

ТОМ 14

№

4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

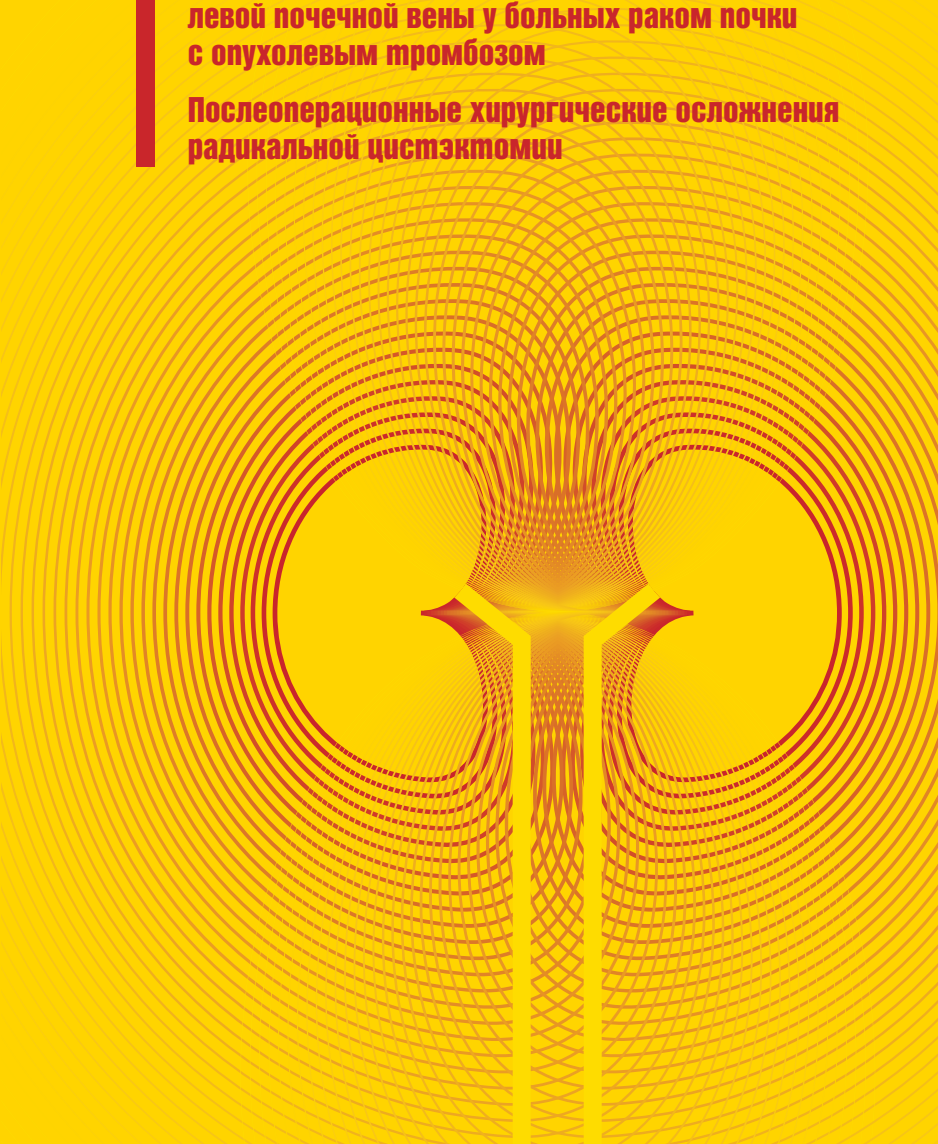
2018

Молекулярно-генетические исследования для диагностики и оптимизации тактики лечения у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы

Резекция полых вен с перевязкой левой почечной вены у больных раком почки с опухолевым тромбозом

Послеоперационные хирургические осложнения радикальной цистэктомии

О
Н
К
О
У
Р
О
Л
О
Г
И
Я

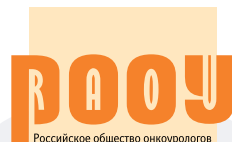


ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал «Онкоурология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), Cross-Ref, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



Российское общество онкологов

www.roou.ru

www.oncurology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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.С. Пахомова
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. № 4. 1–156.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncurology.abvpress.ru

4 TOM 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., заведующий кафедрой урологии 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, заведующий урологическим отделением 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 медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, д.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 ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)
Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

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

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

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

Шаплыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», онкоуролог, заслуженный врач РФ (Москва, 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 EAU (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 уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

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

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

Стилиди Иван Сократович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения 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 "Cancer Urology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: roou@roou.ru

Managing Editor N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreader M.S. Pakhomova
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 4. 1-156.
© PH "ABV-Press", 2018
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

4 VOL. 14
'18

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin National Medical Research 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 Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (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 Russia (Obninsk, Russian Federation)

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 of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, 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 General, National Medical Radiology Research Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (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 Center of Oncology, 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 Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology, Peoples' Friendship University of Russia, oncological urologist, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Dovysh 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., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor and Leading Researcher 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

*Н.В. Апанович, В.И. Логинов, П.В. Апанович, Д.А. Сергеев, Т.П. Казубская,
Б.Ш. Камолов, Э.А. Брага, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин*

Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака 16

З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, Д.М. Ягудаев

Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров 22

Рецензия на статью «Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров» 29

М.И. Волкова, В.А. Черняев, А.К. Бегалиев, А.В. Климов, В.Б. Матвеев

Безопасность перевязки левой почечной вены во время циркулярной резекции нижней полой вены у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом 30

П.Г. Березин, В.В. Милованов, А.А. Иванников, Н.А. Огнерубов

Лечебные эффекты пазопаниба у больных метастатическим раком почки в реальной клинической практике 37

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

Рак почки: что нового в 2018 году 48

Рак предстательной железы

*В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, А.В. Савинкова,
А.В. Хачатурян, Д.А. Головина, Л.Н. Любченко*

Влияние герминальных мутаций в гене *СНЕК2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. 53

*И.А. Сихвардт, Б.Я. Алексеев, О.В. Леонов,
Е.И. Копыльцов, М.С. Мажбич, В.А. Водолазский*

Хирургическая техника стабилизации уретровезикального анастомоза для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи после позадилоной простатэктомии. 68

Е.И. Велиев, А.А. Томилов, А.Б. Богданов

Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы. 79

В.Н. Ощепков, П.Б. Зотов, Р.М. Исмаков, А.М. Хазимов, И.Д. Тукманбетов

Нуклидная терапия радия-223 хлоридом. Штрихи к портрету пациента 87

Рак мочевого пузыря	
<i>С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, С.В. Беломытцев, А.Г. Юсуфов, Д.П. Котова</i>	
Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии	95
<i>К.О. Цеденова, М.И. Комаров, А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев, Д.А. Сергеев, А.А. Бештоев</i>	
Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы	103
<i>О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i>	
Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг.	110
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
<i>О.И. Кит, А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко, Т.И. Моисеенко, Е.М. Францияни, Д.И. Водолажский, М.А. Гусарева, Н.К. Гуськова, Е.В. Вереникина</i>	
Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря	118
ОБЗОРЫ	
<i>Д.С. Михайленко, С.А. Сергиенко, И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, С.А. Серебряный, Н.Ю. Сафронова, М.В. Немцова, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев</i>	
Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адьювантной внутривезикулярной терапии немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря	124
<i>Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец</i>	
Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии	139
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>С.И. Ачкасов, М.С. Лихтер, О.А. Майновская, И.И. Муратов, К.Р. Сайфутдинова</i>	
Редкий случай цистаденомы семенного пузырька у больного раком поперечной ободочной кишки	150
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	156

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

N.V. Apanovich, V.I. Loginov, P.V. Apanovich, D.A. Sergeev, T.P. Kazubskaya, B.Sh. Kamolov, E.A Braga, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin

A joint determination of gene expression and methylation for the diagnosis of clear cell renal cancer 16

Z.A. Kadyrov, A. Yu. Odilov, D.M. Yagudaev

Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy for large tumors 22

Review of the article “Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy for large tumors” 29

M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, A.K. Begaliev, A.V. Klimov, V.B. Matveev

Safety of left renal vein ligation during circular resection of the inferior vena cava in right-side kidney carcinoma with tumor venous thrombosis 30

P.G. Berezin, V.V. Milovanov, A.A. Ivannikov, N.A. Ognerubov

Therapeutic effects of pazopanib treatment in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice 37

V.B. Matveev, A.S. Markova

Renal cell carcinoma: What’s new in 2018 48

Prostate cancer

V.B. Matveev, A.A. Kirichek, A.V. Savinkova, A.V. Khachatryan, D.A. Golovina, L.N. Lyubchenko

Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer 53

I.A. Sikhvardt, B.Ya. Alekseev, O.V. Leonov, E.I. Kopyltsov, M.S. Mazhbich, V.A. Vodolazskiy

Surgical technique stabilization of urethrovesical anastomosis in order to improve the results of early recovery of urine retention after retropubic prostatectomy 68

E.I. Veliev, A.A. Tomilov, A.B. Bogdanov

Salvage lymph node dissection in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by PET-CT 79

V.N. Oschepkov, P.B. Zotov, R.M. Ismakov, A.M. Khazimov, I.D. Tukmanbetov

Radionuclide therapy with radium-223 chloride. A few strokes to the patient’s portrait. 87

Urinary bladder cancer	
<i>S.V. Kotov, A.L. Khachatryan, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, S.V. Belomytsev, A.G. Yusufov, D.P. Kotova</i>	
Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy	95
<i>K.O. Tsedenova, M.I. Komarov, A.D. Panakhov, V.B. Matveev, D.A. Sergeev, A.A. Beshtoev</i>	
Small-cell bladder cancer: literature review	103
<i>O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i>	
Bladder cancer: what's new in 2017–2018	110
UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS	
<i>O.I. Kit, A.P. Men'shenina, L.Ya. Rozenko, T.I. Moiseenko, E.M. Frantsyants, D.I. Vodolazhskiy, M.A. Gusareva, N.K. Gus'kova, E.V. Verenikina</i>	
Possibilities of using dendritic cell vaccine in treatment of radiation injury of the bladder	118
REVIEWS	
<i>D.S. Mikhaylenko, S.A. Sergienko, I.N. Zaborsky, K.N. Safiullin, S.A. Serebryany, N. Yu. Safronova, M.V. Nemtsova, A.D. Kaprin, B. Ya. Alekseev</i>	
The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer	124
<i>R.A. Gafanov, A.G. Dzhidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets</i>	
Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection	139
CASE FROM PRACTICE	
<i>S.I. Achkasov, M.S. Likhter, O.A. Maynovskaya, I.I. Muratov, K.R. Sayfutdinova</i>	
A rare case of cystadenoma of the seminal vesicle in a patient with cancer of the transverse colon	150
INFORMATION FOR AUTHORS	156

Дорогие коллеги!

От всей души поздравляем Вас с замечательными праздниками – наступающим Новым 2019 годом и Рождеством Христовым! Новый год – это всегда новые надежды, новые планы и уверенность в том, что завтрашний день будет лучше.

Уходящий год был для нас сложным, но результативным. Мы повысили наукометрические индексы издания не только в российских научных базах, но и в основных международных – Web of Science и Scopus. Мы будем продолжать работать и развиваться дальше.

Из номера в номер наш журнал старался затрагивать актуальные вопросы, связанные с развитием онкоурологической науки, привлекать для освещения проблем авторитетных ученых, публиковать интересные и полезные материалы для практической жизни врача.

Коллектив журнала «Онкоурология» приложит все усилия, чтобы журнал и дальше оставался для Вас интересным и полезным.

Мы рады, что Вы были с нами в этом году, и надеемся, что останетесь с нами и в наступающем!

Желаем Вам полностью самореализоваться и не переставать чувствовать себя счастливыми в наше время стремительных перемен! Искренне желаем Вам счастья и здоровья в Новом 2019 году, успешной реализации всех планов и добрых начинаний, стабильности и семейного благополучия! Большое спасибо за совместную плодотворную работу!

Коллектив журнала «Онкоурология»

Dear colleagues!

We heartily congratulate you on the New Year and Christmas! A New Year is always associated with new hopes, new plans, and confidence that tomorrow will be better.

This year was difficult but very effective for us. We have increased scientometric indices not only in Russian research databases, but also in the main international ones, including Web of Science and Scopus. We will continue our work and further development.

From issue to issue, we try to cover the most relevant research problems, related to the development of cancer urology, involve authoritative scientists into our activity, and publish the manuscripts that would be interesting and useful for a practicing doctor.

The team of the Cancer Urology Journal will make all possible efforts to keep the journal interesting and useful for you.

We are glad that you were with us during this year and we hope that you will stay with us in the new year!

We wish you to fulfill all your plans and always feel happy in our time of rapid changes! We wish you happiness and good health, fulfillment of all good initiatives, stability, and family well-being! Thank you very much for your hard work!

The team of the Cancer Urology Journal

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 член-корр. РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору А.В. Говорову, профессору Ю.В. Гуменецкой, профессору М.Б. Долгушину, профессору П.А. Карнауку, профессору А.В. Карпучину, профессору О.Б. Карякину, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.В. Перлину, профессору К.М. Фигурину, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. О.В. Мухортовой, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. Д.С. Михайленко за тщательный анализ статей 4-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 A.V. Govorov; Professor Yu.V. Gumenetskaya; Professor M.B. Dolgushin; Professor P.A. Karnaukh; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor B.P. Matveev; Professor D.V. Perlin; Professor K.M. Figurin; M.I. Volkova, DMSc; O.V. Mukhortova, DMSc; A.K. Nosov, PhD; K.M. Nyushko, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD, for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2018.

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

Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака

Н.В. Апанович¹, В.И. Логинов^{1, 2}, П.В. Апанович¹, Д.А. Сергеев³, Т.П. Казубская³,
Б.Ш. Камолов³, Э.А. Брага^{1, 2}, В.Б. Матвеев^{3, 4}, А.В. Карпухин¹

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5

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

Введение. Светлоклеточный почечно-клеточный рак — самый частый и наиболее агрессивный рак почки. Примерно у 30 % пациентов при первичной постановке диагноза выявляют отдаленные метастазы. Это связано с тем, что рак почки на ранних стадиях протекает бессимптомно. Часто (~50 % случаев) рак почки выявляют случайно, при профилактическом осмотре или при обращении по другим причинам. В связи с этим актуально развитие новых методов ранней диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака.

Материалы и методы. Изучены уровни экспрессии матричной РНК и метилирования ряда генов в операционном материале парных образцов (нормальная ткань/опухоль почки; $n = 21$). Количественное определение экспрессии генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США). Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани методом фенол-хлороформной экстракции. Метилспецифичную полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США).

Результаты. В результате совместного анализа уровней экспрессии и метилирования генов разработана система потенциально диагностических маркеров, включающая определение экспрессии ряда белоккодирующих генов и гиперметилирования нескольких генов микроРНК в образцах опухоли. Одновременное определение экспрессии и метилирования позволяет проводить правильную идентификацию опухолей в качестве светлоклеточного почечно-клеточного рака с чувствительностью 95,24 % (95 % доверительный интервал 76,18–99,88 %) и специфичностью 95,24 % (95 % доверительный интервал 76,18–99,88 %).

Заключение. По результатам проведенного исследования разработана система, основанная на определении уровней экспрессии генов CA9, HIG2, EGLN3, NDUF4L2 и метилирования генов MIR9-1, MIR34b/c, MIR124a-3, MIR129-2. В зависимости от требований к чувствительности, надежности определения или простоте выполнения возможны различные сочетания указанных генов.

Ключевые слова: экспрессия генов, метилирование генов, диагностика, почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак

Для цитирования: Апанович Н.В., Логинов В.И., Апанович П.В. и др. Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака. Онкоурология 2018;14(4):16–21.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-16-21

A joint determination of gene expression and methylation for the diagnosis of clear cell renal cancer

N.V. Apanovich¹, V.I. Loginov^{1, 2}, P.V. Apanovich¹, D.A. Sergeev³, T.P. Kazubskaya³,
B.Sh. Kamolov³, E.A. Braga^{1, 2}, V.B. Matveev^{3, 4}, A.V. Karpukhin¹

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

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

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

⁴Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University;
Build. 5, 31 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia

Background. Clear cell renal cell carcinoma is the most frequent and most aggressive kidney cancer. Approximately 30 % at the initial diagnosis reveal distant metastases. This is due to the fact that kidney cancer in the early stages is asymptomatic. Very often (about 50 %), kidney cancer is detected by chance, during a routine examination or during treatment for other reasons. In this regard, the development of new methods of early diagnosis of clear cell renal cell carcinoma is actual.

Materials and methods. The levels of mRNA expression and methylation of a number of genes in the surgical material of paired samples (normal kidney tissue and tumor, 21 clinical cases) were studied. Quantitative determination of gene expression was performed using real-time polymerase chain reaction on a Step One Plus instrument (Applied Biosystems, USA) using TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, USA). High molecular DNA was isolated from tissue by phenol-chloroform extraction. Methyl-specific polymerase chain reaction was performed on a T100 Thermal Cycler amplifier (Bio-Rad, USA).

Results. As a result of joint analysis of the levels of gene expression and methylation, a system of potentially diagnostic markers has been developed, including the determination of the expression of a number of protein coding genes and the hypermethylation of several miRNA genes in tumor samples. Simultaneous determination of expression and methylation allows for the correct identification of tumors as SCRv with a sensitivity of 95.24 % (95 % confidence interval 76.18–99.88 %) and specificity of 95.24 % (95 % confidence interval 76.18–99.88 %).

Conclusion. According to the results of the study, a system was developed based on the determination of the expression levels of the CA9, HIG2, EGLN3, NDU4L2 genes and the methylation of the MIR9-1, MIR34b/c, MIR124a-3, MIR129-2. Depending on the requirements for sensitivity, reliability of determination, or ease of implementation, various combinations of these genes are possible.

Key words: gene expression, gene methylation, diagnostics, renal cell carcinoma, clear cell carcinoma

For citation: Apanovich N.V., Loginov V.I., Apanovich P.V. et al. A joint determination of gene expression and methylation for the diagnosis of clear cell renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):16–21.

Введение

Светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) — самый частый и наиболее агрессивный рак почки [1]. Рак почки не проявляется симптоматически до поздней стадии заболевания. Более 50 % случаев рака почки выявляется случайно при проведении компьютерной томографии или при ультразвуковом обследовании по другим медицинским показаниям. Однако применяемые методы не позволяют надежно дифференцировать злокачественные опухоли и доброкачественные новообразования, особенно при малых размерах. Поэтому все чаще выполняют биопсии для верификации диагноза, что нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации урологов, Американской урологической ассоциации и в других работах [2–5]. При этом точность гистологической диагностики невелика, что связывают с недостаточностью материала и зависимостью от квалификации гистолога, позволяющей идентифицировать опухоль [3].

В связи с этим актуально развитие методов, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ) дает возможность определять экспрессию генов в малом количестве клеток в образце злокачественной опухоли. МикроРНК (миРНК) — класс коротких некодирующих РНК — участвуют в регуляции белоккодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Гены миРНК подвержены метилированию, как и гены, кодирующие белки [6]. Гиперметилирование, инактивирующее гены супрессорных миРНК, выявлено в различных типах рака, включая скПКР, и может использоваться в качестве биомаркера для диагностики [7–9].

В настоящей работе описаны гены, дифференциальная экспрессия которых и метилирование при одновременном определении позволяют выявлять скПКР с высокой чувствительностью, специфично-

стью и надежностью. Для этого использованы результаты, полученные нами при исследовании экспрессии и метилирования отдельно [9, 10].

Материалы и методы

В работе было проведено изучение уровней экспрессии матричных РНК и метилирования ряда генов в операционном материале парных образцов (нормальная ткань почки и опухоль). Свежезамороженные образцы нормальной и опухолевой ткани, взятой при операции или биопсии в 21 клиническом случае, получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Выделение РНК проводили с использованием набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) согласно инструкции производителя. Наличие и качество РНК проверяли с помощью электрофореза в 1,8 % агарозном геле. Качественными считали образцы РНК, демонстрирующие четкие полосы 18S и 28S РНК. Концентрацию водного раствора РНК определяли на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega, США). Перед выполнением реакции обратной транскрипции концентрации РНК выравнивали в контрольных и экспериментальных образцах. Количественное определение экспрессии генов осуществляли с помощью ПЦР-РВ на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США). Каждое измерение проводили трехкратно. ПЦР-РВ осуществляли с использованием наборов для определения экспрессии всех исследуемых генов TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Для анализа полученных результатов использовали встроенную программу Applied Biosystems Step One Plus, которая позволяет сравнить относительные количества целевой последовательности РНК

в опухолевой и нормальной ткани. В качестве контрольного использовали ген *GAPDH*. В результате обработки измерений получены значения уровней экспрессии генов в опухолевой ткани относительно нормальной. Повышенным или пониженным считали уровень экспрессии гена в опухоли, отличающийся в 2 раза и более от уровня экспрессии в нормальной ткани.

Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани методом фенол-хлороформной экстракции. Бисульфитную конверсию ДНК и метилспецифичную ПЦР (МС-ПЦР) проводили, как описано ранее [11]. Праймеры и условия МС-ПЦР для исследуемых фрагментов генов мРНК описаны в работах [12–15]. Для каждого гена анализировали от 3 до 6 CpG-динуклеотидов. ПЦР проводили на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) по следующей программе: 1 цикл при температуре 95 °С 5 мин; 35 циклов – 95 °С 10 с, $T_{отж}$ 20 с, 72 °С 30 с; 1 цикл при температуре 72 °С 3 мин. Ложноположительные результаты из-за неполной бисульфитной конверсии ДНК исключали на стадии подбора праймеров по отсутствию продукта МС-ПЦР на необработанной бисульфитом ДНК. Препарат метилированной ДНК человека (#SD1131, Thermo Scientific, США) использовали как контроль для метилированного аллеля, а препарат ДНК человека (#G1471, Promega, США) – как контроль для неметилированного аллеля. Продукты ПЦР от разных генов разделяли одновременно с использованием 2 % агарозного геля.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica 10.0. Для оценки различий частот использовали точный критерий Фишера. Уровень значимости для выявленных различий принимали равным <0,05.

