andrea Necchi, с использованием молекулярных анализов генов *DDR*, *RBI*, *PBRM1* и уровня экспрессии PD-L1 становится возможной разработка алгоритма для органосохраняющего лечения у отобранных пациентов по схеме: трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря → иммунотерапия пембролизумабом → Ре-ТУР мочевого пузыря → продолжение иммунотерапии пембролизумабом.

Таблица 3. Патоморфологические полные ответы и другие конечные точки клинического исследования PURE-01 в подгруппах пациентов с разными иммуногеномными характеристиками

Table 3. Pathologic complete response and secondary endpoints in patient subgroups with different immune-genomic features from the clinical study PURE-01

Показатель Characteristic	Все пролеченные пациенты All treated patients	С положительной экспрессией PD-L1 с индексом CPS ≥20 % Patients with positive PD-L1 CPS ≥20 %	С молекулярными перестройками в генах <i>DDR</i> и/или <i>RB1</i> Patients with <i>DDR</i> and/or <i>RB1</i> genomic alterations	С положительной экспрессией PD-L1 с индексом CPS ≥20 % и молекулярными перестройками в генах <i>DDR/RB1</i> Patients with positive PD-L1 CPS ≥20 % and <i>DDR/RB1</i> genomic alterations
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	43	22	25	10
Патоморфологический полный ответ (95 % довери- тельный интервал), % Pathologic complete response (95 % confidence interval), %	39,5 (26,3–54,4)	50,0 (30,7–69,3)	60,0 (40,7–76,6)	90
Вторичные точки, %: Secondary endpoint, %: понижение стадии до pT<2 pathologic downstaging to pT<2	51,2	63,6	68,0	90,0
ypT2–4 ypN0, %	16,3	0	0	0
ypTлюбой ypN+, % ypTany ypN+, %	20,9	0	0	0
Потребность в дополнитель- ной неoadъювантной химио- терапии, % Additional neoadjuvant chemotherapy, %	11,6	0	0	0

Применение пab-паклитаксела во 2-й линии ХТ после прогрессирования на платиносодержащие режимы не показало преимуществ по сравнению с паклитакселом. По данным рандомизированного исследования II фазы, в которое были включены 199 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, достоверно не различались медианы ВБП (3,35 мес против 3,02 мес; $p = 0,31$) и ОВ (7,46 мес против 8,77 мес; $p = 0,40$), а также ЧОО (22 % против 25 %) и продолжительность объективных ответов на лечение пab-паклитакселом и паклитакселом соответственно. Нежелательные явления чаще регистрировались в группе ХТ пab-паклитакселом. Эффективность обоих препаратов оказалась аналогичной данным контрольных групп (ХТ) в недавно опубликованных клинических исследованиях III фазы по изучению иммунотерапии [7].

Первые результаты исследования II фазы эрдафитиниба в дозе 8 мг ежедневно показали высокую противоопухолевую эффективность лечения

у пациентов с метастатическим уротелиальным раком и молекулярными перестройками в генах *FGFR* (мутации в гене *FGFR3* – 75 %, фьюжн в гене *FGFR2* или *FGFR3* – 25 %). Как известно, частота соматических перестроек в генах *FGFR* достигает 15–20 % у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, 37 % – в уротелиальных опухолях верхних мочевых путей. Эрдафитиниб представляет собой пероральный пан-FGFR(1-4) – ингибитор. У 88 % пациентов, включенных в исследование, было прогрессирование после предшествующей ХТ, у 12 % – противопоказания к ХТ, у 22 % – прогрессирование после иммунотерапии. Висцеральные метастазы определялись у 79 % пациентов, низкий клиренс креатинина <60 мл/мин – у 53 %. ЧОО на лечение эрдафитинибом достигла 40 %, медианы ВБП и ОВ составили 5,5 и 13,8 мес соответственно.

Также в исследовании обнаружена низкая ЧОО (5 %) на иммунотерапию у пациентов с перестройками

в генах *FGFR*. В то же время после предшествующей иммунотерапии объективный ответ на эрдафитиниб достигнут в 59 % случаев. На основании полученных данных Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в марте 2018 г. присвоило эрдафитинибу статус «прорывной терапии» в лечении уротелиального рака.

Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат моноклонального антитела (анти-нектин-4) и цитотоксического препарата с воздействием на микротрубочки. Гиперэкспрессия нектин-4 обнаруживается в опухолевой ткани у 93 % пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Профессор Jonathan Rosenberg представил обновленные данные клинического исследования I фазы: у предле-

ченных пациентов ЧОО на терапию энфортумабом ведотином составляет 41 %, в том числе у пациентов с висцеральными метастазами в печень — 39 %, с предшествующим лечением ингибиторами иммунных контрольных точек — 40 %. На момент проведения анализа 9 апреля 2018 г. были живы 58 из 112 пациентов, однако уже становится очевидным, что ожидаемая медиана ОВ пациентов, получающих лечение энфортумабом ведотином, будет выше, по сравнению с достигнутыми при лечении атезолизумабом (8,9 мес) [7] и пембролизумабом (10,3 мес) [9]. На основании этих данных в 2018 г. FDA присвоило энфортумабу ведотину статус «прорывной терапии» в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E. et al. Prostate-specific antigen flare induced by $^{223}\text{RaCl}_2$ in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 May 21 (in press). DOI: 10.1007/s00259-018-4051-y. PMID: 29785515.
2. Clarke N., Wiechno P., Alekseev B. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6. PMID: 29880291.
3. Hansen A.R., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29(8):1807–13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232. PMID: 29992241.
4. McNeel D.G., Eickhoff J.C., Wargowski E. et al. Concurrent, but not sequential, PD-blockade with a DNA vaccine elicits anti-tumor responses in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2018;9(39):25586–96. DOI: 10.18632/oncotarget.25387. PMID: 29876010.
5. McDermott D., Lee J.A., Szczylik C. et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 2018;S15:4500. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500.
6. McDermott D., Huseni M.A., Atkins M.B. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24(6):749–57. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3. PMID: 29867230.
7. Powles T., Duran I., 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.
8. Li Q., Baqrodia A., Cha E.K. et al. Prognostic genetic signatures in upper tract urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 2016;17(2):12. DOI: 10.1007/s11934-015-0566-y.
9. 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.

Вклад авторов

А.А. Киричек: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Ш. Камолов, В.Б. Матвеев, Б.М. Назранов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Sh. Kamolov, V.B. Matveev, B.M. Nazranov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
Б.Ш. Камолов/B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>
В.Б. Матвеев/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: 29.06.2018. **Принята к публикации:** 28.07.2018.
Article received: 29.06.2018. **Accepted for publication:** 28.07.2018.

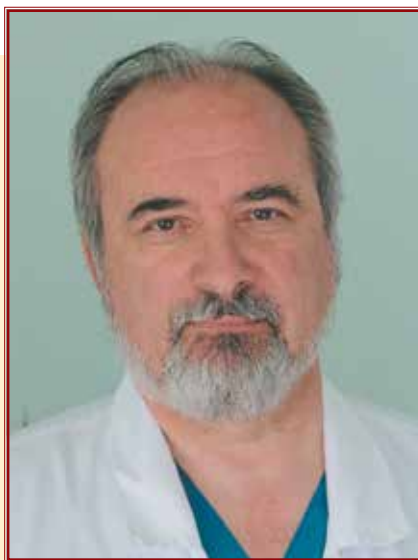
Петру Алексеевичу Карнауху – 60 лет

Петр Алексеевич Карнаух родился 5 августа 1958 г. Закончил Челябинский государственный медицинский институт в 1981 г. Свою профессиональную деятельность он начал еще будучи студентом института, после окончания вуза работал в г. Магнитогорске урологом стационара и поликлиники.

В 1985 г. Петр Алексеевич поступил в клиническую ординатуру Уральской медицинской академии дополнительного образования (УГМА ДО) на кафедру урологии, где освоил основные методы диагностики и лечения урологических заболеваний. С 1987 г. работал в клинической больнице скорой медицинской помощи, а с 1992 г. стал заведовать одним из самых крупных урологических отделений г. Челябинска.

С 1999 г. П.А. Карнаух перешел работать в Челябинский областной клинический онкологический диспансер, где занимался организацией урологического отделения, которое в настоящее время является высокоспециализированным уникальным отделением в области. Здесь применяются самые современные методы лечения онкоурологических заболеваний, освоены и проводятся в повседневной практической работе сочетанные и комбинированные хирургические вмешательства.