Результаты и обсуждение

В одних и тех же образцах скПКР определили экспрессию генов *CA9* и *HIG2*, а также метилирование генов *MIR9-1*, *MIR34b/c*, *MIR124a-3*, *MIR129-2*. Каждый из указанных маркеров оказался ассоциирован с скПКР (см. таблицу), что согласуется с полученными ранее данными [9, 10].

На основании определения экспрессии 2 генов – *CA9* и *HIG2* – в качестве опухоли скПКР были идентифицированы 17 (81 %) из 21 образцов. При определении метилирования аналогичный показатель составил 16 (76 %) из 21 образцов. Полученные соотношения статистически значимо не различались ($p = 1,0$), т.е. оба метода демонстрируют одинаковую чувствительность. Сравнение результатов 2 методов по каждому образцу выявило, что совпадение наблюдается в 14 случаях (13 положительных и 1 отрицательный результат). В 7 случаях результаты не совпали. Поскольку использование каждого из методов

Ассоциация генов-маркеров экспрессии и метилирования со светлоклеточным почечно-клеточным раком

Association between expression and methylation marker genes and clear cell renal cell carcinoma

Маркер Marker	Значимость ассоциации, <i>p</i> Significance of association, <i>p</i>
<i>CA9</i>	0,00001
<i>HIG2</i>	<0,00001
<i>MIR9-1</i>	0,009
<i>MIR34b/c</i>	0,015
<i>MIR124a-3</i>	0,050
<i>MIR129-2</i>	0,021

приводит к значимой ассоциации исследуемых характеристик с скПКР ($p = 0,0001$) и значимо ассоциирован каждый из генов-маркеров, был применен подход, основанный на одновременном учете результатов определения экспрессии и метилирования. Исходя из этого принципа, положительным считается результат, полученный любым из 2 использованных методов: в качестве скПКР были идентифицированы 20 (95 %) из 21 образцов. Следовательно, одновременное определение экспрессии и метилирования позволяет существенно увеличить правильную идентификацию опухолей в качестве скПКР с чувствительностью 95,24 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 76,18–99,88 %) и специфичностью 95,24 % (95 % ДИ 76,18–99,88 %).

Полученная система маркеров может быть упрощена без существенной потери их характеристик. Определение экспрессии генов *CA9* и *HIG2* совместно с метилированием генов *MIR9-1*, *MIR34b/c* позволяет идентифицировать опухоль скПКР с чувствительностью 90,48 % (95 % ДИ 69,62–98,83 %) и специфичностью 95,24 % (95 % ДИ 76,18–99,88 %) ($p < 0,0001$).

Однако с точки зрения практического использования маркеров имеет значение еще одна характеристика – надежность его выявления. В этом плане вероятность неправильной идентификации опухоли вследствие случайной ассоциации маркера можно значительно уменьшить, если проводить идентификацию на основании выявленной связи с опухолью нескольких маркеров одновременно. В приложении такого подхода к системе 4 генов – *CA9*, *HIG2* и *MIR9-1*, *MIR34b/c* – это может означать присутствие в образце опухоли скПКР одновременно хотя бы 2 маркеров. Соответствующий расчет на основе полученных данных показывает, что платой за повышение надежности будет некоторое снижение чувствительности до 76,19 % при слабом понижении специфичности до 90,48 %. Надежность можно дополнительно

повысить, вернувшись к большему числу применяемых маркеров и добавив определение экспрессии генов *EGLN3* и *NDUF4L2*, также связанных с скПКР [10]. Эти гены также оказались значимо высокоассоциированными с скПКР ($p = 0,0005$ и $0,0005$ соответственно). Следует отметить, что ассоциация каждого из изученных в данной работе генов с скПКР суммарно с выполненными ранее работами [9, 10] продемонстрирована на выборках, включающих 66 случаев (при определении экспрессии) и 91 случай (при определении метилирования). При анализе уже 8 генов — *CA9*, *HIG2*, *EGLN3*, *NDUF4L2* (экспрессия) и *MIR9-1*, *MIR34b/c*, *MIR124a-3*, *MIR129-2* (метилирование) — опухоль считали определенной, если это демонстрировали одновременно 4 маркера. Такой подход, существенно повышающий надежность, не повлиял на показатель чувствительности (76,19 %), но повысил специфичность до 95,24 %.

Как обнаружено при анализе, 1 образец опухоли не показал связи ни с одним маркером. Вероятность случайности такого события можно ориентировочно оценить как $(1/2)^8 = 0,004$, т.е. данный образец, скорее всего, был ошибочно отнесен к опухоли скПКР. Однако это требует гистологического подтверждения. Представленные значения чувствительности и специфичности предложенной системы могут быть уточнены в процессе дальнейшей работы.

Таким образом, разработана система потенциально диагностических маркеров, включающая определение экспрессии ряда белоккодирующих генов и гиперметилирования нескольких генов миРНК. Такая система позволяет повысить чувствительность и специфичность по отношению к определению только экспрессии или только метилирования. Формирование из 8 изученных генов подсистем с меньшим их числом позволяет в зависимости от решаемых задач получать различные свойства. Меньшее число исследуемых генов упрощает и удешевляет работу. Ориентация на 1 маркер в качестве признака скПКР дает наиболее высокую чувствительность, а признание в качестве признака одновременное наличие связанных с ним ряда маркеров обеспечивает наибольшую надежность идентификации каждого образца.

Изученные в настоящей работе гены были выбраны на основании предыдущего исследования более широкого их набора, как продемонстрировавшие наилучшие результаты в качестве диагностических маркеров [9, 10].

Известны системы, основанные на измерении уровня экспрессии миРНК, направленные на выявление опухоли скПКР. Например, система *MIR 193a-3p*,

MIR362, *MIR572*, *MIR28-5p* и *MIR378* характеризуется чувствительностью 80 % и специфичностью 71 % [16]. При использовании панели из 2 миРНК (*MIR141* и *MIR1233*) показано, что скПКР потенциально может диагностироваться с чувствительностью 100 % и специфичностью 73 % [17]. Найденная в нашей работе система, основанная только на миРНК, имеет сходные характеристики чувствительности и специфичности.

В то же время одновременное определение экспрессии генов *CA9* и *HIG2* и гиперметилирования группы из 2 или 4 генов миРНК позволяет существенно улучшить эти характеристики связи маркеров с опухолью скПКР. Найденное явление обусловлено, по-видимому, разными функциональными проявлениями изученных генов при скПКР. Гены *CA9*, *HIG2*, *EGLN3*, *NDUF4L2* при развитии скПКР активируются транскрипционным фактором HIF1A при мутации *VHL* или гипоксии и, следовательно, являются одними из начальных звеньев развития опухоли [10, 18]. Повышенная экспрессия *CA9* может быть связана с гипометилированием этого гена при скПКР. Гиперметилированные гены миРНК, наоборот, проявляют низкую активность.

Повышенная частота метилирования изученных генов миРНК может свидетельствовать об онкосупрессорной функции этих миРНК или о регуляции экспрессии онкогенов при скПКР. В частности, такую онкосупрессорную функцию *MIR9* выполняет при раке желудка [19]. Метилирование *MIR129-2* коррелирует с повышением экспрессии ряда онкогенов [20]. Метилирование генов *MIR34b/c*, *MIR124a-3* коррелирует с характеристиками прогрессии опухоли и ассоциировано со снижением их экспрессии [21, 22].

Однонаправленное действие белоккодирующих генов и генов миРНК, но осуществляющееся различными функциональными путями, может не всегда происходить одновременно, что регистрируется как реализация повышенной экспрессии или метилирования в отдельных образцах, дополняя, следовательно, друг друга в качестве маркеров.

Заключение

Разработанные системы могут быть использованы для дальнейшей характеристики на расширенных выборках образцов для создания методов ранней диагностики скПКР на основе биопсийного материала, который уже сейчас широко используется для идентификации злокачественных опухолей малых размеров при диагностике скПКР за рубежом [23]. Полученные результаты лягут в основу разработки метода неинвазивной диагностики в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muglia V.F., Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras* 2015;48(3):166–74. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1927. PMID: 26185343.
- Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European association of urology 2014:70. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
- Caoili E.M., Davenport M.S. Role of percutaneous needle biopsy for renal masses. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):20–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363839. PMID: 24596436.
- Vetterlein M.W., Jindal T., Becker A. et al. Small renal masses in the elderly: contemporary treatment approaches and comparative oncological outcomes of nonsurgical and surgical strategies. *Investig Clin Urol* 2016;57(40):231–9. DOI: 10.4111/icu.2016.57.4.231. PMID: 27437532.
- Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.072.
- Vrba L., Muñoz-Rodríguez J.L., Stampfer M.R., Futscher B.W. miRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer. *PLoS One* 2013;8(1):e54398. DOI: 10.1371/journal.pone.0054398. PMID: 23342147.
- Piletić K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol* 2016;90(10):2405–19. DOI: 10.1007/s00204-016-1815-7. PMID: 27557899.
- Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(9):a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505. PMID: 27194046.
- Логинов В.И., Береснева Е.В., Казубская Т.П. и др. Метилирование 10 генов микроРНК при светлоклеточном раке почки и их диагностическое значение. *Онкоурология* 2017;3(13):27–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-27-33. [Loginov V.I., Beresneva E.V., Kazubskaya T.R. et al. Methylation of 10 miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma and their diagnostic value. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):27:33. (In Russ.)].
- Апанович Н.В., Петерс М.В., Коротаева А.А. и др. Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2016;12(4):14–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-16-20. [Apanovich N.V., Peters M.V., Korotaeva A.A. et al. Molecular genetic diagnostics of clear cell renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):16–20. (In Russ.)].
- Loginov V.I., Dmitriev A.A., Senchenko V.N. et al. Tumor suppressor function of the SEMA3B gene in human lung and renal cancers. *PLoS One* 2015;10(5):e0123369. DOI: 10.1371/journal.pone.0123369. PMID: 25961819.
- Береснева Е.В., Рыков С.В., Ходырев Д.С. и др. Профиль метилирования группы генов микроРНК при светлоклеточном почечноклеточном раке; связь с прогрессией рака. *Генетика* 2013;49(3):366–75. DOI: 10.1134/S1022795413030034. PMID: 23755536. [Beresneva E.V., Rykov S.V., Khodyrev D.S. et al. Methylation profile of group of miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma; involvement in cancer progression. *Genetika = Genetika* 2013;49(3): 366–75. (In Russ.)].
- Lee K.H., Lotterman C., Karikari C. et al. Epigenetic silencing of MicroRNA miR-107 regulates cyclin-dependent kinase 6 expression in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2009;9(3):293–301. DOI: 10.1159/000186051. PMID: 19407485.
- Yang C., Cai J., Wang Q. et al. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1. *Gynecol Oncol* 2012;124(2): 325–34. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.10.013. PMID: 22005523.
- Li H.P., Huang H.Y., Lai Y.R. et al. Silencing of miRNA-148a by hyper methylation activates the integrin-mediated signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2014;5(17):7610–24. DOI: 10.18632/oncotarget.2282. PMID: 25277193.
- Wang C., Hu J., Lu M. et al. A panel of five serum miRNAs as a potential diagnostic tool for early-stage renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2015;5:7610. DOI: 10.1038/srep07610. PMID: 25556603.
- Yadav S., Khandelwal M., Seth A. et al. Serum microRNA expression profiling: potential diagnostic implications of a panel of serum microRNAs for clear cell renal cell cancer. *Urology* 2017;104:64–9. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.013. PMID: 28336290.
- Wykoff C.C., Beasley N.J., Watson P.H. et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res* 2000;60:7075–83. PMID: 11156414.
- Meng Q., Xiang L., Fu J. et al. Transcriptome profiling reveals miR-9-3p as a novel tumor suppressor in gastric cancer. *Oncotarget* 2017;6(8/23):37321–31. DOI: 10.18632/oncotarget.16310. PMID: 28418879.
- Пронина И.В., Климов Е.А., Бурденный А.М. и др. Метилирование генов микроРНК miR-129-2, miR-9-1, изменение их экспрессии и активация генов потенциальных мишеней этих микроРНК при раке почки. *Молекулярная биология* 2017;51(1):73–84. DOI: 10.7868/S0026898416060161. [Pronina I.V., Klimov E.A., Burdenyy A.M. et al. Methylation of the genes for the microRNAs miR-129-2 and miR-9-1, changes in their expression, and activation of their potential target genes in clear cell renal cell carcinoma. *Moleculyarnaya Biologiya = Molecular Biology* 2017;51(1):61–71. (In Russ.)].
- Cao H., Liu Z., Wang R. et al. miR-148a suppresses human renal cell carcinoma malignancy by targeting AKT2. *Oncol Rep* 2017;37(1):147–54. DOI: 10.3892/or.2016.5257. PMID: 27878305.
- Varachev V., Loginov V., Pronina I. et al. Hypermethylated tumor suppressor microRNAs as novel markers of clear cell renal cell carcinoma. *FEBS Open Bio* 2018;8(1):304–5. DOI: 10.1002/2211-5463.12453.
- Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.027. PMID: 27157997.

Вклад авторов

Н.В. Апанович: написание статьи, получение данных для анализа, анализ результатов;
 В.И. Логинов: получение данных для анализа;
 П.В. Апанович: статистический анализ полученных данных;
 Д.А. Сергеев: сбор и анализ образцов для исследования;
 Т.П. Казубская, Б.Ш. Камолов: клинические характеристики образцов;
 Э.А. Брага, В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;
 А.В. Карпухин: разработка дизайна исследования, анализ результатов, научное редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

N.V. Apanovich: writing an article, obtaining data for analysis, analysis of results;
V.I. Loginov: data acquisition for analysis;
P.V. Apanovich: statistical analysis of the data;
D.A. Sergeev: collection and analysis of samples for research;
T.P. Kazubskaya, B.Sh. Kamolov: clinical characteristics of samples;
E.A. Braga, V.B. Matveev: review of publications on the topic of the article, data analysis;
A.V. Karpukhin: development of research design, analysis of results, scientific editing of manuscript text.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Апанович/N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0003-4539-5424>
В.И. Логинов/V.I. Loginov: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>
П.В. Апанович/P.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0001-8814-1331>
Д.А. Сергеев/D.A. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-6047-5484>
Т.П. Казубская/T.P. Kazubskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>
Б.Ш. Камолов/B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>
Э.А. Брага/E. A Braga: <http://orcid.org/0000-0001-5188-4094>
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.В. Карпукхин/A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

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: 19.10.2018. **Принята к публикации:** 03.12.2018.
Article received: 19.10.2018. **Accepted for publication:** 03.12.2018.

Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров

З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, Д.М. Ягудаев

Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Коломенский проезд, 4

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

Цель исследования – сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической радикальной нефрэктомии (РРН) и лапароскопической радикальной нефрэктомии (ЛРН) при опухолях больших размеров.

Материалы и методы. В работу включены данные обследования и лечения 108 пациентов с почечно-клеточным раком стадии T1–3a.

Результаты и заключение. Показан ряд преимуществ РРН перед ЛРН, которые были достигнуты за счет меньшей продолжительности операции, обусловленной быстрой обработкой почечной ножки, меньших объема кровопотери, расхода обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде, срока пребывания в стационаре и быстрого восстановления после операции. Частота интра- и послеоперационных осложнений РРН составила 19,2 и 17,3 %, ЛРН – 33,9 и 37,5 % соответственно. Осложнения со стороны органов брюшной полости при РРН нами не встречались. После ЛРН процент серьезных осложнений был достоверно выше, чем после РРН.

Ключевые слова: рак почки, лапароскопическая нефрэктомия, ретроперитонеоскопическая нефрэктомия, лимфаденэктомия, осложнение

Для цитирования: Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Ягудаев Д.М. Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров. Онкоурология 2018;14(4):22–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-22-28

Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy for large tumors

Z.A. Kadyrov, A.Yu. Odilov, D.M. Yagudaev

Department of Endoscopic Urology, Faculty of Professional Development for Health Care Employees, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 117198, Russia

The objective is to perform comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RRN) and laparoscopic radical nephrectomy (LRN) for large tumors.

Materials and methods. The study includes examination and treatment data for 108 patients with stage T1–3a renal cell carcinoma.

Results and conclusion. A number of advantages of RRN compared to LRN were demonstrated associated with shorter surgery duration with fast processing of the renal pedicle, lower blood loss, lower use of analgesics in the postoperative period, shorter duration of hospitalization, and quick recovery after the surgery. The rate of intra- and postoperative complications for RRN was 19.2 and 17.3 %, for LRN – 33.9 and 37.5 %, respectively. Complications associated with abdominal organs were absent for RRN. After LRN, the rate of serious complications was significantly higher than after RRN.

Key words: renal cancer, laparoscopic nephrectomy, retroperitoneoscopic nephrectomy, lymph node dissection, complication

For citation: Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu., Yagudaev D.M. Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy for large tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):22–8.

Введение

Все осложнения лапароскопической радикальной нефрэктомии (ЛРН) и ретроперитонеоскопической радикальной нефрэктомии (РРН)

разделяют на интраоперационные и послеоперационные.

По данным M. L. Ritchey и соавт., частота хирургических осложнений открытой нефрэктомии

на основании опыта лечения 1910 пациентов составляет 19,8 %, из них 6,9 % приходится на кишечную непроходимость, развивающуюся в различные сроки после операции, 5,8 % – на массивные интраоперационные кровотечения (в 1,4 % случаев отмечается повреждение магистральных сосудов), в 1 % случаев регистрировались повреждения различных внутренних органов, чаще всего толстой кишки. Летальность после нефрэктомии составляет 0,5 % [1]. Л.Ф. Ховари в 2011 г. провел анализ результатов хирургического традиционного лечения 198 больных раком почки, у 14 (7,1 %) из них выявил ранние послеоперационные осложнения: полиорганную недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения, нагноение послеоперационной раны, эвентрацию органов брюшной полости, лимфорею. Среди поздних осложнений зафиксированы послеоперационные свищи и грыжи, развитие хронической почечной недостаточности [2].

Полученные данные S.D. Simon и соавт., S.A. Eltohamy и соавт. указывают на 5,0–25,8 % осложнений лапароскопической нефрэктомии [3, 4]. Все их можно условно разделить на специфические, связанные с выполнением лапароскопии (введение троакаров, создание пневмоперитонеума), встречающиеся с частотой до 9,9 %, и неспецифические, связанные непосредственно с зоной оперативного интереса – до 4,4 % случаев [5]. Неспецифические осложнения – ранения нижней полой вены (НПВ), аорты и других крупных сосудов (почечные, надпочечниковые, добавочные), которые встречаются до 2,9 % случаев [6, 7], а также внутренние грыжи (при доступе через брыжейку толстой кишки), приводящие к развитию обструктивной кишечной непроходимости. По данным M.J. Schwartz и соавт., при лапароскопической нефрэктомии повреждения кишечника отмечаются не менее чем в 0,8 % случаев, ранения селезенки – в 1,4 % [8].

Частота возникновения порт-ассоциированных грыж, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 3,1 % и зависит прежде всего от размера троакара [9].

Ж. Клар и соавт. проанализировали осложнения и их факторы риска при 1000 ретроперитонеоскопических операциях на верхних мочевыводящих путях (476 – нефрэктомии, 201 – адреналэктомии, 103 – резекции почки, 91 – пиелопластика, 70 – нефроуретерэктомии, 59 – другие операции (киста почек, дивертикулэктомия и т. д.)). Конверсия проведена у 49 пациентов. Повторное вмешательство выполнено у 41 пациента. Колостомы установили 2 больным с травмами кишечника, и 2 пациента умерли (1 из-за септического шока и 1 из-за кровотечения). В послеоперационном периоде зарегистрировали 145 осложнений (91 хирургическое и 75 медицинских). Выявили, что резекция почки и пиелопластика больше подвержены риску развития осложнений, чем

нефрэктомия. Также значительным фактором риска осложнений был III класс по шкале ASA (Американское общество анестезиологов). Чем больше индекс массы тела, тем выше был риск конверсии. Значительных различий в коэффициентах пересчета или осложнениях не наблюдалось между первыми 500 и последними 500 пациентами. Авторы пришли к заключению о том, что операции на верхних мочевыводящих путях и надпочечниках могут быть выполнены ретроперитонеоскопически и это безопасно и воспроизводимо, выбор техники должен быть ориентирован на шкалу ASA и индекс массы тела пациентов [10].

М. McAllister и соавт. зафиксировали 2 случая повреждения НПВ во время РРН. В обоих случаях полая вена была ошибочно принята за почечную. Травма опознана сразу в обоих случаях, и вена была прошита открытой операцией [11].

Анализ интра- и послеоперационных осложнений после нефрэктомии у 202 больных показал значительно меньшую частоту осложнений. После 103 ретроперитонеоскопических операций осложнения возникли у 18 (17,5 %) пациентов, после 99 лапароскопических операций – у 31 (36,4 %) пациента. После ЛРН парез кишечника зафиксирован у 3 пациентов, повреждение селезенки – у 4, повреждение почечных сосудов – у 2. Указанные осложнения при РРН не зарегистрированы [12].

Материалы и методы

В исследование включены данные обследования и лечения 108 пациентов (52 мужчин и 56 женщин) с почечно-клеточным раком стадии T1–3a. Размер новообразований варьировал от 6 до 14 см (средний размер $9,20 \pm 2,16$ см). Период наблюдения с 2008 по 2017 г. Диагностику и лечение пациентов проводили на 3 клинических базах кафедры эндоскопической урологии ФПКМР МИ РУДН.

В 1-ю группу вошли 52 больных (средний возраст $61,3 \pm 6,17$ года), которым выполнена РРН, во 2-ю – 56 пациентов (средний возраст $62,9 \pm 7,13$ года), которым проведена ЛРН. Возраст больных варьировал от 42 до 85 лет. Опухоли размером 6–8 см диагностировали у 48 пациентов, 8,1–10,0 см – у 44 больных, 10 см и более – у 16. Правосторонняя локализация зафиксирована у 58 больных, левосторонняя – у 50. Лимфаденопатия размером от 1 до 3 см отмечена у 14 (26,9 %) пациентов 1-й группы и у 16 (28,6 %) пациентов 2-й. Оценка состояния больных по шкале ASA показала, что в 1-й группе I класс выявлен у 30 пациентов, II класс – у 16 и III класс – у 6; во 2-й группе – у 32, 19 и 5 пациентов соответственно.

На сегодняшний день в литературе описано множество различных осложнений после видеоэндоскопических методов удаления почки, особенно на этапе внедрения метода. После ретроперитонеоскопического

удаления почки осложнения фиксируются значительно реже. Как правило, при наличии опыта и навыков проведения этих операций осложнения встречаются редко. Некоторые результаты операций и осложнения, возникшие при выполнении видеоэндоскопических методов нефрэктомии при злокачественных заболеваниях почек, представлены в табл. 1.

Интраоперационные осложнения могут быть связаны как с проведением анестезиологического пособия, так и с хирургическим вмешательством.

Осложнений, связанных с интубацией и проведением анестезии в условиях пневмо- и ретропневмоперитонеума, не отмечали. Назогастральный зонд установили 56 (56,43 %) больным. Зонд был удален в течение суток после операции.

Осложнений, связанных с введением троакаров при РРН, не наблюдалось. При ЛРН при введении троакаров в 2 случаях отмечено кровотечение из сосудов передней брюшной стенки, которое остановлено электрокоагуляцией.

Таблица 1. Интраоперационные осложнения в зависимости от доступа, n (%)

Table 1. Intraoperative complications depending on access, n (%)

Параметр Parameter	РРН (n = 52) RRN (n = 52)	ЛРН (n = 56) LRN (n = 56)
Количество осложнений Number of complications	10 (19,2)	19 (33,9)
Сторона поражения: Affected side:		
правая right	6 (11,5)	10 (17,9)
левая left	4 (7,7)	9 (16,1)
Кровотечение из паранефральных сосудов и сосудов почки Bleeding from the paranephric and nephric vessel	4 (7,7)	6 (10,7)
Ранения сосудов надпочечника Injury of adrenal gland vessels	0	1 (1,5)
Травма селезенки Spleen injury	0	3 (4,5)
Повреждение печени Liver injury	–	2 (3,0)
Травма сосудов передней брюшной стенки Injury of the vessels of the anterior abdominal wall	0	2 (3,0)
Повреждение нижней полой вены Injury of the inferior vena cava	2 (3,8)	1 (1,5)
Повреждение плевры Pleura injury	1 (1,9)	1 (1,5)
Частота конверсии в открытое вмешательство Rate of conversion to open intervention	1 (1,9)	2 (3,0)
Подкожная эмфизема Subcutaneous emphysema	1 (1,9)	–
Частота конверсии к ручно-ассистированной операции Rate of conversion to hand-assisted surgery	0	1 (1,5)
Частота перехода в лапароскопический доступ Rate of conversion to laparoscopic access	1 (1,9)	–
Всего Total	10 (19,2)	19 (37,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2: РРН – ретроперитонеоскопическая радикальная нефрэктомия; ЛРН – лапароскопическая радикальная нефрэктомия.

Note. Here and in the table 2: RRN – retroperitoneoscopic radical nephrectomy; LRN – laparoscopic radical nephrectomy.

Кровотечение при РРН возникло у 4 (7,7 %) пациентов, при ЛРН – у 6 (10,7 %).

При проведении РРН у 2 (2,8 %) больных из сосудов паранефральной клетчатки и почечной ножки возникло кровотечение, которое было остановлено эндоскопически. У 1 (1,9 %) пациента при выполнении операции справа выявлено пристеночное повреждение НПВ, которое потребовало ушивания. Кровотечение при повреждении полой вены было небольшое (около 200 мл), так как при ретроперитонеоскопическом доступе почечная ножка находится в постоянной тракции, повреждение сразу было выявлено, дефект закрыт зажимом и в последующем ушит. У 1 (1,9 %) пациента после мобилизации почки отмечено интенсивное кровотечение из вен паранефрия, и ввиду плохой видимости и безуспешных попыток его остановки эндоскопически выполнен мини-доступ; после удаления почки кровотечение прекратилось. В 1 (1,9 %) случае при РРН повреждение полой вены (дефект около 5 мм) сопровождалось минимальной кровопотерей (около 80 мл).

При проведении ЛРН кровотечение возникло у 6 (10,7 %) пациентов. В 1 (1,5 %) случае при работе на сосудах почки была повреждена добавочная ветвь почечной вены, кровотечение было остановлено эндоскопически, однако потребовало установки дополнительного порта. В 1 (1,5 %) случае после пересечения сосудистой ножки, на этапе мобилизации верхнего полюса почки, возникло интенсивное кровотечение, потребовавшее переход к открытому вмешательству. В 1 (1,5 %) случае после удаления макропрепарата и ревизии ложа удаленной почки выявлено кровотечение из центральной надпочечниковой вены, которое было остановлено эндоскопически. У 1 (1,5 %) пациента при работе на сосудистой ножке была травмирована НПВ, что потребовало конверсии (кровопотеря 800 мл). У 1 (1,5 %) пациента в ходе лимфодиссекции повреждена НПВ из-за интимного сращения тканей, что потребовало ушивания данного участка вены эндоскопически (кровопотеря 800 мл). В 1 (1,5 %) случае после пересечения сосудистой почки аппаратом EndoGia отмечено интенсивное кровотечение из почечной вены, потребовавшее переход к мануально-ассистированной операции; также после остановки кровотечения был выявлен участок десерозации селезенки (с учетом минимальной кровоточивости данной зоны в целях остановки кровотечения была использована гемостатическая губка).

Вскрытие плевры отмечено у 1 (1,9 %) пациента при РРН и у 1 (1,5 %) при ЛРН во время мобилизации верхнего сегмента правой почки. Дефект был ушит эндоскопически и грудная полость дренирована.

При выполнении ЛРН у 3 (4,5 %) пациентов зафиксировано повреждение селезенки и у 2 (3,0 %) – печени. У 1 (1,5 %) больного выполнена спленэктомия,

у остальных кровотечение остановлено гемостатической губкой Тахокомб.

Травма сосудов передней брюшной стенки выявлена у 2 (3,0 %) больных при выполнении ЛРН. Кровотечение остановлено электрокоагуляцией и клипированием сосудов.

В послеоперационном периоде РРН у 1 больного в 1-е сутки по дренажу отмечалось выделение крови (около 400 мл), что потребовало ревизии раны через hand-port и удаления кровоточащего надпочечника.

У 1 (2,7 %) пациента в 1-е сутки после ЛРН диагностирована объемная гематома ложа удаленной почки; интраоперационного дренирования ложа удаленной почки не проводилось. С учетом объема гематомы выполнена диагностическая лапароскопия, в ходе которой данных о продолжающемся кровотечении не получено; проведены санация и дренирование брюшной полости. У 1 (2,7 %) пациента в 1-е сутки после операции диагностировано внутрибрюшное кровотечение; выполнены лапаротомия, ревизия органов брюшной полости. Источником кровотечения явилась клипированная почечная артерия; проведена ее перевязка.

Парез кишечника после РРН развился у 1 (1,9 %) больного, после ЛРН – у 10 (18,8 %). Паранефральная гематома была причиной пареза кишечника после РРН и в 2 (3,0 %) случаях после ЛРН. В остальных случаях при лапароскопическом доступе парез кишечника был обусловлен самим вмешательством и изменениями в околокишечной области, а также интимным сращением брюшины и ее вскрытием во время манипуляции, операционной травмой и гиподинамией. Парез кишечника проявлялся вздутием и болью в животе, отсутствием или частичным отхождением газов. Во всех случаях диагноз установили на основании клинических данных, осмотра, пальпации и данных ультразвукового исследования. При ультразвуковом исследовании, кроме пневматоза кишечника, осмотрели забрюшинное пространство в целях исключения паранефральной гематомы, что могло явиться причиной пареза кишечника. После стандартной стимуляции кишечника (прозерин), очистительной клизмы или вставления газоотводной трубки в прямую кишку эти явления были купированы.

У 1 (2,7 %) пациента на 4-е сутки после ЛРН выявлена эвентрация петель кишечника в области послеоперационной раны, потребовавшая выполнения экстренной лапаротомии, ревизии органов брюшной полости (зон ишемии/некроза стенки кишки не обнаружено).

Нагноения раны и серомы зафиксированы у 4 (7,7 %) пациентов после РРН и у 6 (10,7 %) после ЛРН.

В 1 (1,9 %) случае спустя сутки после РРН диагностирована тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии, потребовавшая проведения терапии антикоагулянтами.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения при различных методах нефрэктомии по классификации Clavien–Dindo, n (%)

Table 2. Postoperative complications for different methods of nephrectomy per the Clavien–Dindo classification, n (%)

Параметр Parameter	РРН (n = 52) RRN (n = 52)	ЛРН (n = 56) LRN (n = 56)
Количество осложнений Number of complications	9 (17,3)	21 (37,5)
Сторона поражения: Affected side:		
правая right	4 (7,7)	9 (16,1)
левая left	5 (9,6)	12 (21,4)
Частота осложнений: Complication rate:		
I степени grade I	7 (13,5)	15 (26,8)
II степени grade II	1 (1,9)	–
III степени, в том числе: grade III including:	1 (1,9)	4 (7,3)
IIIa	–	–
IIIb	1 (1,9)	4 (7,3)
IV степени grade IV	–	2 (3,6)
V степени grade V	–	–

У 1 (1,5 %) пациента на 8-е сутки после ЛРН выявлена перфорация нисходящей ободочной кишки с формированием ретроколярного калового абсцесса, в связи с чем были выполнены обструктивная левосторонняя гемиколэктомия, санация, дренирование брюшной полости.

У 1 (1,5 %) пациента после ЛРН обнаружена подкожная гематома в области послеоперационной раны, потребовавшая санации.

В 1 (1,5 %) случае после ЛРН выявлена нагноившаяся гематома ложа удаленной почки, потребовавшая чрескожного дренирования.

В послеоперационном периоде летальных исходов не зафиксировано. Послеоперационные осложнения возникли у 9 (17,3 %) пациентов после РРН и у 21 (37,5 %) после ЛРН. При оценке послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien–Dindo в зависимости от доступа отмечено, что осложнения I степени (парез кишечника, серомы, нагноение послеоперационной раны) после РРН и ЛРН встречались у 7 (13,5 %) и 15 (26,8 %) пациентов соответственно. Осложнения II степени (воспалительные осложнения с лейкоцитозом и гипертермией) выявлены после РРН у 1 (1,9 %) больного, после ЛРН подобные осложнения не обнаружены. Осложнения III степени (послеоперационное кровотечение, паранефральная гематома, лимфоцеле) встречались у 1 (1,9 %) и 4 (7,3 %) больных после РРН и ЛРН

соответственно. Осложнения IV степени (пребывание в палате интенсивной терапии) наблюдались у 2 (3,6 %) пациентов после ЛРН (табл. 2).

Анализ осложнений свидетельствует о том, что при выполнении видеоэндоскопических операций серьезные осложнения, требующие повторного вмешательства и пребывания в палате интенсивной терапии, чаще наблюдались после ЛРН, что связано с особенностями выполнения операции в брюшной полости. Многие осложнения в основном были ликвидированы консервативно и не требовали повторного вмешательства. Следует отметить, что в большинстве случаев осложнения наблюдались на этапе освоения метода. При точном определении показаний и противопоказаний к проведению вмешательства, полноценного предоперационного ведения пациента, а также при строгом соблюдении соответствующих мер профилактики и правильной технике выполнения операции можно избежать многих осложнений при этом эффективном методе лечения.

Обсуждение

Несмотря на широкое применение видеоэндоскопических методов для удаления почки при злокачественных заболеваниях, некоторые вопросы, показания и противопоказания, техника выполнения лапароскопических и ретроперитонеоскопических операций остаются дискуссионными [13–15]. Во многих

клиниках видеоэндоскопические операции выполняют традиционно лапароскопическим трансабдоминальным доступом. По мнению некоторых авторов, лапароскопический доступ дает лучший обзор и частота послеоперационных осложнений и результаты хирургических вмешательств сопоставимы с таковыми после традиционного метода [15].

Однако некоторые урологи из-за возможного развития осложнений со стороны органов брюшной полости предпочитают забрюшинный доступ [16]. Очевидно, что при наличии в анамнезе операций на органах брюшной полости и спаечной болезни лапароскопический доступ нецелесообразен или, наоборот, при неоднократных операциях на органах забрюшинного пространства ретроперитонеоскопический метод нежелателен [17, 18]. Кроме того, результаты работ некоторых авторов указывают на отсутствие или минимальное количество осложнений органов брюшной полости при ретроперитонеоскопических операциях, что значительно повышает ценность данного метода удаления почки по сравнению с лапароскопическим, при котором высок риск повреждения органов брюшной полости [17]. Таким образом, становятся актуальными обоснование и оценка эффективности различных методов нефрэктомии при больших опухолях почки, что послужило причиной проведения настоящей работы.

X. Zhu и соавт. провели анализ РРН ($n = 84$) и открытой радикальной нефрэктомии ($n = 68$) у 152 пациентов с опухолями почек. Выявлены короткие сроки пребывания больных в стационаре, меньшие объем кровопотери и расход медикаментов, более быстрое восстановление после РРН, чем после традиционных операций. Кроме того, частота интра- и послеоперационных осложнений после РРН и открытой радикальной нефрэктомии составила 6,0 и 16,1 %, 5-летняя выживаемость — 86 и 82 % соответственно [18].

Особый интерес вызывают метаанализ и критический обзор литературы (PubMed, Embase, Cochrane Library), проведенные X. Fan и соавт. относительно оценки эффективности и безопасности РРН и ЛРН при почечно-клеточной карциноме. Авторы зафиксировали, что при РРН время доступа и мобилизации почечной ножки (средневзвешенная разница 68,65 мин; 95 % доверительный интервал (ДИ) 40,80–96,50; $p < 0,001$), а также процент осложнений были меньше (отношения шансов 2,12; 95 % ДИ 1,30–3,47; $p = 0,003$), чем при ЛРН. Кроме того, при РРН отмечены меньшие продолжительность операции (средневзвешенная разница 48,85 мин; 95 % ДИ 0,39–1,63; $p < 0,001$) и сроки пребывания в стационаре (средневзвешенная разница 1,01 день; 95 % ДИ 29,33–68,37; $p < 0,001$), чем при ЛРН. В заключение авторы рекомендуют РРН при расположении опухоли по задней поверхности почек, спаечной болезни, а также с учетом желаний хирурга и больного [19].

Заключение

В наших наблюдениях проведен анализ видеоэндоскопической нефрэктомии, выполненной при опухолях почек больших размеров. Полученные нами данные показали ряд преимуществ РРН перед ЛРН, которые достигнуты за счет меньшей продолжительности операции из-за более быстрой обработки почечной ножки и мобилизации почки, меньших объема кровопотери, расхода обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде, срока пребывания в стационаре и быстрого восстановления после операции. Кроме того, частота интра- и послеоперационных осложнений РРН составила 19,2 и 17,3 %, ЛРН — 33,9 и 37,5 % соответственно. Нужно отметить, что осложнения со стороны органов брюшной полости при РРН нами не встречались. Кроме того, после ЛРН процент серьезных осложнений достоверно выше, чем после РРН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchey M.L., Kelalis P.P., Breslow N. et al. Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(6):507–14. PMID: 1333095.
- Ховари Л.Ф. Непосредственные результаты хирургического лечения больных почечно-клеточном раком. *Фундаментальные исследования* 2011;(11):269–371. [Khovari L.F. Immediate results of surgical treatment of patients with renal-cell cancer. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2011;(11):269–371. (In Russ.)].
- Simon S.D., Castle E.P., Ferrigni R.G. et al. Complications of laparoscopic nephrectomy: the Mayo clinic experience. *J Urol* 2004;171(4):1447–50. DOI: 10.1097/01.ju.0000117942.61971.41. PMID: 15017195.
- El-Tohamy S.A., Shello H.M. Retroperitoneal versus transperitoneal laparoscopy for simple nephrectomy. *Egypt J Anaesth* 2013;29:109–16.
- Matsuda T., Uchida J., Muguruma K. et al. Complications in urological laparoscopic surgery. *Hinyokika Kyo* 1993;39(4):337–43. PMID: 850333.
- Fahlenkamp D., Rassweiler J., Fornara P. et al. Complication of laparoscopic procedures in urology: experience with 2,407 procedures at 4 German centers. *J Urol* 1999;162(3):765–70. PMID: 10458362.
- Eskicorapci S.Y., Teber D., Schulze M. et al. Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma. *Scientific World Journal* 2007;9(7):825–36. DOI: 10.1100/tsw.2007.153. PMID: 17619767.
- Schwartz M.J., Faiena I., Cinman N. et al. Laparoscopic bowel injury in retroperitoneal surgery: current incidence and outcomes. *J Urol* 2010;184(2):589–94. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.133. PMID: 20639022.
- Yamamoto M., Minikel L., Zaritsky E. Laparoscopic 5-mm trocar site herniation and literature review. *JSLs* 2011;15(1):122–6. DOI: 10.4293/108680811X13022985131697. PMID: 21902958.

10. Klap J. 1000 retroperitoneoscopic procedures of the upper urinary tract: Analysis of complications. *Eur Urol Suppl* 2017;16(3):456–9.
11. McAllister M., Bhayani S.B., Ong A. et al. Vena caval transection during retroperitoneoscopic nephrectomy: report of the complication and review of the literature. *J Urol* 2004;172(1):183–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000132143.33340.51. PMID: 15201767.
12. Selçuk E., Öner Ş., Tzevat T., Tayfun O. et al. Retroperitoneoscopic nephrectomy has better perioperative outcomes than transperitoneal laparoscopic nephrectomy in obese patients. *Turkish J Urol* 2012;38(2):80–7. DOI: 10.5152/tud.2012.019.
13. Ромашенко Н.Н. Лапароскопическая нефрэктомия в лечении больных раком почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 102 с. [Romaschenko N.N. Laparoscopic nephrectomy in treatment of patients with renal cancer. Autor's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2007. 102 p. (In Russ.)].
14. Ha U.S., Hwang T.K., Kim Y.J. et al. Comparison of oncological outcomes of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for the management of clear-cell renal cell carcinoma: a multi-institutional study. *BJU Int* 2011;107(9):1467–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09636.x. PMID: 20825400.
15. Pierorazio P.M., Hyams E.S., Lin B.M. et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal masses: critical assessment of perioperative and oncologic outcomes of stage T2a and T2b tumors. *Urology* 2012;79(3):570–5. DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.065. PMID: 22386399.
16. Кадыров З.А. Лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции в урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 488 с. [Kadyrov Z.A. Laparoscopic and retroperitoneoscopic surgeries in urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 488 p. (In Russ.)].
17. Кадыров З.А. Лапароскопические ретроперитонеальные операции в урологии. М.: БИНОМ, 2012. 183 с. [Kadyrov Z.A. Laparoscopic retroperitoneal surgeries in urology. Moscow: BINOM, 2012. 183 p. (In Russ.)].
18. Zhu X., Yang X., Hu X., Zhang X. Retroperitoneoscopic versus open surgical radical nephrectomy for 152 Chinese patients with large renal cell carcinoma in clinical stage cT2 or cT3a: a long-term retrospective comparison. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):805–10. DOI: 10.4103/0973-1482.186693. PMID: 27461655.
19. Fan X., Xu K., Lin T., et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2013;111(4):611–21. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11598.x. PMID: 23106964.

Вклад авторов

З.А. Кадыров: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 А.Ю. Одилов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Д.М. Ягудаев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

Z.A. Kadyrov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing;
 A.Yu. Odilov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 D.M. Yagudaev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.А. Кадыров/Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>
 А.Ю. Одилов/A.Yu. Odilov: <https://orcid.org/0000-0002-8432-6512>
 Д.М. Ягудаев/D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

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.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-29.

Рецензия на статью «Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров»

Review of the article “Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy for large tumors”

Статья представляет особую ценность хотя бы потому, что ее первый автор Зиератшо Абдуллоевич Кадиров является одним из пионеров ретроперитонеоскопического доступа в отечественной урологии. Работа содержит не очень большой, но емкий обзор литературы, вполне достаточный для освещения проблемы с учетом не слишком широкого распространения ретроперитонеального доступа в Европе.

Кроме того, материалы исследования собраны за последнее десятилетие, т.е. в период, когда, с моей точки зрения, наблюдается новый подъем в использовании метода и происходит расширение его возможностей. Представленная работа подтверждает данные некоторых других исследований [1, 2], продемонстрировавших не только постепенное увеличение размеров опухолей, которые возможно удалить ретроперитонеоскопически, но и расширение стадий заболевания. В частности, показана возможность даже удаления опухолевого тромба при почечно-клеточном раке Т3b [3, 4].

Проведенный авторами сравнительный анализ осложнений при трансперитонеальных и ретроперитонеальных лапароскопических операциях убедительно продемонстрировал преимущества последних по целому ряду показателей. При этом в работе представлен достаточно большой перечень как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Эти данные вполне согласуются с некоторыми другими, в том числе нашими собственными наблюдения-

ми, включающими около 300 лапароскопических нефрэктомий.

В статье справедливо указывается на существенное уменьшение риска грыжеобразования и эвентрации при ретроперитонеоскопических операциях, однако авторы не приводят в материалах доступа, используемого ими для экстракции препарата. В то же время он может оказывать большое влияние на частоту развития осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, особенно при извлечении препарата больших размеров.

К недостаткам работы можно отнести лишь то, что авторы сосредоточились в основном на изучении хирургических осложнений, не уделив достаточного внимания общесоматическим проблемам. При этом порой они могут оказать решающее влияние на выбор доступа при лапароскопических операциях, так как ретроперитонеальный доступ не подразумевает системного повышения внутрибрюшинного давления и практически не сопровождается ограничением экскурсии диафрагмы и гемодинамическими нарушениями. Будем надеяться на более детальное обсуждение этого аспекта в последующих публикациях.