В 2000 г. Петр Алексеевич поступил и затем успешно окончил заочную аспирантуру на кафедре организации здра-



воохранения УГМА ДО, защитив кандидатскую диссертацию в 2002 г.

С 2000 г. под его руководством и при непосредственном участии начато изучение возможностей использования термотерапии в лечении рака предстательной железы, шейки матки, прямой кишки и пищевода. Разработан оригинальный способ деривации мочи после проведения цистэктомии. Предложен способ определения резекции почки при выполнении органосохраняющих операций. Углубленно изучается возможность использования фотодинамического компонента в лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря. Освоен и внедрен в широкую лечебную практику метод брахитерапии при локализованном раке предстательной железы. В 2006 г. в УГМА ДО Петр Алексеевич прошел обучение по специальности «онкология». Многолетнее изу-

чение мультимодального подхода в лечении рака предстательной железы завершилось в 2008 г. защитой докторской диссертации по этой актуальной проблеме.

За последние годы П.А. Карнаух подготовил более 150 публикаций в периодической печати, 28 из них – в журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии. Он является соавтором 6 изобретений в области диагностики и лечения урологических и онкологических заболеваний. С его участием написано 4 учебно-методические работы. Петр Алексеевич регулярно выступает с докладами на международных и российских конгрессах и конференциях. Является членом экспертных советов по вопросам онкоурологии. Под его руководством защищены 2 кандидатские диссертации.

В 2003 г. Петру Алексеевичу присвоено звание «Отличник здравоохранения», а в 2010 г. – «Заслуженный врач Российской Федерации».

С 2011 г. он работал на кафедре онкологии Южно-Уральского медицинского университета ассистентом, а с 2012 г. – профессором. П.А. Карнаух – врач высшей квалификационной категории.

Петр Алексеевич пользуется заслуженным авторитетом среди коллег. Его характеризуют высокая трудоспособность, обязательность, целеустремленность и чуткое отношение к пациентам.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Петра Алексеевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, профессиональных успехов, благополучия и дальнейшей плодотворной деятельности.

Владимиру Леонидовичу Медведеву – 60 лет

Владимир Леонидович Медведев родился 19 сентября 1958 г. В 1983 г. окончил Читинский государственный медицинский институт (ЧГМИ), в 1985 г. – ординатуру по специальностям «хирургия» и «урология» на кафедре госпитальной хирургии ЧГМИ. С 1985 по 1995 г. работал врачом-урологом в урологическом отделении Областной клинической больницы № 1 г. Ростова-на-Дону. В 1995 г. на базе Областного консультативно-диагностического центра г. Ростова-на-Дону было организовано отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, которым В.Л. Медведев заведовал до 2005 г.

Владимир Леонидович активно внедряет в медицинскую практику новые технологии: эндоскопические перкутанные операции на почках и верхних мочевыводящих путях (с 1993 г.), затем одним из первых в России – лапароскопические операции в урологии (лапароскопическая радикальная простатэктомия, лапароскопическая радикальная цистпростатэктомия, лапароскопическая горизонтальная пиелопластика при гидронефрозе).

В 1998 г. В.Л. Медведев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Пептиды сосудистой стенки в патогенезе острого экспериментального панкреатита», в 2004 г. – докторскую диссертацию на тему «Сравнительный анализ открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии».



В 2006 г. он был приглашен для работы в должности заместителя главного врача по урологии, руководителя Уро-нефрологического центра Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара. Владимир Леонидович выполняет полный спектр высокотехнологичных операций в онкоурологии, урологии, андрологии, женской урологии, реконструктивно-пластические операции, используя при этом эндоскопический, лапароскопический, роботический и открытый доступы. В 2009 г. им была создана Ассоциация урологов Кубани.

По инициативе Владимира Леонидовича в 2008 г. в Кубанском государственном медицинском университете организована кафедра урологии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов,

которую он возглавил. Под его руководством на кафедре проводится активная научно-педагогическая, лечебная работа: обучение ординаторов, молодых специалистов и практикующих врачей как Краснодарского края, так и других регионов России.