В любом случае работа представляет интерес как для начинающих урологов и онкологов, так и для опытных специалистов, использующих ретроперитонеальный доступ при лапароскопических операциях на почке.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ren T., Liu Y., Zhao X. et al. Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma. PLoS One 2014;9(3):e91978. DOI: 10.1371/journal.pone.0091978. PMID: 24658032.
2. Taue R., Izaki H., Koizumi T. et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: a comparative study. Int J Urol 2009;16(3):263–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02219.x. PMID: 19087210.
3. Disanto V., Pansadoro V., Portoghese F. et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena caval thrombus. Eur Urol 2005;47(3):352–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.010. PMID: 15716200.
4. Wang W., Wang L., Xu J. et al. Pure retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for right renal masses with renal vein and inferior vena cava thrombus. J Endourol 2014;28(7):819–24. DOI: 10.1089/end.2014.0066. PMID: 24635408.

Безопасность перевязки левой почечной вены во время циркулярной резекции нижней полой вены у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Волкова, В.А. Черняев, А.К. Бегалиев, А.В. Климов, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – изучить безопасность перевязки левой почечной вены (ЛПВ) во время циркулярной резекции нижней полой вены (НПВ) у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом.

Материалы и методы. В исследование отобраны медицинские данные 63 больных раком почки с опухолевой венозной инвазией, перенесших нефрэктомия, тромбэктомия, резекцию НПВ с перевязкой ЛПВ (29 (46,0 %)) или с сохранением венозного оттока по почечной вене остающейся почки (34 (54,0 %)). Медиана возраста $56,0 \pm 8,8$ года (32–72 года), соотношение мужчин и женщин – 1:1,9. Группы пациентов, подвергнутых резекции НПВ с перевязкой контралатеральной почечной вены и без нее, были сопоставимы по полу, возрасту, медиане скорости клубочковой фильтрации (СКФ), распределению по стадиям хронической болезни почек (ХБП), объему кровопотери и операционному времени ($p > 0,05$ для всех). Медиана наблюдения составила 32,8 мес (1–226 мес).

Результаты. В отдаленном послеоперационном периоде не выявлено достоверных изменений медианы СКФ у больных с перевязанной ЛПВ (65,7 и 71,2 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p > 0,05$) и сохраненным венозным оттоком от второй почки (60,6 и 68,4 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p > 0,5$). По сравнению с пациентами с нормальным контралатеральным почечным венозным оттоком у больных после перевязки ЛПВ реже развивалось снижение СКФ (34,5 и 44,1 % соответственно; $p > 0,05$), но чаще регистрировалось увеличение стадии ХБП (27,6 и 5,9 % соответственно; $p = 0,022$) за счет развития ХБП I–II стадий у пациентов с исходной ХБП 0–I стадий. Ни одного нового случая развития ХБП III стадии после перевязки ЛПВ не зарегистрировано.

Заключение. Перевязка ЛПВ во время циркулярной резекции НПВ у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом не приводит к клинически значимому снижению почечной функции при длительных сроках наблюдения.

Ключевые слова: рак почки, опухолевой венозный тромбоз, нефрэктомия, тромбэктомия, перевязка почечной вены, циркулярная резекция нижней полой вены, хроническая болезнь почек, почечная функция

Для цитирования: Волкова М.И., Черняев В.А., Бегалиев А.К. и др. Безопасность перевязки левой почечной вены во время циркулярной резекции нижней полой вены у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом. Онкоурология 2018;14(4):30–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-30-36

Safety of left renal vein ligation during circular resection of the inferior vena cava in right-side kidney carcinoma with tumor venous thrombosis

M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, A.K. Begaliev, A.V. Klimov, V.B. Matveev

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

Objective: to assess safety of left renal vein (LRV) ligation during circular resection of the inferior vena cava in right-side kidney carcinoma with tumor venous thrombosis.

Materials and methods. We selected medical data of 63 renal cell carcinoma patients with tumor venous invasion undergone nephrectomy, thrombectomy, IVC resection with LRV ligation (Group 1; $n = 29$ (46.0 %)) or preservation of venous outflow from the contralateral kidney (Group 2; $n = 34$ (54.0 %)). Median age of study participants was 56.0 ± 8.8 years (range: 32–72 years); a male to female ratio was 1:1.9. Such parameters as age, gender, median glomerular filtration rate (GFR), stages of chronic kidney disease (CKD), blood loss, and duration of surgery were comparable across the two groups ($p > 0.05$ for all parameters). Median follow-up was 32.8 months (range: 1–226 months).

Results. We observed no significant changes in median GFR in the late postoperative period compared to baseline among patients with ligated LRV (65.7 vs 71.2 mL/min/1.73 m²; $p > 0.05$) and patients with preserved venous outflow from the contralateral kidney (60.6 vs 68.4 mL/min/1.73 m²; $p > 0.5$). Patients that underwent LRV ligation were less likely to have reduced GFR compared to those with normal contralateral renal venous outflow (34.5 % vs 44.1 %; $p > 0.05$). However, participants with ligated LRV had CKD upstaging (from stage 0–I to stage I–II) more frequently than participants with preserved venous outflow (27.6 % vs 5.9 %; $p = 0.022$). None of the patients developed stage III CKD after LRV ligation.

Conclusion. LRV ligation during circular resection of the IVC in right-side renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis does not lead to a clinically significant decrease in long-term deterioration of renal function.

Key words: kidney cancer, venous tumoral thrombosis, nephrectomy, thrombectomy, renal vein ligation, circumferential resection of the inferior vena cava, chronic kidney disease, renal function

For citation: Volkova M.I., Chernyaev V.A., Begaliev A.K. et al. Safety of left renal vein ligation during circumferential resection of the inferior vena cava in patients with cancer of the right kidney and venous tumoral thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):30–6.

Введение

Единственным эффективным методом лечения больных раком почки с опухолевой венозной инвазией является хирургический. Вростание опухоли в стенку нижней полой вены (НПВ) на значительном протяжении служит показанием к выполнению нефрэктомии, тромбэктомии с резекцией сосудистой стенки. При массивных тромбах, циркулярно прорастающих НПВ, радикальное удаление опухоли требует сегментарной резекции НПВ, чаще всего в периренальном отделе. Частным вопросом реконструкции венозного русла после резекционного этапа у пациентов, подвергнутых циркулярной резекции периренального сегмента НПВ, является восстановление венозного оттока от контралатеральной почки. Наиболее очевидный путь решения данной проблемы – использование сосудистого протеза, соединяющего культю пересеченной почечной вены (ПВ) остающейся почки с краниальной культей резецированной НПВ. Тем не менее наличие коллатеральных вен, впадающих в левую ПВ (ЛПВ), является анатомической предпосылкой для отказа от протезирования и дает основание рассчитывать на сохранение венозного оттока от левой почки даже при перевязке ПВ. Относительная безопасность перевязки ЛПВ косвенно подтверждается результатами хирургического лечения заболеваний абдоминального отдела аорты [1], а также единичными наблюдениями за больными с опухолями забрюшинного пространства, подвергнутыми удалению опухоли с периренальным отделом НПВ [2].

Наше исследование направлено на изучение безопасности перевязки ЛПВ у больных раком почки с опухолевой венозной инвазией, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии и резекции НПВ с перевязкой ЛПВ.

Материалы и методы

В исследование отобраны медицинские данные 63 больных раком почки с опухолевой венозной инвазией, перенесших нефрэктомию, тромбэктомию, резекцию НПВ с перевязкой ЛПВ (основная группа; 29 (46,0 %) из 63) или с сохранением венозного оттока по ПВ остающейся почки (группа контроля; 34 (54,0 %) из 63).

Медиана возраста пациентов составила $56,0 \pm 8,8$ года (32–72 года), соотношение мужчин

и женщин – 1:1,9. Опухоль правой почки имела место у 53 (67,9 %), левой – у 8 (10,3 %), двустороннее поражение – у 2 (2,6 %) больных. Опухолевая венозная инвазия диагностирована во всех случаях и реализовалась в виде тромбоза ПВ и НПВ II уровня (подпеченочный сегмент НПВ) у 11 (14,1 %), III уровня (внутрипеченочный сегмент НПВ) – у 30 (38,5 %), IV уровня (тромб выше диафрагмы) – у 22 (28,2 %) пациентов; в 13 (16,7 %) наблюдениях тромб распространялся в правое предсердие. У всех больных опухолевые массы полностью обтурировали просвет НПВ и прорастали в ее стенку. У 29 (46,0 %) пациентов с поражением правой почки имела место опухолевая обструкция устья, сужение и неопухольный тромбоз дистального отдела ЛПВ. Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы верифицированы в 22 (30,2 %), отдаленные метастазы выявлены в 19 (30,2 %) случаях.

Медиана исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у всех пациентов составила $60,0 \pm 19,4$ мл/мин/1,73 м² (26–113 мл/мин/1,73 м²) и соответствовала хронической болезни почек (ХБП) I стадии (>90 мл/мин/1,73 м²) у 6 (9,5 %), II стадии (60–90 мл/мин/1,73 м²) – у 29 (46,0 %), III стадии (30–59 мл/мин/1,73 м²) – у 27 (42,9 %) и IV стадии (15–29 мл/мин/1,73 м²) – у 1 (1,6 %) больного.

Всем больным выполнена нефрэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия, тромбэктомия, резекция НПВ. В 56 (88,9 %) случаях для радикального удаления опухоли проходимость НПВ была прервана за счет циркулярной резекции пораженного сегмента (45 (71,4 %)) или перевязки инфраренального отдела с резидуальным геморрагическим тромбом (11 (17,5 %)) без последующей реконструкции. Отток венозной крови от нижней половины тела у этих пациентов сохранялся за счет венозных коллатералей, развившихся в процессе прогрессирования обструктивного тромбоза НПВ. Семи (11,1 %) больным с сохранением резидуального кровотока по тромбированной НПВ или с пересеченными в процессе мобилизации опухоли коллатеральными произведено протезирование резецированного сегмента НПВ.

У 29 (46,0 %) пациентов, подвергнутых нефрэктомии справа, с развитыми венозными коллатеральными, впадающими в ЛПВ с тромбированным устьем (гонадная, надпочечниковая, поясничная), удален периренальный сегмент НПВ с иссечением устьев обеих ПВ,

вовлеченных в опухолевый процесс, без восстановления оттока венозной крови из ЛПВ в НПВ. У 34 (54,0 %) больных удалось сохранить венозный отток из контралатеральной почки в краниальную культю НПВ.

Медиана операционного времени составила 235,0 ± 68,6 мин (160–580 мин), медиана объема кровопотери – 6750 мл (1200–16 500 мл).

Группы пациентов, подвергнутых резекции НПВ с перевязкой контралатеральной ПВ и без нее, были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$ для всех). Закономерно, перевязка ЛПВ выполнялась только больным с правосторонним поражением ($p = 0,020$). У пациентов, которым потребовалась перевязка ЛПВ, чаще регистрировался протяженный опухолевый венозный тромбоз ($p = 0,047$); частота регионарных и отдаленных метастазов в группах была одинакова ($p > 0,05$). Медиана СКФ и исходное распределение пациентов по стадиям ХБП не различались у больных, которым перевязывали и не перевязывали контралатеральную ПВ ($p > 0,05$ для всех). Объем операционной кровопотери и длительность операции в группах не имели существенных различий ($p > 0,05$ для всех) (табл. 1).

Медиана наблюдения за всеми больными составила 32,8 мес (1–226 мес) и достоверно не различалась между группами пациентов с перевязанной и неперевязанной контралатеральной ПВ ($p = 0,568$).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. ХБП классифицировали по стадиям KDIGO (2013) [3]. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 19.0 для Windows.

Результаты

В позднем послеоперационном периоде, при медиане наблюдения 32,8 мес после нефрэктомии, тромбэктомии, резекции НПВ, достоверных изменений медианы СКФ у больных с перевязанной ЛПВ и сохраненным венозным оттоком от второй почки не произошло. Медиана послеоперационной СКФ в группах составила 71,2 и 68,4 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,250$). Медиана разницы дооперационного и послеоперационного показателей СКФ у пациентов после перевязки или сохранения второй ПВ также не различалась и была равна +5,6 и +7,9 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,816$). Снижение СКФ после хирургического лечения отмечено у 34,5 % больных после перевязки ЛПВ и у 44,1 % пациентов с неперевязанной второй ПВ; СКФ не изменилась в 31,0 и 29,4 % и увеличилась

в 34,5 и 26,5 % случаев соответственно ($p = 0,404$). Нарастание стадии ХБП достоверно чаще регистрировалось у больных с перевязанной ЛПВ, чем у пациентов с нормальным контралатеральным почечным венозным оттоком (27,6 и 5,9 % соответственно; $p = 0,022$). Однако это было обусловлено увеличением частоты развития ХБП I и II стадий у больных с исходными стадиями ХБП 0 и I соответственно. Ни одного нового случая клинически значимого снижения СКФ до <60 мл/мин/1,73 м² (ХБП III стадии) зарегистрировано не было независимо от сохранения контралатеральной ПВ (табл. 2).

Обсуждение

Единственной технической возможностью радикального удаления опухоли у больных раком почки с протяженной инвазией опухолевого тромба в венозную стенку является резекция участка пораженного участка НПВ, в том числе циркулярная. В литературе имеются описания единичных случаев и небольших серий наблюдений резекции НПВ при почечно-клеточном раке с опухолевой венозной инвазией, как правило в инфраренальном или периренальном отделах [2, 4–8]. Также накоплен небольшой опыт удаления инфраренального, периренального и внутривенечного сегментов НПВ при первичных или рецидивных забрюшинных опухолях [9–11]. Проблема формулировки показаний к анатомичной реконструкции НПВ и ее притоков после подобных операций широко дискутируется онкологами в течение многих лет, но так и не нашла окончательного решения.

Опыт перевязки ЛПВ у пациентов без гипертрофированных венозных коллатералей накоплен в хирургии брюшного отдела аорты. В ранних публикациях указывалось, что доступ к юкстаренальному отделу аорты с пересечением ЛПВ может привести к повышению уровня креатинина, снижению СКФ, отеку почечной паренхимы и даже разрыву капсулы почки [12–15]. В более поздних работах некоторые авторы признали данный маневр безопасным [1, 16]. R. H. Samson и соавт. (2009) опубликовали функциональные результаты лигирования и пересечения ЛПВ у 56 пациентов, оперированных по поводу аневризмы или окклюзии аорты. Авторы не отметили осложнений, связанных с перевязкой ЛПВ. По сравнению с дооперационными показателями в раннем послеоперационном периоде не было выявлено достоверных изменений медианы уровня сывороточного креатинина (1,1 и 1,1 мг/дл соответственно; $p = 0,05$) и СКФ (61 мл/мин/1,73 м² и 67 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p = 0,05$) в группе исследования. При медиане наблюдения 34,5 мес только у 2 из 36 прослеженных пациентов отмечено повышение уровней креатинина с 1,5 до 2,1 и 2,4 мг/дл с последующей стабилизацией достигнутых показателей в течение 25 и 34 мес. На основании полученных

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Переязана левая почечная вена (n = 29) Left renal vein is ligated (n = 29)	Сохранена вторая почечная вена (n = 34) Contralateral renal vein is preserved (n = 34)	p
Возраст, медиана ± σ (min–max), лет Age, median ± σ (min–max), years	55,0 ± 8,8 (32–72)	56,5 ± 8,9 (35–70)	0,847
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	19 (65,5) 10 (34,5)	22 (64,7) 12 (35,3)	0,579
Сторона опухоли почки, n (%): Tumor, n (%): правая right-sided левая left-sided обе bilateral	28 (96,6) 0 1 (3,4)	25 (73,5) 8 (23,5) 2 (2,9)	0,020
Уровень тромбоза, n (%): Level of thrombosis, n (%): II III IV	1 (3,4) 16 (55,2) 12 (41,4)	10 (29,4) 14 (41,2) 10 (29,4)	0,047
Категория, n (%): Category, n (%): N+ M+	10 (34,5) 10 (34,5)	12 (35,3) 9 (26,5)	0,579 0,338
Исходная СКФ, медиана ± σ, мл/мин/1,73 м ² Baseline GFR, median ± σ, mL/min/1.73 m ²	65,7 ± 21,2	60,6 ± 20,1	0,759
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ² , n (%): Baseline GFR, mL/min/1.73 m ² , n (%): >90 60–90 30–59 15–29	4 (13,8) 14 (48,3) 11 (37,9) 0	2 (5,9) 15 (44,1) 16 (47,1) 1 (2,9)	0,523
Операционное время, мин Operative time, min	240,0 ± 81,3	230,0 ± 56,9	0,698
Кровопотеря, мл Blood loss, mL	8000 ± 3707	6300 ± 3978	0,226
Медиана наблюдения ± σ (min–max), мес Median follow-up ± σ (min–max), months	29,5 ± 32,6 (1–120)	35,7 ± 50,4 (1–226)	0,568

Примечание. Здесь и в табл. 2: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note. Here and in the table 2: GFR – glomerular filtration rate.

данных авторы считают, что восстановление оттока крови по ЛПВ не является обязательным [17].

Экстраполируя опыт аортальной хирургии на этапы тромбэктомии при почечно-клеточном раке, надо иметь в виду, что основными отличиями онкологиче-

ских пациентов являются наличие венозных коллатералей, создающих предпосылку для отказа от протезирования ЛПВ, и сохранение только левой почки, что требует взвешенно оценивать факторы риска ухудшения ее функции после операции.

Таблица 2. Динамика почечной функции у больных, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, резекции нижней полой вены, в зависимости от вида венозного оттока от оставшейся почки

Table 2. Changes in renal function in patients who underwent nephrectomy, thrombectomy, and resection of the inferior vena cava depending on the type of venous outflow from the remaining kidney

Показатель Parameter	Перевязана левая почечная вена (n = 29) Left renal vein is ligated (n = 29)	Сохранена вторая почечная вена (n = 34) Contralateral renal vein is preserved (n = 34)	p
Итоговая СКФ, медиана ± σ, мл/мин/1,73 м ² Final GFR, median ± σ, mL/min/1.73 m ²	71,2 ± 23,9	68,4 ± 9,2	0,250
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ² , n (%): Baseline GFR, mL/min/1.73 m ² , n (%):			0,525
>90	7 (24,1)	6 (17,6)	
60–90	9 (31,0)	15 (44,1)	
30–59	13 (44,8)	12 (35,3)	
15–29	0	1 (2,9)	
Динамика СКФ, Δ ± σ, мл/мин/1,73 м ² Dynamics of GFR, Δ ± σ, mL/min/1.73 m ²	-5,6 ± 19,7	-7,9 ± 19,2	0,816
Направление динамики СКФ: Direction of GFR dynamics:			0,404
увеличение increase	10 (34,5)	9 (26,5)	
снижение decrease	10 (34,5)	15 (44,1)	
без динамики stable	9 (31,0)	10 (29,4)	
Прогрессирование ХБП: CKD progression:			0,022
увеличение стадии increase of CKD stage	8 (27,6)	2 (5,9)	
появление новых случаев ХБП ≥III стадии development of new cases of CKD stage III or greater	0	0	—

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.
Note. CKD – chronic kidney disease.

Длительное нарушение нормального тока крови по НПВ приводит к перенаправлению венозного оттока в правое предсердие от нижних конечностей и таза через глубокие, промежуточные и поверхностные коллатеральные венозные сосуды, а также портокавальные анастомозы. НПВ не несет функциональной нагрузки, ее отделы, расположенные ниже опухолевого тромба, запустевают, суживаются и заполняются неудаляемыми геморрагическими тромботическими массами, интимно связанными с венозной стенкой [18]. Как упоминалось в предыдущих публикациях нашего коллектива, это служит основанием для безопасного отказа от протезирования НПВ после циркулярной резекции ее пораженных сегментов у больных с развитыми коллатеральными, сохраненными на этапе мобилизации опухоли [19].

Аналогично, блок устья контралатеральной ПВ служит причиной снижения объема и скорости венозного оттока от второй почки, что приводит к сужению контралатеральной ПВ и нередко к формированию

геморрагического тромба в просвете ее дистального отдела. Короткая правая ПВ не имеет коллатералей, поэтому блок ее устья при раке левой почки с обструктивным опухолевым тромбозом периренального сегмента НПВ способен индуцировать снижение почечной функции. В подобных ситуациях циркулярная резекция НПВ с устьями обеих ПВ требует реконструкции венозного оттока от правой почки за счет моделирования правой ПВ из стенки НПВ или протезирования.

Иная ситуация складывается при раке правой почки с обструктивным тромбозом периренального сегмента НПВ. ЛПВ имеет притоки – надпочечниковую, гонадную и поясничную вены. Блок устья ЛПВ приводит к ретроградному току крови по перечисленным коллатеральям, обеспечивающим венозный шунт в систему полунепарной вены. Формирование коллатерального венозного оттока от ЛПВ теоретически может позволить сохранить функцию левой почки даже при удалении участка ЛПВ с устьем дистальнее впадения ее притоков.

Ряд хирургов придерживаются мнения, что перевязка ЛПВ во время сегментарной резекции НПВ является фактором риска острого снижения почечной функции в послеоперационном периоде [20, 21]. В исторических сериях наблюдений транзиторное или постоянное повышение уровня сывороточного креатинина наблюдалось у 50 % пациентов после перевязки ЛПВ [20]. Однако в недавней публикации Н. Goto и соавт. (2014), включившей 8 больных, подвергнутых нефрэктомии справа, циркулярной резекции НПВ с перевязкой ЛПВ, отмечено, что увеличение концентрации сывороточного креатинина после операции было недостоверным (с 1,49 до 1,66 мг/дл; $p > 0,05$) [2].

Т.С. Vower и соавт. (2000) считает, что возможным фактором риска снижения почечной функции после перевязки ЛПВ является длительность нарушения венозного оттока из почек [21]. Этот тезис представляется логичным, так как для развития массивных коллатералей, способных обеспечить адекватный венозный дренаж почки, требуется время. Тем не менее после перевязки ЛПВ необходим пристальный контроль темпа диуреза. В литературе описано 2 случая интраоперационной анурии после перевязки ЛПВ, послужившей показанием к реимплантации культи ПВ в протез НПВ [20, 22].

К. D. Calligaro и соавт. (1990) предложили оригинальный прием для оценки функциональной переносимости перевязки ЛПВ, состоящий в измерении давления в проксимальном отделе пережатой ЛПВ. По мнению авторов, венозные коллатерали ЛПВ являются функционально состоятельными при давлении <50 мм водного столба, что позволяет пересечь ЛПВ без риска для почечной функции [23]. На наш взгляд, практическая ценность приема К. D. Calligaro и соавт. сомнительна, поскольку в исследовании отсутствовала группа контроля и пороговое значение венозного давления было подобрано эмпирически.

Мы провели ретроспективное сравнительное исследование динамики почечной функции у больных раком почки с обструктивным опухолевым тромбозом периренального сегмента НПВ, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии циркулярной резекции НПВ с перевязкой контралатеральной ПВ или без нее. Показатели СКФ и распределение пациентов по стадиям ХБП до хирургического вмешательства были сопоставимы в группах. В связи с наличием множества факторов, способных наряду с перевязкой ЛПВ повлиять на ранние функциональные результаты, сравнительный анализ почечной функции в группах в раннем послеоперационном периоде не проводился. По нашим данным, динамика абсолютных показателей СКФ и частота ее снижения не зависели от перевязки ЛПВ. В нашей серии наблюдений нарастание стадии ХБП в позднем послеоперационном периоде достоверно чаще регистрировалось у 29 больных с перевязанной ЛПВ, чем у 34 пациентов с нормальным контралатеральным почечным венозным оттоком (27,6 и 5,9 % соответственно; $p = 0,022$). Однако это было обусловлено увеличением частоты развития ХБП I–II стадий у больных с исходными стадиями ХБП 0–I. Ни одного нового случая клинически значимого снижения СКФ, до <60 мл/мин/1,73 м², зарегистрировано не было независимо от сохранения контралатеральной ПВ. На основании полученных данных мы полагаем, что перевязка ЛПВ при наличии развитого коллатерального кровотока безопасна.

Заключение

У больных раком правой почки с окклюзивным опухолевым тромбозом НПВ допустимо выполнение нефрэктомии, тромбэктомии, циркулярной резекции НПВ с перевязкой ЛПВ без восстановления венозного оттока от левой почки ЛПВ. Данный маневр не приводит к клинически значимому снижению почечной функции при длительных сроках наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elsharawy M.A., Cheattle T.R., Clarke J.M., Colin J.F. Effect of left renal vein division during aortic surgery on renal function. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82(6):417–20. PMID: 11103162.
2. Goto H., Hashimoto M., Akamatsu D. et al. Surgical resection and inferior vena cava reconstruction for treatment of the malignant tumor: technical success and outcomes. *Ann Vasc Dis* 2014;7(2):120–6. DOI: 10.3400/avd.oa.13-00125. PMID: 24995055.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012. Vol 3. Issue 1. January 2013; Pp. 59–71.
4. Caldarelli G., Minervini A., Guerra M. et al. Prosthetic replacement of the inferior vena cava and the iliofemoral vein for urologically related malignancies. *BJU Int* 2002;90(4):368–74. PMID: 12175391.
5. Ciancio G., Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU Int* 2005;96(6):815–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05719.x. PMID: 16153208.
6. Kashima S., Narita S., Saito M. et al. Outcome of resection of inferior vena cava superior to the renal vein in renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus. *Hinyokika Kyo* 2016;62(6):287–94. PMID: 27452491.
7. Kearney G.P., Waters W.B., Klein L.A. et al. Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. *J Urol* 1981;125(6):769–73. PMID: 7241672.
8. Marshall F.F., Reitz B.A. Supradiaphragmatic renal cell carcinoma tumor thrombus: indications for vena caval reconstruction with pericardium. *J Urol* 1985;133(2): 266–8. PMID: 3968747.
9. Caso J., Seigne J., Back M. et al. Circumferential resection of the inferior vena cava for primary and recurrent malignant tumors. *J Urol* 2009;182(3):887–93. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.015. PMID: 19616230.
10. Cho S.W., Marsh J.W., Geller D.A. et al. Surgical management of leiomyosarcoma

- of the inferior vena cava. *J Gastroint Surg* 2008;12(12):2141–8. DOI: 10.1007/s11605-008-0700-y. PMID: 18841423.
11. Стилиди И.С., Абгарян М.Г., Калинин А.Е. Хирургическое лечение больных с лейомиосаркомой нижней полой вены. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2017;(10):4–12. [Stilidi I.S., Abgaryan M.G., Kalinin A.E. Surgical treatment of patients with leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = N.I. Pirogov Journal of Surgery* 2017;(10): 4–12. (In Russ.)].
 12. AbuRahma A.F., Robinson P.A., Boland J.P., Lucente F.C. The risk of ligation of the left renal vein in resection of the abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173(1):33–6. PMID: 1866667.
 13. Huber D., Harris J.P., Walker P.J. et al. Does division of the left renal vein during aortic surgery adversely affect renal function? *Ann Vasc Surg* 1991;5(1):74–9. DOI: 10.1007/BF02021783. PMID: 1997081.
 14. Awad R.W., Barham W.J., Taylor D.N. et al. Technical and operative factors in infrarenal aortic reconstruction and their effect on the glomerular filtration rate in the immediate postoperative period and 6 months later. *Eur J Vasc Surg* 1990;4(3):239–45. PMID: 2354721.
 15. Rastad J., Almgren B., Bowald S. et al. Renal complications to left renal vein ligation in abdominal aortic surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1984;25(5):432–6. PMID: 6501400.
 16. Komori K., Furuyama T., Maehara Y. Renal artery clamping and left renal vein division during abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(1):80–3. DOI: 10.1016/S1078. PMID: 14652842.
 17. Samson R.H., Lepore M.R. Jr, Showalter D.P. et al. Long-term safety of left renal vein division and ligation to expedite complex abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 2009;50(3):500–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.04.041. PMID: 19595540.
 18. Sonin A.H., Mazer M.J., Powers T.A. Obstruction of the inferior vena cava: a multiple-modality demonstration of causes, manifestations, and collateral pathways. *Radiographics* 1992;12(2):309–22. DOI: 10.1148/radiographics.12.2.1561419. PMID: 1561419.
 19. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. *Онкоурология* 2016;12(4):21–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):21–34. (In Russ.)].
 20. Huguet C., Ferri M., Gavelli A. Resection of the suprarenal inferior vena cava: the role of prosthetic replacement. *Arch Surg* 1995;130(7):793–7. PMID: 7611873.
 21. Bower T.C., Nagorney D.M., Cherry K.J. et al. Replacement of the inferior vena cava for malignancy: an update. *J Vasc Surg* 2000;31(2):270–81. PMID: 10664496.
 22. Quinones-Baldrich W., Alktaifi A., Eilber F. et al. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg* 2012;55(5):1386–93. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.054. PMID: 22386140.
 23. Calligaro K.D., Savarese R.P., McCombs P.R., DeLaurentis D.A. Division of the left renal vein during aortic surgery *Am J Surg* 1990;160(2):192–6. PMID: 2382773.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи;
 В.А. Черняев, А.К. Бегалиев, А.В. Климов: получение данных для анализа;
 В.Б. Матвеев: получение данных для анализа, научное консультирование.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, analysis and statistical data processing, article writing;
 V.A. Chernyaev, A.K. Begaliev, V.A. Klimov: obtaining data for analysis;
 V.B. Matveev: obtaining data for analysis, scientific advice.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
 В.А. Черняев/V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
 А.К. Бегалиев/A.K. Begaliev: <https://orcid.org/0000-0002-0755-7421>
 А.В. Климов/A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
 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.

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: 01.10.2018. **Принята к публикации:** 30.10.2018.

Article received: 01.10.2018. **Accepted for publication:** 30.10.2018.

Лечебные эффекты пазопаниба у больных метастатическим раком почки в реальной клинической практике

П.Г. Березин¹, В.В. Милованов¹, А.А. Иванников¹, Н.А. Огнерубов^{1, 2}

¹ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29В;

²ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»;
Россия, 392000 Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Контакты: Петр Георгиевич Березин berezinpetr@yandex.ru

В настоящее время стандартом лечения пациентов, страдающих метастатическим раком почки, является таргетная терапия, а выбор препарата 1-й линии — сложная задача для врача-онколога в реальной клинической практике. В статье представлен анализ данных 15 пролеченных больных. Показана клиническая эффективность таргетного препарата пазопаниб в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим раком почки при различных локализациях метастатических очагов. Препарат показал убедительный ответ на лечение, особенно при наличии метастатических очагов в легких и надпочечниках.

Ключевые слова: метастатический рак почки, таргетная терапия, пазопаниб, эффективность

Для цитирования: Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А., Огнерубов Н.А. Лечебные эффекты пазопаниба у больных метастатическим раком почки в реальной клинической практике. Онкоурология 2018;14(4):37–47.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-37-47

Therapeutic effects of pazopanib treatment in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice

P.G. Berezin¹, V.V. Milovanov¹, A.A. Ivannikov¹, N.A. Ognerubov^{1, 2}

¹Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary; 29V Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

²Derzhavin Tambov State University; 33 Internatsional'naya St., Tambov 392000, Russia

The current standard of treatment for patients with metastatic kidney cancer is targeted therapy, and the choice of a first-line drug is a difficult task for an oncologist in actual clinical practice. The article offers the data analysis, including information on 15 treated patients, and presents clinical efficacy of the targeted drug pazopanib as the first-line therapy in patients with metastatic kidney cancer with various sites of metastatic foci. The drug showed evidence of a convincing response to treatment, especially for metastatic foci in the lungs and adrenal glands.

Key words: metastatic kidney cancer, targeted therapy, pazopanib, efficiency

For citation: Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A., Ognerubov N.A. Therapeutic effects of pazopanib treatment in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):37–47.

Введение

Ежегодно в мире регистрируют более 300 тыс. первичных больных почечно-клеточным раком (ПКР) и более 140 тыс. летальных исходов от этого заболевания [1]. В России в 2016 г. выявлены 23 908 больных со злокачественными образованиями почки. Стандартизированный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки в 2016 г. составил 10,09 на 100 тыс. населения. При первичном обращении 50–60 % пациентов имеют локализованную стадию ПКР, у 25–30 % выявляются отдаленные метастазы, а у трети пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение, прогнозируется прогрес-

сирование опухолевого процесса с появлением отдаленных метастазов [2]. Из этого следует, что более 50 % пациентов в процессе развития заболевания будут нуждаться в системном лечении.

В настоящее время стандартом лечения пациентов с метастатическим раком почки является таргетная терапия [3], а выбор лечения зависит от гистологического строения опухоли и группы прогноза. Светлоклеточный вариант ПКР имеют 75–80 % пациентов, несветлоклеточный — 20–25 % [4].

Улучшение результатов лекарственного лечения больных метастатическим раком почки связано с внедрением в практику таргетных препаратов [5].

Таблица 1. Прогностические критерии (Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Heng), используемые для определения прогноза и выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [7, 8])

Table 1. Prognostic criteria (Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Heng) used for determination of prognosis and survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [7, 8])

Фактор риска Risk factor	Пороговое значение фактора Threshold value	
	Критерии Memorial Sloan Kettering Cancer Center Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria	Критерии Heng Heng criteria
Статус по шкале Карновского, % Karnofsky status, %	<80	<80
Время постановки диагноза до начала терапии, мес Time from diagnosis to systemic treatment, months	<12	<12
Уровень гемоглобина Hemoglobin level	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab
Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase level	>1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории More than 1,5 times higher than the upper limit of normal for this lab	—
Скорректированный кальций сыворотки крови Corrected calcium	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) >10 mg/dL (2,4 mmol/L)	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) >10 mg/dL (2,4 mmol/L)
Уровень нейтрофилов Neutrophils level	—	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab
Уровень тромбоцитов Platelets level	—	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab

Примечание. При отсутствии факторов риска – благоприятный прогноз, при наличии 1–2 факторов риска – промежуточный, >3 факторов риска – неблагоприятный.

Note. If the factors are absent, then prognosis is favorable; 1–2 risk factors correspond to moderate prognosis; >3 risk factors mean poor prognosis.

Нарушение активности гена *VHL* и контролируемых им сигнальных путей внутри клетки является ключом в канцерогенезе светлоклеточного ПКР, а распознавание данных нарушений привело к созданию препаратов (ингибиторы VEGF/VEGFR и mTOR) с целенаправленным (таргетным) механизмом действия и внедрению их в повседневную практику [6], что в конечном итоге позволяет перевести ПКР в хроническое заболевание. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2017) 1-я линия метастатического рака почки определена гистологической структурой и прогнозом по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (табл. 1) [7, 8].

При светлоклеточном раке с благоприятным или промежуточным прогнозом возможны 3 вари-

анта лекарственного лечения: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном α (ИФН- α).

Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиrolimus [9]. В табл. 2 показана эффективность таргетной терапии у больных метастатическим раком почки [10–12].

Сунитиниб показал преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования по сравнению с ИФН- α у первичных больных с метастатическим ПКР – 11 мес против 5 мес [10]. В исследовании AVOREN сравнивались 2 группы лечения: бевацизумаб + ИФН- α и ИФН- α + плацебо. При использовании комбинации бевацизумаб + ИФН- α достигнута медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α [11].

Таблица 2. Эффективность 1-й линии таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [10–12])
Table 2. Effectiveness of the first-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [10–12])

Показатель Parameter	Сунитиниб Sunitinib	Бевацизумб + интерферон α Bevacizumab + interferon α	Пазопаниб Pazopanib
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	11,0	10,2	11,1
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	26,4	23,3	22,9

Показатели БРВ в отношении пазопаниба изучались в работе С. N. Stemberg и соавт., в которой проводилось сравнение групп первичных пациентов без иммунолечения и после неудачных результатов терапии иммунопрепаратами. Результаты исследования показали, что БРВ была в 2 раза выше в группе пазопаниба (9,2 мес против 4,2 мес), а среди первичных больных она составила 11,1 мес [12]. Следует отметить, что ни в одном из вышеуказанных исследований не получено статистически достоверных различий медианы общей выживаемости (ОВ) [13–15].

В рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ изучались показатели ОВ и БРВ. Сравнивали 1-ю линию терапии пазопанибом и сунитинибом. Было показано, что результаты значительно не различались: БРВ и ОВ в группе пазопаниба составили 8,4 и 28,4 мес, в группе сунитиниба – 9,5 и 29,3 мес соответственно [16].

В 2012 г. В. J. Escudier и соавт. представили результаты исследования PIESCES, целью которого было сравнение препаратов пазопаниб и сунитиниб. В исследование были включены как пациенты, так и практикующие врачи, занимающиеся проведением данной терапии у больных метастатическим раком почки. Установлено, что 70 % пациентов и 61 % врачей предпочли продолжать терапию пазопанибом, 75 % больных отметили улучшение качества жизни на фоне проводимой терапии пазопанибом [17–19]. В настоящее время благодаря разработке и внедрению новых таргетных агентов появилась возможность увеличения эффективности лечения пациентов с метастатическим раком почки. С появлением очередных результатов многочисленных рандомизированных исследований обновляются и клинические рекомендации терапии у данной категории больных. Так, в 2018 г. согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) в 1-й линии терапии при благоприятном прогнозе заболевания по критериям IMDC (International mRCC Database Consortium) пациентам со светлоклеточным раком почки следует назначать сунитиниб и пазопаниб, при промежуточном прогнозе – комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб и пазопаниб, при плохом прогнозе – ком-

бинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб [20].

Наиболее частыми локализациями метастатических очагов являются легкие (55,0 %), лимфатические узлы (34,0 %), кости (32,0 %), печень (32,0 %), надпочечники (19,0 %), контралатеральная почка (11,0 %), головной мозг (5,7 %) [21].

Цель исследования – изучить эффективность таргетного препарата пазопаниба с определением воздействия на метастатические очаги различных локализаций.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов с метастатическим раком почки. Из них у 6 зарегистрированы метастазы в легких, у 1 – в легких и головном мозге, у 2 – в легких и надпочечниках, у 1 – в надпочечниках и единственной почке, у 1 – в надпочечнике, у 1 – в поджелудочной железе и единственной почке, у 1 – в головном мозге, у 1 – в лимфатических узлах шеи и надключичной области, у 1 – в костях таза и правом бедре. Соотношение мужчин и женщин – 10:5. Средний возраст пациентов составил 61,2 года (51–74 года).

Операционное лечение в виде нефрэктомии получили 13 пациентов, 2 больных остались без хирургического вмешательства (1 – с билатеральным раком, 1 – по причине отказа от хирургического лечения). У 13 пациентов установлен светлоклеточный вариант ПКР. Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли было следующим: высокодифференцированная опухоль – 3, умеренно дифференцированная – 6, низкодифференцированная – 4, степень не установлена – 2 (табл. 3).

Показаниями для включения пациентов в исследование явились метастатический рак почки благоприятного или промежуточного прогноза по шкале Motzer, статус по шкале ECOG 0–2.

Оценку частоты объективных ответов проводили в соответствии с критериями RECIST по визуальным результатам компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, костей таза, магнитно-резонансной томографии головного мозга. Все пациенты

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 15)

Table 3. Characteristics of patients included in the study (n=15)

Показатель Parameter	n (%)
Статус по шкале ECOG: Status on the scale ECOG:	
0	8 (48,0)
1	4 (26,4)
2	3 (19,8)
Локализация метастазов: Localization of metastases:	
лимфатические узлы шеи и надключичная область lymph nodes of the neck and supraclavicular part	1 (6,6)
головной мозг cerebrum	1 (6,6)
поджелудочная железа и единственная почка pancreas and sole kidney	1 (6,6)
легкие lungs	6 (39,6)
легкие и головной мозг lungs and cerebrum	1 (6,6)
кости таза и правое бедро pelvic bones and right throat	1 (6,6)
легкие и надпочечники lungs and adrenals	2 (13,2)
надпочечник и единственная почка adrenal and sole kidney	1 (6,6)
надпочечники adrenals	1 (6,6)
Гистологический вариант: Histological variant:	
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	13 (85,8)
несветлоклеточный рак unclear cell carcinoma	—
не установлен not installed	2 (13,2)
Степень дифференцировки опухоли: Degree of tumor differentiation:	
G ₁	3 (19,8)
G ₂	6 (39,6)
G ₃	4 (26,4)
не установлена not installed	2 (13,2)
Риск по критериям MSKCC: Risk by MSKCC criteria:	
благоприятный favorable	14 (92,4)
промежуточный intermediate	1 (6,6)
неблагоприятный adverse	—
Предшествующее лечение: Prior treatment:	
нефрэктомия nephrectomy	13 (85,8)
цитокинотерапия citokinothrapy	2 (13,2)

получили 3 и более курса терапии пазопанибом в суточной дозе 800 мг.

Клинические наблюдения

У пациента, 64 лет, при плановой флюорографии легких выявлены метастазы в легких. Установлен диагноз: рак почки, множественные метастазы в легких с наибольшим размером очага 3 см. Пациенту 13.07.2017 выполнена нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. С 26.10.2017 больному начата таргетная терапия 1-й линии препаратом пазопаниб (Вотриент) в дозе 800 мг/сут (рис. 1).

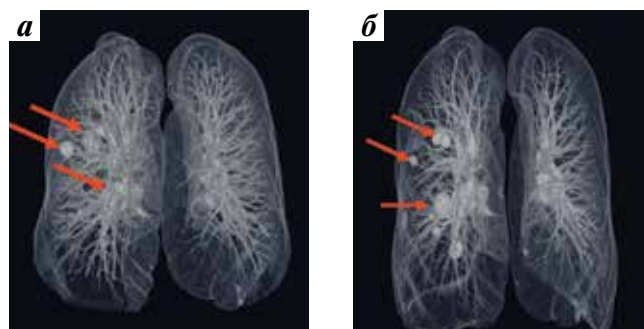


Рис. 1. Компьютерная томография легких: а — до лечения: отмечаются множественные метастазы в легких (стрелки); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: стабилизация процесса — отсутствие роста метастатических очагов (стрелки)

Fig. 1. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastases in the lungs (arrows); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: stabilization of the process — no growth of metastatic foci (arrows)

Пациенту, 57 лет, с метастатическим раком почки с множественными метастазами в легких выполнена нефрэктомия слева (15.02.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. С мая по сентябрь 2017 г. больному проведен курс иммунотерапии, с октября 2017 г. — таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 2).

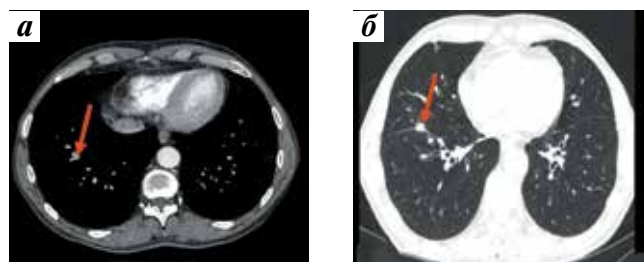


Рис. 2. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявлено метастатическое поражение легких (стрелка); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: частичный ответ — уменьшение размера наибольшего метастатического очага (стрелка)

Fig. 2. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: revealed metastases to the lungs (arrow); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: partial response — reducing the size of the largest metastatic focus (arrow)

Пациенту, 66 лет, установлен диагноз: рак левой почки T3bN0M0, тромб почечной вены. Была выполнена нефрэктомия слева, тромбэктомия (12.11.2015). Гистологическое заключение (19.11.2015): светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. Через 3 мес после нефрэктомии (март 2016 г.) у больного зарегистрировано прогрессирование — метастазы в обоих легких: справа в количестве 3 размером до 2 см, слева — одиночный метастаз. В октябре 2017 г. пациенту назначена терапия 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 3).