Наряду с большой практической работой В.Л. Медведев продолжает активно заниматься научными исследованиями по проблемам диагностики и лечения рака предстательной железы, почки, мочевого пузыря. Подготовил 250 научных работ, 2 монографии, множество методических пособий и рекомендаций для клинических ординаторов и молодых специалистов. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций.

Владимир Леонидович многократно проходил обучение в ведущих клиниках Германии, Франции, Италии и США, принимает активное участие в работе конгрессов и съездов Европейской и Американской ассоциаций урологов.

В 2000 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

В.Л. Медведев является членом правления Российского общества урологов и онкоурологов, лауреатом премии Лопаткина, главным урологом Южного федерального округа. В 2017 г. ему присвоено звание «Герой труда Кубани».

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Владимира Леонидовича с юбилеем и желают ему счастья, крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов.

Сергею Борисовичу Петрову – 60 лет

Сергей Борисович Петров родился 25 сентября 1958 г. в г. Петропавловск-Камчатский в семье военнослужащего. Он с детства мечтал быть врачом и в 1975 г. поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА) им. С.М. Кирова, по окончании которой старший лейтенант медицинской службы С.Б. Петров был распределен на Северный флот, где проходил службу в должности начальника медицинской службы плавучей базы подводных лодок.

Возникшее еще в годы курсантской жизни увлечение урологией (председатель научного кружка при кафедре урологии) реализовалось в выбор будущей специальности, в 1984 г. Сергей Борисович поступил в ординатуру *alma mater* по специальности «урология». После ее окончания молодому специалисту было предложено остаться в клинике урологии ВМА им. С.М. Кирова в должности старшего ординатора.

Служба в ведущем военно-медицинском учреждении страны всегда подразумевала особые риски. Неоднократные командировки в зону боевых действий в Республике Афганистан (Кабул, Баграм) способствовали росту как врача-специалиста и офицера. Лишнее подтверждение тому – несколько государственных наград, в том числе медаль «За боевые заслуги».

Параллельно клинической работе активная научная деятельность в 1990 г. воплотилась в кандидатскую диссертацию по теме «Выбор оптимального метода лечения камней мочеточников».

Будучи подполковником медицинской службы, в 1994 г. Сергей Борисович



вступил в должность начальника кафедры и клиники урологии ВМА им. С.М. Кирова и главного уролога Министерства обороны России, став при этом самым молодым начальником кафедры в истории ВМА.

Совмещая организаторскую, лечебную и научную работу с саморазвитием, стажировался в ведущих клиниках Германии, Египта (признанный международный центр по лечению рака мочевого пузыря). Как результат – активное расширение спектра выполняемых операций, прежде всего с уклоном в сторону развития высоких технологий (создана и оснащена одна из самых передовых в России операционных), впервые в Санкт-Петербурге – выполнение ряда хирургических вмешательств больным с онкоурологическими заболеваниями, разработки алгоритмов лечения пациентов с мочекаменной болезнью, защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук и звание профессора. Активная клиническая работа, научная жизнь и образовательная деятельность привели

к присвоению в 2016 г. звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Блестящий клиницист, плодотворный ученый, талантливый педагог, будучи начальником кафедры урологии ВМА, Сергей Борисович подготовил целую когорту учеников, работающих как в Санкт-Петербурге, так и за его пределами. Под его руководством защищено 5 докторских и 13 кандидатских диссертаций.

В 2011 г., после окончания службы в Министерстве обороны Российской Федерации, перешел на работу во Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России на должность заведующего отделением урологии. Новая должность требовала создания урологической службы во вновь созданном центре.

Кроме того, долгое время существовавшие, еще со времен руководства кафедрой, тесные связи с НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова оформились в назначение Сергея Борисовича на должность ведущего научного сотрудника. Итоги научной работы в ВМА им. С.М. Кирова и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова внушительны – под его редакцией выпущено 6 монографий и 245 печатных работ. Но главное достижение, безусловно, – это семья, в которой есть продолжатели врачебной династии, и множество друзей, коллег, единомышленников.

В юбилейный для Сергея Борисовича год клиническая деятельность не замирает, а набирает обороты – незадолго до юбилея С.Б. Петров был назначен заведующим клиникой урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Сергея Борисовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, успехов в профессиональной и личной жизни.

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 решением 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 подписными 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 подписной 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 графов 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 правил для авторов представлена на сайте журнала.