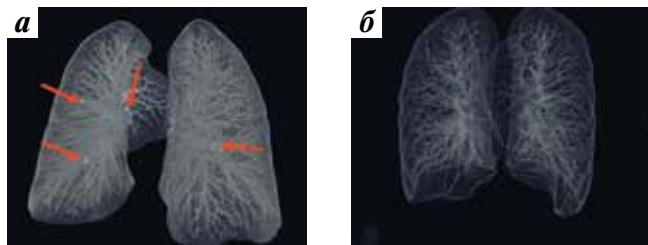


Рис. 3. Компьютерная томография легких: а — через 3 мес после нефрэктомии: метастатическое поражение легких (стрелки); б — после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: полный ответ — метастатические очаги не определяются

Fig. 3. Computed tomography of the lungs: а — 3 months after nephrectomy: metastatic lung disease (arrows); б — after 6 courses of treatment with pazopanib: full response — metastatic foci are not determined

Пациенту, 56 лет, установлен диагноз: рак правой почки, множественные метастазы в легких. В МНИОИ им. П. А. Герцена выполнена нефрэктомия справа (06.09.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₃. Суммарный диаметр очагов метастатического поражения в легких справа 45 мм, слева 12 мм. С октября 2017 г. пациенту назначено таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 4).

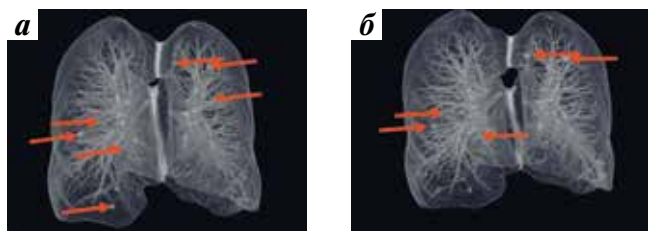


Рис. 4. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявляется множественное метастатическое поражение легких с обеих сторон (стрелки); б — после проведения 5 курсов лечения пазопанибом: отмечаются частичный ответ в правом легком, стабилизация процесса в левом легком (стрелки)

Fig. 4. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastatic lung disease on both sides (arrows); б — after 5 courses of treatment with pazopanib: partial response in the right lung, stabilization in the left lung (arrows)

Пациенту, 70 лет, в 2011 г. выполнена нефрэктомия слева по поводу светлоклеточного рака почки. В декабре 2015 г. отмечено прогрессирование — одиночный

метастаз в правом легком размером 22 × 14 × 25 мм. Пациенту назначено таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут в течение 6 мес (рис. 5).

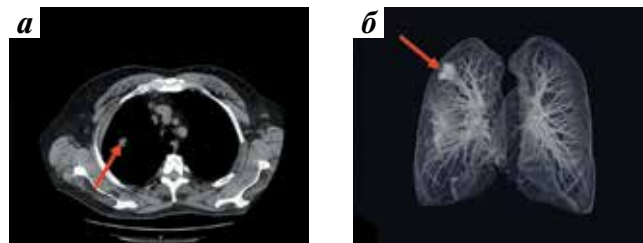


Рис. 5. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявляется одиночный метастаз (стрелка); б — после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: стабилизация процесса — отсутствие роста метастатического очага (стрелка)

Fig. 5. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: single metastasis (arrow); б — after 6 courses of treatment with pazopanib: stabilization of the process — no growth of metastatic focus (arrow)

Пациенту, 54 лет, установлен диагноз: рак левой почки, множественное метастатическое поражение легких размером от милиарных до 2,8 × 3,1 × 2,5 см, суммарную площадь которых сосчитать невозможно. Больному была выполнена нефрэктомия слева (16.08.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₃. В октябре 2017 г. пациенту назначена таргетная терапия 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 6).

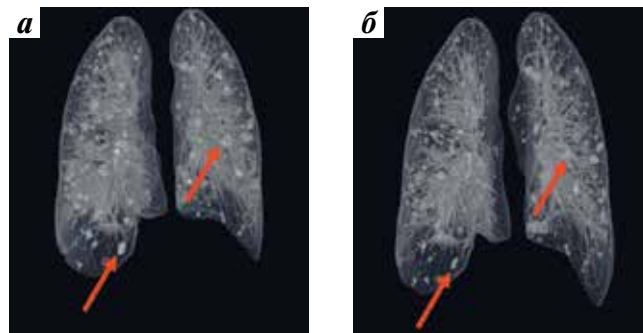


Рис. 6. Компьютерная томография легких: а — до лечения: отмечается множественное метастатическое поражение легких (стрелки); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: частичный ответ по максимальному метастатическому очагу и стабилизация процесса в остальных очагах (стрелки)

Fig. 6. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastases in the lungs (arrows); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: partial response to the maximum metastatic focus and stabilization of the process in the remaining foci (arrows)

Пациенту, 51 года, установлен диагноз: рак почки, метастаз в головном мозге, множественные метастазы в легких наибольшим диаметром 1,5 см. Выполнено удаление метастатического очага в головном мозге (10.06.2016). Пациенту проведена нефрэктомия слева (26.08.2016). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки. Степень дифференцировки G₂.

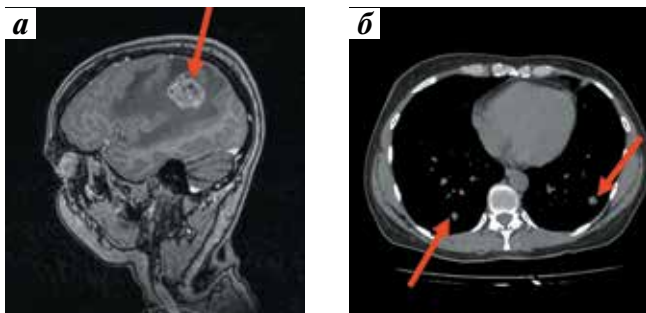


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга до лечения (а): метастаз рака почки в головном мозге (стрелка); компьютерная томография легких до лечения (б): метастазы рака почки в легких (стрелки)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging brain before treatment (a): metastasis of kidney cancer in the brain (arrow); computed tomography of the lungs before treatment (b): metastases of kidney cancer to the lungs (arrows)

Было отмечено прогрессирующее (10.11.2016) — метастазы различных диаметров в легких справа и слева (рис. 7).

С августа 2017 г. больному начато таргетное лечение pazopanibом. В январе 2018 г. отмечено прогрессирующее заболевание — рецидив метастатической опухоли в головном мозге размером 2 × 3,5 × 3 см (рис. 8).

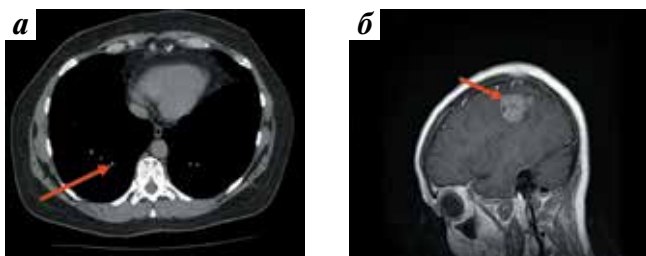


Рис. 8. Компьютерная томография легких после проведения 6 курсов лечения pazopanibом (а): стабилизация процесса в легких — отсутствие роста метастатических очагов (стрелка); магнитно-резонансная томография головного мозга через 18 мес после первичного удаления метастатического очага (б): отмечен рецидив метастатической опухоли (стрелка)

Fig. 8. Computed tomography of the lungs after 6 courses of treatment with pazopanib (a): stabilization of the process — no growth of metastatic foci (arrow); magnetic resonance imaging brain through 18 months after the initial removal of the metastatic focus (b): recurrent metastatic tumor (arrow)

Больному проведено повторное удаление метастатического очага. Гистологическое заключение: ПКР. Пациенту выполнена лучевая терапия в дозе 30 Гр. Пациент продолжает получать таргетное лечение pazopanibом без признаков прогрессирующего процесса (рис. 9).

Пациенту, 66 лет, в декабре 2016 г. установлен диагноз: рак левой почки, метастазы в правом легком (2 очага размерами 1,3 и 0,5 см) и левом надпочечнике размером 30 × 56 мм. Верификации нет. Степень дифференцировки опухоли не установлена в связи с отказом от хирургического лечения (рис. 10).

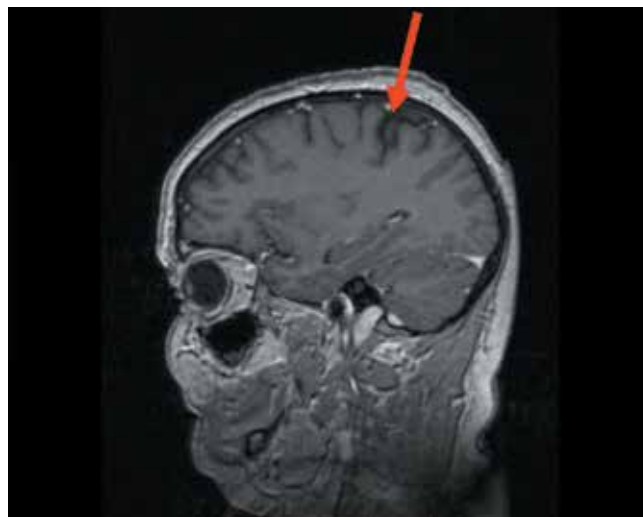


Рис. 9. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга (май 2018 г.): отсутствие рецидива (стрелка)

Fig. 9. Control magnetic resonance imaging of the brain (May 2018): no relapse (arrow)

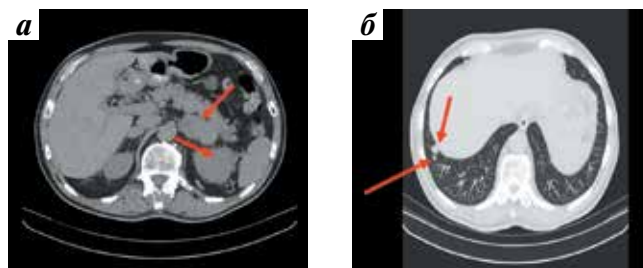


Рис. 10. Компьютерная томография органов брюшной полости (а): опухоль левой почки и метастаз в левом надпочечнике (стрелки); компьютерная томография легких (б): метастазы в правом легком (стрелки)

Fig. 10. Computed tomography of the abdominal cavity (a): tumor of the left kidney and metastasis in the left adrenal gland (arrows); computed tomography of the lungs (b): metastases in the right lung (arrows)

Больному было проведено 3 курса терапии pazopanibом в дозе 800 мг/сут. По результатам лечения рост метастатических очагов в надпочечниках не выявлен. Отмечено изменение солидного компонента опухоли на кистозное содержимое в виде появления полостей различных диаметров. В легких отмечен частичный ответ в виде уменьшения размера максимального очага до 0,64 см (рис. 11).

Пациенту, 54 лет, установлен диагноз: билатеральный рак почек, множественные метастазы в легких с максимальным размером до 2,5 см справа, метастазы в обоих надпочечниках (справа размером 5 × 4 см, слева 4 × 3 см). Верификации нет. Степень дифференцировки опухоли не установлена в связи с отказом пациента от операции. В октябре 2017 г. больному начата 1-я линия терапии pazopanibом в дозе 800 мг/сут (рис. 12).

У пациентки, 73 лет, установлен диагноз: рак левой почки, светлоклеточный вариант, степень дифференцировки G₂. В 2007 г. больной выполнена нефрэктомия

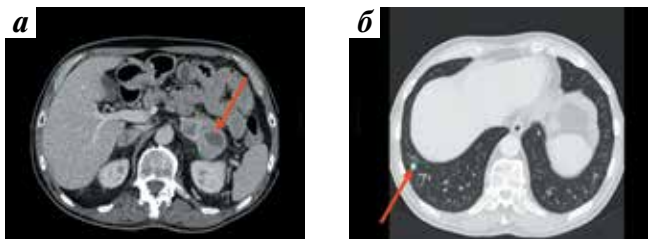


Рис. 11. После проведения 3 курсов лечения пазопанибом: а – компьютерная томография органов брюшной полости: стабилизация процесса – отсутствие роста метастатического очага (стрелка); б – компьютерная томография легких: частичный ответ – уменьшение размера метастатического очага наибольшего размера (стрелка)

Fig. 11. After 3 courses of treatment with pazopanib: a – computed tomography of the abdominal cavity: stabilization of the process – no growth of metastatic focus (arrow); б – computed tomography of the lungs: partial response – reduction the size of the metastatic focus (arrow)

слева. В 2016 г. отмечено прогрессирование – метастаз в правом надпочечнике размером 65 × 53 × 98 мм, метастаз в левом надпочечнике размером 70 × 60 × 80 мм с очагами распада метастатической опухоли. Пациентке было назначено таргетное лечение 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 13).

Пациентке, 62 лет, установлен диагноз: рак правой почки. В 2012 г. больной была выполнена нефрэктомия справа. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₁. В сентябре 2017 г. у пациентки отмечено прогрессирование – метастаз в левом надпочечнике размером 55 × 37 × 50 мм. После проведения 3 курсов лечения пазопанибом в дозе 800 мг/сут зарегистрирован частичный ответ – уменьшение размера метастатического очага до 40 × 50 мм (рис. 14).

Пациентке, 74 лет, в 2013 г. выполнена нефрэктомия справа по поводу рака почки, светлоклеточный вариант. Степень дифференцировки G₁. В августе 2017 г.

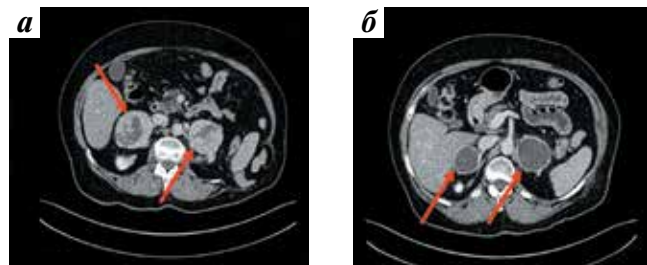


Рис. 13. Компьютерная томография органов брюшной полости: а – до лечения: метастазы в надпочечниках (стрелки); б – после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: положительная динамика в виде уменьшения размеров метастатических очагов (стрелки), изменение метаболизма опухолей в сторону кистообразования

Fig. 13. Computed tomography of the abdominal cavity: a – before treatment: adrenal metastases (arrows); б – after 6 courses of treatment with pazopanib: positive dynamics in the form of a decrease in the size of metastatic foci (arrows), change in the metabolism of tumor in the direction of cystic formation

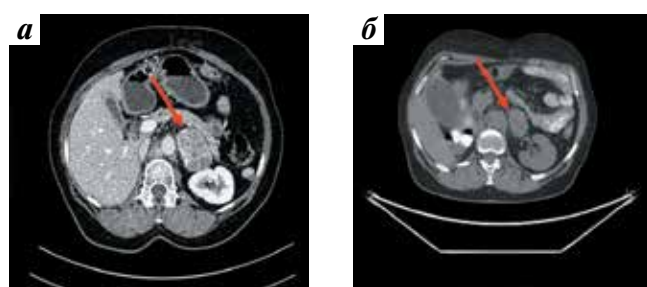


Рис. 14. Компьютерная томография органов брюшной полости до лечения (а): метастаз в левом надпочечнике (стрелка); позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (б): уменьшение размера метастатического очага (стрелка)

Fig. 14. Computed tomography of the abdominal cavity before treatment (a): metastasis in the left adrenal gland (arrow); positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity after 3 courses of treatment with pazopanib (б): reduction the size of the metastatic focus (arrow)

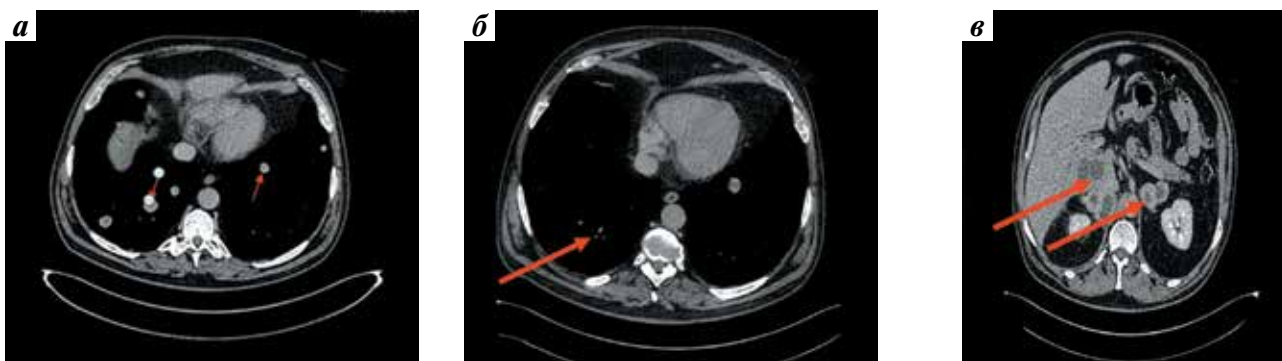


Рис. 12. Компьютерная томография легких до лечения (а): отмечаются множественные метастазы в легких (стрелки); компьютерная томография легких после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (б): полный ответ со стороны правого легкого и частичный ответ со стороны метастатических очагов левого легкого (стрелка); компьютерная томография органов брюшной полости после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (в): отсутствие роста метастатических очагов (стрелки), изменение метаболизма опухоли в сторону кистообразования

Fig. 12. Computed tomography of the lungs before treatment (a): multiple metastases in the lungs (arrows); computed tomography of the lungs after 3 courses of treatment with pazopanib (б): full response from the right lung and partial response from the metastatic foci of the left lung (arrow); computed tomography of the abdominal cavity after 3 courses of treatment with pazopanib (в): lack of growth of metastatic foci (arrows), change in the metabolism of tumor in the direction of cystic formation

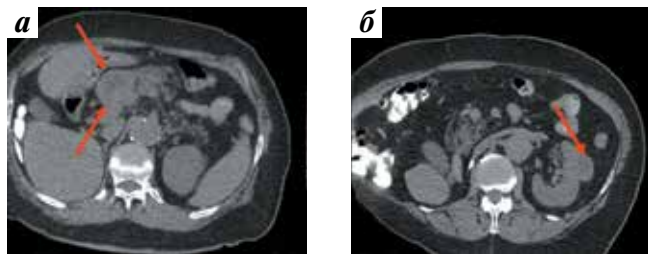


Рис. 15. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости до лечения: а – метастаз в поджелудочной железе (стрелки); б – метастаз в единственной почке (стрелка)

Fig. 15. Positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity before treatment: a – metastasis to the pancreas (arrows); б – metastasis to a single kidney (arrow)

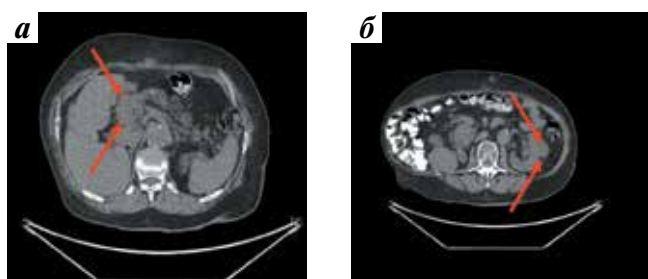


Рис. 16. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: а – отсутствие роста метастатического очага в поджелудочной железе (стрелки); б – отсутствие роста метастатического очага в единственной почке (стрелки)

Fig. 16. Positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity after 6 courses of treatment with pazopanib: a – no growth of metastatic focus in the pancreas gland (arrows); б – no growth of metastatic focus in a single kidney (arrows)

было отмечено прогрессирование – метастаз в поджелудочной железе размером $3 \times 5,5$ см, метастаз в единственной левой почке размером 3×4 см (рис. 15). В октябре 2017 г. больной начата таргетная терапия 1-й линии пазопанибом (рис. 16).

Пациенту, 63 лет, в 2014 г. выполнены нефрэктомия и лимфаденэктомия справа по поводу светлоклеточного рака почки с метастазами в параортальных лимфатических узлах. Степень дифференцировки G_3 . В марте 2017 г. у больного отмечено прогрессирование – метастаз в головном мозге (левая лобная область) (рис. 17). В июне 2017 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проведено удаление метастатического очага. Пациенту назначена таргетная терапия пазопанибом. Через 8 мес после лечения выявлено прогрессирование заболевания в виде локального рецидива в головном мозге (см. рис. 17). Больному было проведено повторное удаление метастатического очага (рис. 18). В настоящее время пациент продолжает получать пазопаниб.

Пациенту, 1950 года рождения, в 2008 г. выполнена нефрэктомия справа по поводу рака почки, светлоклеточный вариант. Степень дифференцировки G_1 . Через

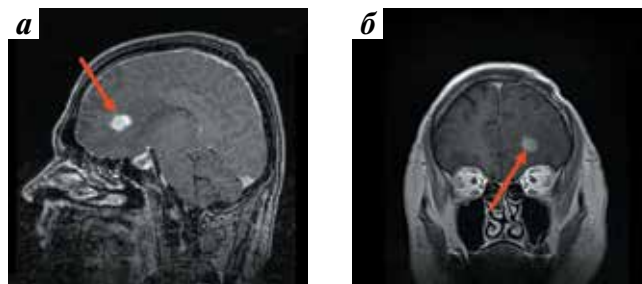


Рис. 17. Магнитно-резонансная томография головного мозга: а – до лечения: метастаз рака почки (стрелка); б – через 8 мес после лечения пазопанибом: рецидив (стрелка)

Fig. 17. Magnetic resonance imaging of the brain: a – before treatment: metastasis of kidney cancer (arrow); б – after 8 months of treatment with pazopanib: relapse (arrow)

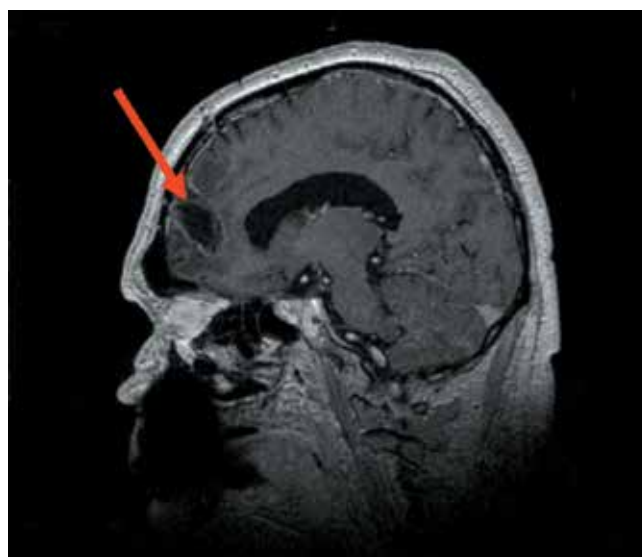


Рис. 18. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга (май 2018 г.): отсутствие рецидива (стрелка)

Fig. 18. Control magnetic resonance imaging of the brain (May 2018): no relapse (arrow)

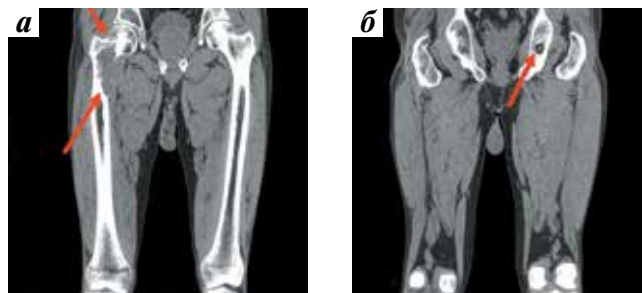


Рис. 19. Компьютерная томография костей таза до лечения: а – метастаз в верхней трети правого бедра (стрелки); б – метастаз в левой седалищной кости (стрелка)

Fig. 19. Computed tomography of the pelvic bones before treatment: a – metastasis in the upper third of the right thigh (arrows); б – metastasis in the left ischium (arrow)

9 лет (июнь 2017 г.) было отмечено прогрессирование заболевания – метастазы в верхней трети правой бедренной кости и левой седалищной кости слева

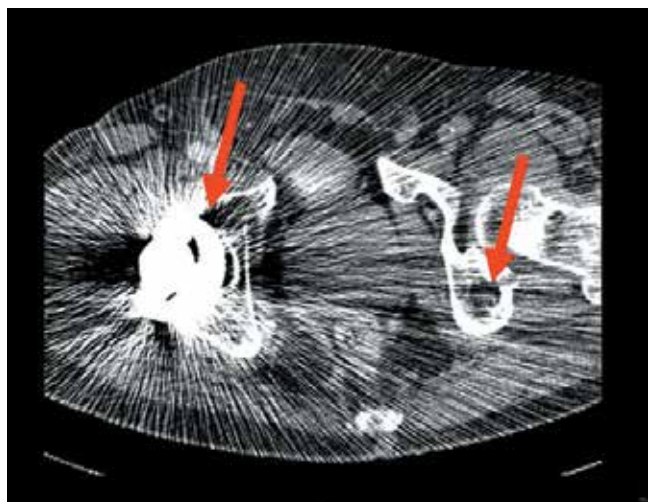


Рис. 20. Компьютерная томография костей таза через 4 мес лечения pazопанибом: стабилизация процесса (стрелки)
Fig. 20. Computed tomography of the pelvic bones after 4 months of treatment with pazopanib: stabilization of the process (arrows)

размерами 6,5 × 7,5 × 10,7 и 2,2 × 2,0 × 3,0 см соответственно (рис. 19). Больному было проведено эндопротезирование тазобедренного сустава с резекцией проксимального отдела бедренной кости, а также назначено таргетное лечение pazопанибом (рис. 20).

Пациенту, 51 года, в мае 2013 г. выполнена нефрэктомия. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки с метастазами в парааортальных лимфатических узлах. Степень дифференцировки G₃. Через 7 мес

Таблица 4. Непосредственная эффективность лечения pazопанибом по критериям RECIST (n = 15)
Table 4. Immediate efficacy of pazopanib treatment according to RECIST criteria (n = 15)

Локализация метастазов Localization of metastases	Ответ на лечение, n (%) Treatment response, n (%)				
	объективный objective	полный full	частичный partial	стабилизация stabilization	прогрессирование progression
Легкие (n = 6) Lungs (n = 6)	Да	1 (6,6)	—	5 (33,0)	—
Надпочечники (n = 4) Adrenal glands (n = 4)	Да	—	4 (26,4)	—	—
Поджелудочная железа (n = 1) Pancreas (n = 1)	Да	—	—	1 (6,6)	—
Периферические лимфатические узлы (n = 1) Peripheral lymph nodes (n = 1)	Да	—	1 (6,6)	—	—
Кости (n = 1) Bones (n = 1)	Да	—	—	1 (6,6)	—
Головной мозг (n = 2) Brain (n = 2)	Да	—	—	—	2 (13,2)



Рис. 21. Фотография пациента: а — до лечения: метастазы в надключичных и шейных лимфатических узлах слева (некротический компонент указан стрелкой); б — после лечения pazопанибом: частичный ответ — уменьшение опухолевой массы, купирование некротического компонента опухоли (стрелка)
Fig. 21. Patient photo: a — before treatment: metastases to the supraclavicular cervical lymph nodes on the left (necrotic component shown by an arrow); б — after treatment with pazopanib: partial response — reduction of the tumor mass, arresting the necrotic component of the tumor (arrow)

(декабрь 2013 г.) после нефрэктомии отмечено прогрессирование заболевания — метастазы в надключичных и шейных лимфатических узлах слева. Больному было проведено 2 курса лечения pazопанибом с положительной динамикой (рис. 21).

Результаты и обсуждение

Период наблюдения составил 12 мес. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Как при всех видах метастатического рака, первичной целью лечения рака почки с метастазами являются стабилизация процесса и улучшение качества жизни пациентов, т. е. перевод агрессивного течения заболевания в хроническое — стадию ремиссии. Результаты частичного или полного ответа на проводимое таргетное лечение полностью зависят от характеристики рака, топического расположения метастазов, их количества и размеров. В связи с ростом интереса к клиническому применению таргетных препаратов в рутинной клинической практике у больных метастатическим ПКР мы представили результаты оценки эффективности лечения препаратом пазопаниб в 1-й линии и его воздействия на конкретные метастатические очаги у набранной группы пациентов в соответствии с критериями RECIST и рекомендациями онкологических ассоциаций (EAU, NCCN, ESMO).

У всех 15 пациентов мы получили объективный ответ на лечение: полный ответ — у 1 пациента, имеющего метастазы в легких, частичный ответ — в 5 случаях, стабилизацию процесса — в 7. В 2 случаях отмечено прогрессирование в виде развития рецидива метастатического очага в головном мозге, что потребовало повторного хирургического лечения. Из них в 1 случае

время до прогрессирования составило 18 мес, в другом — 8 мес. Время полного ответа — 6 мес, время стабилизации — 3 мес. Частичный ответ достигнут в период от 3 до 6 мес. В настоящее время все больные живы, случаев летальных исходов и неприемлемой токсичности не зарегистрировано.

Заключение

В рутинной клинической практике пазопаниб является препаратом выбора в таргетной терапии 1-й линии больных метастатическим раком почки. Препарат хорошо переносится и удобен в приеме в рамках амбулаторного режима. Пазопаниб показал высокую эффективность лечения метастатических очагов у всех пациентов, особенно при локализациях в надпочечниках, легких, лимфатических узлах шейной и надключичной областей. С учетом выраженного положительного воздействия на одиночные метастазы открывается возможность хирургического лечения пациентов с метастатическим раком почки, а имеющееся прогрессирование у больных с метастатическим поражением головного мозга связано с недостаточностью концентрации препарата в центральной нервной системе для обеспечения оптимального терапевтического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Злокачественные новообразования 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Ljungberg B., Cowan A., Hanbury D.C. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2012. Pp. 36–39.
- Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3):14–21. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. [Mikhaylenko D.S., Alekseev B.Ya., Efremov G.D., Kaprin A.D. Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):14–21. (In Russ.)].
- Ljungberg B., Handury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on Renal Cell Cancer. European Association of Urology 2013.
- Lonser R.R., Glenn C.M., Waltber M. et al. Von Hippel–Linday disease. Lancet 2003;361:2059–67.
- Heng D. Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129.
- Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival on previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(3):454–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.132. PMID: 25210086.
- Escudier B., Porta C., Schiminger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;(Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- 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.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID:18156031.
- Stemberg 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.
- 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.
- Escudier B., Bellmunt J., Negries 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.
- Stemberg 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.

16. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014;70(18):1769–70. DOI: 10.1056/NEJM1400731. PMID: 24785224.
17. Escudier B.J., Porta C., Bono P. et al. Abstract and oral presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Congress 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(18 suppl):abstr. CRA4502.
18. Вотриент. Инструкция по применению. [Votrient. Summary of product characteristics (In Russ.)].
19. Hawkins R., Hodge R., Chen M. et al. Abstract and poster at Joint ECCO ESMO Congress, September 2009. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(3):abstr. 7119, poster 132.
20. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2018. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
21. Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвыпуск 1):115–8. [Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients require the surgery? Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, special issue 1):115–8. (In Russ)].

Вклад авторов

П.Г. Березин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 В.В. Милованов: общее руководство исследованием, разработка дизайна исследования;
 А.А. Иванников: организация диагностических исследований в целях оценки результатов лечения;
 Н.А. Огнерубов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

P.G. Berezin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 V.V. Milovanov: general study leadership, developing the research design;
 A.A. Ivannikov: organization of diagnostic studies to evaluate the results of treatment;
 N.A. Ognerubov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.Г. Березин/P.G. Berezin: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

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: 19.10.2018. Принята к публикации: 24.12.2018.

Article received: 19.10.2018. Accepted for publication: 24.12.2018.

Рак почки: что нового в 2018 году

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

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

Контакты: Анна Сергеевна Маркова Mark-an1@yandex.ru

В настоящем обзоре, посвященном почечно-клеточному раку, описаны новые стандарты диагностики и лечения, новые рекомендации международных профессиональных организаций, ключевые исследования и некоторые интересные публикации для онкоурологов, представленные в 2018 г.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, биопсия почки, циторедуктивная нефрэктомия, таргетная терапия, иммунотерапия, индекс массы тела

Для цитирования: Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. Онкоурология 2018;14(4):48–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52

Renal cell carcinoma: What's new in 2018

V.B. Matveev, A.S. Markova

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

This review of renal cell carcinoma describes new diagnostics and treatment standards, new guidelines from international professional organizations, key studies, and some articles of interest for oncological urologists published in 2018.

Key words: renal cell carcinoma, kidney resection, kidney biopsy, cytoreductive nephrectomy, targeted therapy, immunotherapy, body mass index

For citation: Matveev V.B., Markova A.S. Renal cell carcinoma: What's new in 2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):48–52.

Рак почки составляет около 5 % в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 3 % среди женщин [1]. В России регистрируют более 23 тыс. новых случаев рака почки в год, среди которых на I и II стадии заболевания приходится 47,9 и 16,0 %, а на III и IV стадии – 15,5 и 19,1 % соответственно. Выявление рака почки преимущественно на ранних стадиях заболевания объясняет высокую частоту (93,1 %) применения хирургического метода как самостоятельного вида радикального лечения. Летальность на первом году, связанная главным образом с распространенными стадиями заболевания, составляет 15,2 % [2, 3].

Биопсия почки продолжает оставаться нечастой и непопулярной процедурой. В России морфологически верифицирован рак почки только в 84,8 % случаев [3] и преимущественно за счет хирургического лечения. Биопсию почки выполняют в основном в крупных медицинских учреждениях, которые располагают различными методами лечения и проводят консультирование пациентов со сложными клиническими ситуациями. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов перкутанная биопсия опухоли почки

необходима для морфологической верификации при неоднозначности радиологической картины и у пациентов с небольшим размером новообразования, которые являются кандидатами для активного наблюдения или для аблативного лечения, а также в случае выбора лекарственного лечения при метастатическом раке почки. Предпочтение следует отдавать core-биопсии, позволяющей получить материал для гистологического исследования [4]. По результатам метаанализа, проведенного L. Marconi и соавт., диагностическая точность биопсии опухоли почки составляет 90,3 % [5].

Американские коллеги также не всегда рекомендуют биопсию почки. Как показал опрос 1131 уролога из США, инициированный Американской ассоциацией урологов, 32 % специалистов никогда не выполняют биопсию опухоли размером ≤ 4 см, так как считают, что это не изменит тактику лечения. Урологи из академических центров достоверно чаще выполняют биопсии почек по сравнению с коллегами из государственных и частных клиник ($p < 0,001$). В то же время интервенционные радиологи выполняют биопсию малых опухолей почки практически всегда. Среди

других причин отказа от биопсии — риск получения ложных результатов, стоимость, риск развития имплантационных метастазов и отсутствие технических возможностей [6].

Новообразования кистозного строения не подлежат биопсии почки при отсутствии солидного компонента, поэтому основное значение имеет радиологическая картина. Пересмотреть рекомендации по тактике лечения сложных кист почек при Bosniak III в пользу активного наблюдения предлагают T. Chandrasekar и соавт., представившие анализ 336 случаев сложных кист почек из одного центра (185 (55,1 %) — Bosniak IF, 122 (36,3 %) — Bosniak III и 29 (8,6 %) — Bosniak IV). Медиана наблюдения составила 67,1 мес (34,4–101,6 мес). За этот период среди пациентов под динамическим наблюдением летальных исходов не было зафиксировано. В группе хирургического лечения только 1 пациент умер от рака почки, рецидив наблюдался у 2 больных [7].

По данным В. Т. Ristau и соавт., исследовавших результаты хирургического лечения 212016 больных раком почки со стадией T1–2, выполнение резекции почки ассоциировано с увеличением общей выживаемости (ОВ) при стадии T1a по сравнению с нефрэктомией. Однако достоверных различий не получено в показателях ОВ больных в возрасте старше 75 лет при выполнении резекции почки или нефрэктомии при стадии T1b/T2. Поэтому решение о выполнении резекции почки у пожилых больных с опухолями почки размером >4 см должно приниматься с учетом индивидуальных факторов риска [8].

В пользу резекции почки может также выступить работа А. Antonelli и соавт., в которой изучалось влияние почечной функции на онкологические результаты. Ретроспективный анализ данных 3457 пациентов из 7 клинических центров Италии, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (39 %) или резекция почки (61 %) по поводу рака почки стадии cT1–2 в период 1990–2015 гг., показал достоверную корреляцию скорости клубочковой фильтрации с опухолевоспецифической смертностью [9]. Роль каждой единицы скорости клубочковой фильтрации подтверждает необходимость выполнения органосохраняющих операций всегда, когда это возможно.

Выполнение резекции почки при опухолях размером ≥ 7 см также может быть целесообразным. М. W. W. Janssen и соавт. проанализировали отдаленные результаты лечения 123 больных светлоклеточным раком почки со стадией $\geq T2$, которым в разных центрах была выполнена или резекция почки ($n = 18$), или нефрэктомия ($n = 105$). Средний диаметр опухоли составил 8 см (7–18 см). Медиана наблюдения — 102 мес (3–367 мес). В группе резекции почки медиана ОВ ($p = 0,014$) и опухолевоспецифической выживаемости ($p = 0,04$) больных была больше, чем в группе

нефрэктомии. Однако частота осложнений $\geq III$ степени тяжести по классификации Clavien–Dindo была ожидаемо выше в группе резекции почки (16 % — кровотечения, уринома). Авторы работы сделали вывод о том, что выполнение резекции почки при крупных опухолях (≥ 7 см), если это технически возможно, не только улучшает функциональные результаты, но и может приводить к увеличению выживаемости больных [10].

Интересные данные получены немецкими исследователями Р. J. Goebell и соавт. о прогностическом значении индекса массы тела (ИМТ) у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Считается, что высокий ИМТ ассоциирован с повышенным риском развития рака почки, более высокой частотой развития осложнений после хирургического лечения и риском послеоперационного снижения почечной функции после нефрэктомии. В то же время высокий предоперационный ИМТ связан с улучшением выживаемости у пациентов с локализованным раком почки. По данным Р. J. Goebell и соавт., которые провели анализ регистра более 1500 пациентов с мПКР из 118 клинических центров Германии, медиана ОВ больных составила 24,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 19,3–28,5), 17,9 мес (95 % ДИ 15,3–20,8) и 10,9 мес (95 % ДИ 7,3–13,4) в группе высокого (>28 кг/м²), среднего (24–28 кг/м²) и низкого (<24 кг/м²) ИМТ соответственно. Таким образом, высокий ИМТ у больных мПКР является независимым фактором благоприятного прогноза ОВ ($p < 0,001$) [11].

До сих пор не закончены споры относительно целесообразности циторедуктивной нефрэктомии, оптимальной последовательности операции и системного лечения. Около 20 лет циторедуктивная нефрэктомия считалась стандартом лечения мПКР. Однако эффективность таргетной терапии поставила под сомнение необходимость удаления первичного очага [12–15]. В рандомизированном клиническом исследовании SURTIME, в котором сравнивались отдаленные результаты лечения в группе немедленной циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом и в группе терапии сунитинибом (3 курса) и отсроченного выполнения нефрэктомии при отсутствии прогрессирования после таргетной терапии, показана тенденция к преимуществу отсроченной нефрэктомии. В исследование были включены 99 больных светлоклеточным мПКР и с резектабельной первичной опухолью. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия не ухудшала 28-дневную выживаемость без прогрессирования (ВБП) ($p = 0,61$). Медиана ОВ больных составила 32,4 мес в группе отсроченного хирургического лечения и 15,0 мес в группе немедленной нефрэктомии ($p = 0,03$). В группе отсроченной нефрэктомии 48 из 49 пациентов получили сунитиниб, в группе немедленного

хирургического лечения – только 40 из 50 больных. Прогрессирование заболевания перед планируемой циторедуктивной нефрэктомией явилось причиной невыполнения операции у 14 пациентов, получавших на первом этапе сунитиниб [16].

Однако отсроченное начало таргетной терапии после циторедуктивной нефрэктомии также не является независимым предиктором уменьшения ОВ больных мПКР – сообщается в исследовании S.L. Woldu и соавт., проанализировавших данные 2716 пациентов (2006–2012 гг.) из национального канцер-регистра США. Отсроченным считалось начало терапии более чем через 6 мес после хирургического лечения. Интервал времени от операции до начала таргетной терапии не коррелировал с продолжительностью лекарственного лечения (время от начала таргетной терапии до смерти пациента; $p = 0,08$) [17].

Одним из нашумевших в 2018 г. и низвергнувшим циторедуктивную нефрэктомию с позиции стандарта лечения мПКР стало исследование CARMENA. В этом исследовании III фазы с дизайном non-inferiority проводилось сравнение результатов лечения 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на группу нефрэктомии + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба. Основной конечной точкой являлась ОВ больных. Результаты в группе сунитиниба были не хуже, чем в группе стандартной терапии (относительный риск (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,71–1,10; верхняя граница для исследования non-inferiority $\leq 1,20$). Медиана ОВ составила 13,9 мес в группе нефрэктомии + сунитиниб против 18,4 мес в группе сунитиниба. Однако в каждой группе рандомизации были выявлены отклонения от критериев включения: часть пациентов в группе нефрэктомии + сунитиниб не получали лекарственного ($n = 40$) или оперативного ($n = 16$) лечения и, напротив, 38 пациентов были прооперированы в группе сунитиниба, что могло повлиять на полученные результаты при анализе без исключения таких пациентов. Однако исследователями также представлены результаты анализа популяции PP2, которая включила пациентов после нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (по протоколу) и пациентов, получивших сунитиниб. Медиана ОВ составила 20,5 мес против 14,5 мес также в пользу сунитиниба (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,69–1,1). Поэтому основным выводом исследования CARMENA является то, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза [18].

Однако критики обращают внимание на некоторые ограничения исследования CARMENA, как, например, медленный набор, который был начат

еще в 2009 г., и возможную селекцию пациентов, не подходящих для хирургического лечения. Кроме того, с тех пор изменились стандарты лекарственной терапии мПКР. Согласно международным рекомендациям в 1-й линии терапии в группах плохого и промежуточного прогноза стандартом стала комбинация ипилимумаба и ниволумаба, а кабозантиниб, сунитиниб или пазопаниб могут быть применены только при невозможности назначения иммунотерапии вышеуказанной комбинации препаратов. С высокой степенью доказательности сунитиниб и пазопаниб рекомендованы в группе только хорошего прогноза [4, 19], которая не входила в анализ исследования CARMENA.

Таким образом, остается место циторедуктивной нефрэктомии при мПКР благоприятного и в ряде случаев промежуточного прогноза. Немедленная циторедуктивная нефрэктомия рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПКР, которым будет проводиться системная терапия сунитинибом [4].

В журнале “Urologic Oncology” в 2018 г. опубликована статья, в которой авторами доказана корреляция ОВ больных раком почки с лечебной активностью медицинского центра в эру таргетной терапии ($p < 0,0001$). В учреждениях, где проходят лечение более 8 больных мПКР в год, чаще назначается таргетная терапия (49,8 % против 46,1 %), чаще выполняются циторедуктивная нефрэктомия (36,9 % против 24,0 %) и метастазэктомия (18,9 % против 9,7 %) [20].

Применение таргетных препаратов полностью не решает проблему лечения мПКР. Показано, что полное удаление олигометастазов может увеличить выживаемость больных. Адьювантная терапия сорафенибом после метастазэктомии у больных распространенным раком почки изучалась в клиническом исследовании II фазы RESORT. После радикальной резекции метастазов 68 пациентов с мПКР были рандомизированы в группы сорафениба ($n = 32$) или поддерживающей терапии ($n = 36$) в течение 52 нед или до развития рецидива заболевания. Основная цель исследования по увеличению безрецидивной выживаемости на фоне терапии сорафенибом не была достигнута. Рецидив наблюдался у 14 пациентов в группе сорафениба и у 12 пациентов в группе контроля. Применение сорафениба было безопасным, но не оказывало значимого влияния на безрецидивную выживаемость больных мПКР после метастазэктомии [21].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, а также различные комбинации иммуноонкологических и таргетных препаратов продолжают исследоваться при мПКР и представляются перспективными. По данным клинического исследования II фазы

KEYNOTE-427 пембролизумаб показал высокую противоопухолевую активность в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. Частота объективных ответов составила 38 % в общей популяции, 42 % в группе промежуточного/плохого прогноза, 32 % в группе благоприятного прогноза и 50 % при наличии экспрессии PD-L1. Однолетняя ОВ больных составила 88,4 %. Профиль безопасности был схожим с описанным ранее для терапии пембролизумабом при других нозологиях [22].

Клиническое исследование III фазы IMmotion 151 рассматривает эффективность и безопасность комбинированной терапии anti-VEGF- и анти-PD-L1-агентами – бевацизумабом и атезолизумабом по сравнению с сунитинибом. Согласно промежуточным результатам достигнуто преимущество комбинации в показателях ВБП при наличии экспрессии PD-L1. Медиана ВБП составила 11,2 и 7,7 мес у пациентов, получавших атезолизумаб + бевацизумаб и сунитиниб соответственно ($p = 0,02$). Результаты по ОВ больных пока не достигнуты. Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была ниже при терапии комбинацией препаратов (40 %), чем при терапии сунитинибом (54 %) [23].

Результаты исследования III фазы JAVELIN Renal 101, представленные на ESMO 2018 в Германии, претендуют на изменение клинических рекомендаций по системной терапии мПКР. В 1-й линии лечения сравнивались комбинация авелумаб (ингибитор контрольных точек иммунитета) + акситиниб (тирозинкиназный ингибитор) с монотерапией сунитинибом. Медиана ВБП составила 13,8 мес против 7,2 мес в пользу комбинации препаратов ($p < 0,0001$) у пациентов с наличием экспрессии PD-L1 и 13,8 мес против 8,4 мес ($p = 0,0001$) вне зависимости от экспрессии PD-L1. Преимущество авелумаба и акситиниба наблюдалось не только вне зависимости от статуса PD-L1, но и во всех группах прогноза. Подтвержденный объективный ответ наблюдался в 55,2 и 25,5 % случаев в группах авелумаб + акситиниб и сунитиниба соответственно [24].

Таким образом, количество вариантов лекарственного лечения мПКР весьма велико и представлено как отдельными препаратами, так и их комбинациями. Проходят клинические испытания комбинации пегилированного интерлейкина-2 (NKNR-214) с ниволумабом, исследования эффективности моноклональных антител cG250 к карбоксиангидразе IX и многие другие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 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 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
4. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2018. Pp. 1–70.
5. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4): 660–73. DOI: 10.1016/j.euro-uro.2015.07.072. PMID: 26323946.
6. Patel R.M., Safiullah S., Okhunov Z. et al. Pretreatment diagnosis of the small renal mass: status of renal biopsy in the United States of America. *J Endourol* 2018;32(9):884–90. DOI: 10.1089/end.2018.0175. PMID: 29978713.
7. Chandrasekar T., Ahmad A.E., Fadaak K. et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199(3):633–40. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.078. PMID: 28941915.
8. Ristau B.T., Handorf E.A., Cahn D.B. et al. Partial nephrectomy is not associated with an overall survival advantage over radical nephrectomy in elderly patients with stage Ib–II renal masses: An analysis of the national cancer data base. *Cancer* 2018;124(19):3839–48. DOI: 10.1002/cncr.31582. PMID: 30207380.
9. Antonelli A., Minervini A., Sandri M. et al. Below safety limits, every unit of glomerular filtration rate counts: assessing the relationship between renal function and cancer-specific mortality in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(5):661–7. DOI: 10.1016/j.euro.2018.07.029. PMID: 30104082.
10. Janssen M.W.W., Linxweiler J., Terwey S. et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One* 2018;13(5):e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427. PMID: 29723225.
11. Goebell P.J., Müller L., Hübner A. et al. Body mass index as independent predictor of overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma at start of systemic treatment – Analyses from the German clinical RCC-Registry. *Urol Oncol* 2018;36(10):470.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.07.007. PMID: 30131294.
12. 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):v58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
13. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013. PMID: 11759643.
14. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interfe-

- ron-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70. PMID: 11583750.
15. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530. PMID: 10561319.
 16. Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543. PMID: 30543350.
 17. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1221–35. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.08.001. PMID: 30217763.
 18. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Kidney Cancer. Version 2.2019. September 17, 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
 20. Chen Y.W., Ornstein M.C., Wood L.S. et al. The association between facility case volume and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2018;36(10):470.e19–29. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.06.013. PMID: 30131292.
 21. Procopio G., Cognetti F., Miceli R. et al. A randomized, open label, multicenter phase 2 study, to evaluate the efficacy of sorafenib (So) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after a radical resection of the metastases: RESORT trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):4502.
 22. McDermott D.F., Lee J.L., 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;36(15):4500. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500.
 23. Motzer R.J., Powles Th., Atkins M.B. et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36(6):578.
 24. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J.B.A.G. et al. JAVELIN renal 101: a randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals Oncol* 2018;29(Suppl 8). Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.036>.

Вклад авторов

В. Б. Матвеев, А. С. Маркова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
 Authors' contributions

V.B. Matveev, A.S. Markova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

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: 19.10.2018. **Принята к публикации:** 26.12.2018.

Article received: 19.10.2018. **Accepted for publication:** 26.12.2018.

Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы

В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, А.В. Савинкова, А.В. Хачатурян, Д.А. Головина, Л.Н. Любченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Цель исследования – оценить прогностическое влияние герминальных патогенных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы, получивших радикальное лечение.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 102 больных раком предстательной железы, у которых был достигнут надир простатического специфического антигена после радикальной простатэктомии ($n = 85$) или лучевой терапии ($n = 17$). Критериями исключения были надир послеоперационного простатического специфического антигена $\geq 0,2$ нг/мл, наличие адъювантной гормональной терапии. При наблюдении биохимический рецидив выявлен у 65 (63,7 %) больных, метастатическое прогрессирование заболевания – у 39 (38,2 %). Всем пациентам выполнена ДНК-диагностика герминальных клинически значимых патогенных мутаций 1100delC, 1157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA в гене *BRCA1*, 6174delT в гене *BRCA2* с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (панель «Онко-генетика», регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08415), вторым этапом проведено определение кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру на платформе Beckman Coulter epomeLab GeXP.

Результаты. Патогенные герминальные мутации в гене *CHEK2* выявлены в 16 (15,7 %) из 102 случаев: миссенс-мутация 1157T (с. 470T>C, rs17879961) в гетерозиготном состоянии у 15 (14,7 %) пациентов, мутация IVS2+IG>A (с. 319+IG>A, rs765080766) в гетерозиготном состоянии у 1 (0,9 %).

Случаев наследования мутации 1100delC в гене *CHEK2* и клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не обнаружено. Герминальные мутации 1157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* являются достоверным независимым маркером неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива (отношение рисков (ОР) 3,272; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,688–6,341; $p < 0,001$) и имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; $p = 0,072$). Данные подгруппового анализа подтверждают независимую прогностическую значимость патогенных герминальных мутаций в гене *CHEK2* при локализованной стадии рака предстательной железы (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; $p = 0,045$; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также тенденцию значимости для больных с местно-распространенными стадиями T3–T4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; $p = 0,052$) и ЛюбаяN1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$). Герминальные мутации 1157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98; $p < 0,001$) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$) после радикального лечения. Настоящее исследование имеет определенные ограничения, связанные с ретроспективным набором и малой выборкой пациентов. **Заключение.** Герминальные мутации 1157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* являются фактором неблагоприятного прогноза для больных раком предстательной железы, ассоциированным с повышенным риском раннего биохимического рецидива и метастатического прогрессирования заболевания после радикального лечения, снижением выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, герминальные мутации, *CHEK2*, мутация 1157T, мутация IVS2+IG>A, прогностический фактор, выживаемость без биохимического рецидива, безметастатическая выживаемость

Для цитирования: Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(4):53–67.

Impact of germline CHEK2 mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer

V.B. Matveev, A.A. Kirichek, A.V. Savinkova, A.V. Khachatryan, D.A. Golovina, L.N. Lyubchenko

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

Objective: to evaluate the prognostic value of pathogenic germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations on biochemical relapse-free survival (BRFS) and metastasis-free survival (MFS) following radical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer (PCa).

Materials and methods. Tumor features and outcomes of 102 patients with PCa were analyzed. In all patients nadir prostate-specific antigen (PSA) have been achieved: radical prostatectomy was undergone by 85 patients; 17 patients received radical radiotherapy. Exclusion criteria were postoperative nadir PSA ≥ 0.2 ng/mL, adjuvant hormone therapy. During follow-up a total of 65 (63.7 %) patients developed biochemical relapse (BCR), and 39 (38.2 %) patients developed metastatic progression of PCa. All patients were genotyped for clinically significant pathogenic germline mutations 1100delC, I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA in the BRCA1 gene, 6174delT in the BRCA2 gene by polymerase chain reaction real-time using a set "OncoGenetics" (LLC "Research and Production Company DNA-Technology", Russia, registration certificate № 2010/08415). The second step was the determination of the coding part of the BRCA1 and BRCA2 genes by the Sanger sequencing using a set "Beckman Coulter enomeLab GeXP".

Results. Pathogenic germline mutations in the CHEK2 gene were identified in 16 (15.7 %) patients: heterozygous missense mutation I157T (c.470T>C, rs17879961) was identified in 15 (14.7 %) patients, heterozygous mutation IVS2+IG>A (c.319+IG>A, rs765080766) was identified in 1 (0.9 %) patient. No cases of the 1100delC mutation in the CHEK2 gene and clinically significant mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes were detected. Germline mutations I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene are statistically significant independent unfavorable prognostic factor for BRFS (hazard ratio (HR) 3.272; 95 % confidence interval (CI) 1.688–6.341, $p < 0.001$) and marginally significant independent unfavorable prognostic factor for MFS (HR 2.186; 95 % CI 0.932–5.126, $p = 0.072$). Subgroup analysis confirm independent prognostic value of germline CHEK2 mutations in patients with localized PCa (for BRFS HR 3.048; 95 % CI 1.024–9.078; $p = 0.045$; for MFS HR 5.168; 95 % CI 1.231–21.699; $p = 0.025$), and its marginally significant prognostic value in patient with locally advanced PCa T3–T4N0M0 (for BRFS HR 3.099; 95 % CI 0.991–9.689; $p = 0.052$) and TanyN1M0 stage (for MFS HR 5.089; 95 % CI 0.724–35.755; $p = 0.102$). Germline mutations I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene are associated with increased risk of early BCR during 12 months (HR 3.795; 95 % CI 2.06–6.98; $p < 0.001$) and early metastatic progression during 24 months (HR 6.72; 95 % CI 2.02–22.34; $p = 0.004$) following radical treatment. This study has certain limitations due to its retrospective recruitment and a small sample of patients.

Conclusions. Our results confirm that germline CHEK2 mutations I157T and IVS2+IG>A are an unfavorable prognostic factor for patients with PCa, associated with increased risk of early biochemical relapse and metastatic progression, worse BRFS and MFS.

Key words: prostate cancer, germline mutations, CHEK2, mutation I157T, mutation IVS2+IG>A, prognostic factor, biochemical relapse free survival, metastasis-free survival

For citation: Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V. et al. Impact of germline CHEK2 mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):53–67.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России, уступая только опухолям трахеи, бронхов и легких, и является основной онкологической патологией (18,1 %) в возрастной группе мужчин старше 60 лет [1]. За последние 10 лет изменилась структура заболеваемости РПЖ: увеличилась доля больных с опухолевым процессом локализованной I–II стадии (в 2017 г. 57,0 %), существенно уменьшилась доля больных с III (23,9 %) и IV (18,1 %) стадиями [2]. Несмотря на внедрение стратификации заболевания с различными группами прогноза (низкого, промежуточного или высокого риска), учитывающей уровень простатического специфического антигена (ПСА) в крови, гистологическую градацию опухоли (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)) и клиническую стадию [3], отмечается вариабельность клинического течения РПЖ в каждой

группе [4]. Среди факторов неблагоприятного прогноза присутствуют не только низкодифференцированная гистологическая градация (индекс Глисона ≥ 8), но и другие патоморфологические характеристики – наличие лимфоваскулярной опухолевой инвазии [5], перинеуральной инвазии [6], гистологического варианта протоковой карциномы [7].

Гетерогенность РПЖ отмечается не только по клиническим, патоморфологическим, но и молекулярным характеристикам. В настоящее время на основе геномных различий предложена классификация молекулярных подтипов метастатического кастрационно-резистентного РПЖ [8]. Потенциально перспективным представляется использование молекулярных биомаркеров и при выявлении ранних стадий РПЖ, когда проводится выбор между радикальным лечением, активным наблюдением или даже комбинированным лечением. Точное прогнозирование рецидивов и метастатического прогрессирования заболевания

становится еще более важным с учетом наметившейся тенденции существенного уменьшения частоты проведения адъювантной терапии после радикального лечения [9, 10].

В настоящее время с появлением секвенирования нового поколения (NGS) активно исследуется мутационный профиль у больных РПЖ. Геномные исследования показали ведущую роль генов репарации ДНК (DDR) в канцерогенезе, особенно при местнораспространенной [11] и метастатической [12] форме опухолевого процесса. У 8–12 % пациентов с рецидивом или распространенной формой РПЖ могут быть обнаружены герминальные молекулярные перестройки в генах DDR [12]. Среди них наиболее частыми являются мутации в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM* и *BRCA1* [13].

Цель исследования – оценить прогностическое влияние герминальных патогенных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местнораспространенным РПЖ, получивших радикальное лечение.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 102 пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы, которые наблюдались в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина после радикального лечения. При первичном обследовании у всех пациентов подтверждено отсутствие отдаленных метастазов. Радикальная простатэктомия проведена 85 больным, радикальная лучевая терапия – 17. У всех пациентов был достигнут надир ПСА после лучевой терапии или послеоперационный надир ПСА $\leq 0,2$ нг/мл. При наблюдении биохимический рецидив выявлен у 65 (63,7 %) больных, метастатическое прогрессирование заболевания – у 39 (38,2 %).

Всем пациентам провели ДНК-диагностику герминальных клинически значимых патогенных мутаций 1100delC, I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (панель «Онко-генетика», регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08415). Вторым этапом выполняли определение кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру (Beckman Coulter enomeLab GeXP).

Статистическую обработку материалов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 22 (IBM Corp., США). Точный критерий Фишера использовали для нахождения различий между качественными

показателями (стадия Т, индекс Глисона и др.) у пациентов с герминальными мутациями и носителей дикого типа. Метод параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) применяли для оценки различий в группах при нормальном виде распределения числовых данных (уровень ПСА, возраст), при отсутствии нормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни). Выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, статистические различия – с помощью *log-rank*-теста. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость проводили однофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В многофакторную модель были включены факторы риска с наиболее значимым влиянием на выживаемость ($p < 0,1$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Патогенные герминальные мутации в гене *CHEK2* выявлены у 16 пациентов: миссенс-мутация I157T в экзоне 4 (с. 470T>C, rs17879961 (рис. 1а)) в гетерозиготном состоянии у 15 (14,7 %) пациентов, мутация IVS2+1G>A в экзоне 2 (с. 319+1G>A, rs765080766 (рис. 1б)) в гетерозиготном состоянии у 1 (0,98 %) пациента (табл. 1). Мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* зарегистрированы в Международной базе данных как патогенные клинически значимые варианты [14]. Достоверных различий в частоте герминальных мутаций в гене *CHEK2* в зависимости от стадии заболевания не выявлено ($p = 0,732$). Случаев наследования мутации 1100delC в гене *CHEK2*, клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не обнаружено. При анализе кодирующей части генов *BRCA1/2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру на платформе Beckman Coulter enomeLab GeXP патогенных клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не выявлено.

В зависимости от результатов генотипирования пациенты были распределены на 2 группы: носители мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* – *mtCHEK2*(+) и без выявленных мутаций 1100delC, I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* – *mtCHEK2*(-).

Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Возраст (медианы 64 и 60 лет (рис. 2а)) и уровень ПСА на момент выявления РПЖ (медианы 11,17 и 11,23 нг/мл (рис. 2б)) достоверно не различались в обеих группах ($p = 0,279$ и $p = 0,571$ соответственно).

Обе группы оказались статистически сопоставимы по распределению по стадиям Т ($p = 0,591$) и N ($p = 0,766$), гистологической градации опухоли

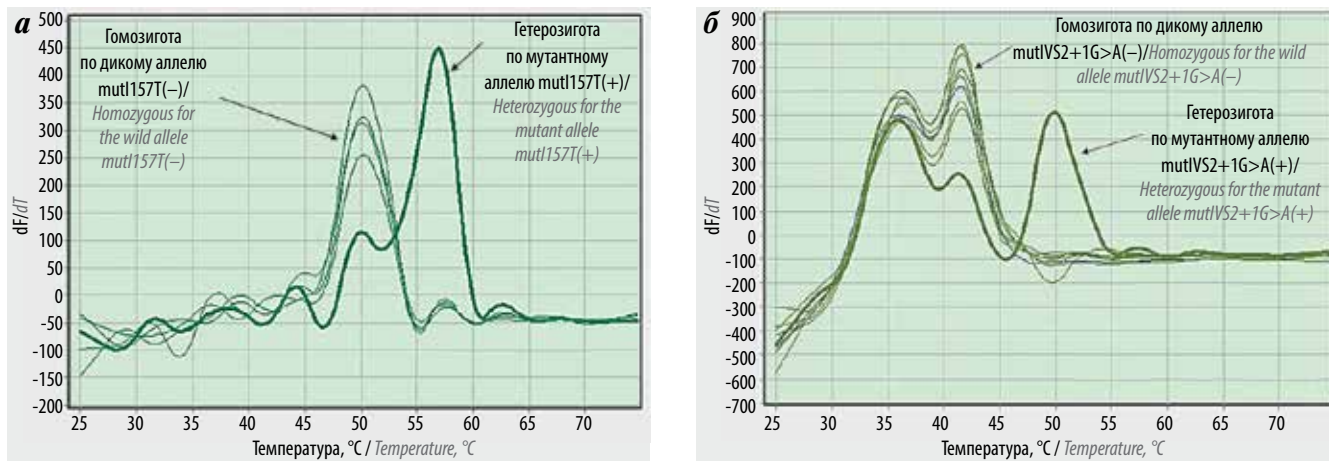


Рис. 1. Дифференциальная кривая плавления гена CHEK2 при миссенс-мутации I157T (а) и мутации IVS2+1G>A (б)
 Fig. 1. Differential melting curve of the CHEK2 gene in missense mutation I157T (a) and mutation IVS2+1G>A (b)

Таблица 1. Клинически значимые герминальные мутации в генах репарации ДНК, выявленные при генотипировании у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

Table 1. Clinically significant germline mutations in DNA repair genes identified by genotyping in patients with localized and locally advanced prostate cancer

Мутация Mutation	Ген Gene	Состояние аллеля State of allelic	Локализованная T2N0M0, n (%) Localized T2N0M0, n (%)	Местно-распростра- ренная T3–T4N0M0, n (%) Locally advanced T3–T4N0M0, n (%)	Местно-распростра- ренная TлюбаяN1M0, n (%) Locally advanced TanyN1M0, n (%)
I157T	CHEK2	Гетерозиготное Heterozygous	7 (13,46)	5 (17,20)	3 (14,29)
IVS2+1G>A	CHEK2	Гетерозиготное Heterozygous	—	1 (3,45)	—

по классификации ISUP [15] ($p = 0,246$), частоте низкодифференцированных форм опухоли с индексом Глисона ≥ 8 (31,25 % против 16,3 %; $p = 0,172$), местно-распространенных стадий T3–T4 (50,0 % против 41,9 %; $p = 0,591$), периневральной (68,75 % против 60,5 %; $p = 0,588$) и лимфоваскулярной (25,0 % против 25,6 %; $p = 1,00$) инвазии опухоли, кривозных структур в опухоли (18,75 % против 5,8 %; $p = 0,109$) и частоте положительного края резекции (12,5 % против 8,1 %; $p = 0,629$). Выявлено отсутствие достоверного различия в надире послеоперационного уровня ПСА (медиана 0,02 нг/мл, межквартильный диапазон 0,008–0,08) у пациентов в обеих группах ($p = 0,532$) (рис. 3).

В группе *mtCHEK2*(+) была выше доля пациентов с ранним началом заболевания в возрасте до 55 лет (37,5 % против 26,7 %) и семейных форм РПЖ (25,0 % против 20,9 %), по сравнению с *mtCHEK2*(–), однако различие было статистически незначимым ($p = 0,381$ и $p = 0,744$ соответственно).

Влияние герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 на выживаемость без биохимического рецидива. В анализ выживаемости без биохимического

рецидива включены данные 89 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями исключения были наличие адьювантной лучевой или гормональной терапии, надир послеоперационного ПСА $\geq 0,2$ нг/мл.

Медиана надир ПСА составила 0,02 нг/мл (межквартильный диапазон 0,0080–0,090 нг/мл), без достоверного различия между обеими группами пациентов ($p = 0,793$).

При медиане наблюдения после радикального лечения 57,9016 мес (межквартильный диапазон 35,9672–88,2131 мес) биохимический рецидив заболевания выявлен у 13 (86,7 %) пациентов *mtCHEK2*(+) и у 41 (55,4 %) пациента *mtCHEK2*(–).

Ранние биохимические рецидивы в течение ≤ 12 мес после радикального лечения достоверно чаще выявлялись в группе *mtCHEK2*(+), чем в группе *mtCHEK2*(–): 66,7 % против 17,6 % (отношение рисков (ОР) 3,795; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,06–6,98; $p < 0,001$).

Медиана выживаемости без биохимического рецидива больных в группе *mtCHEK2*(+) составила 4,885 мес (95 % ДИ 1,409–8,362 мес) и была досто-

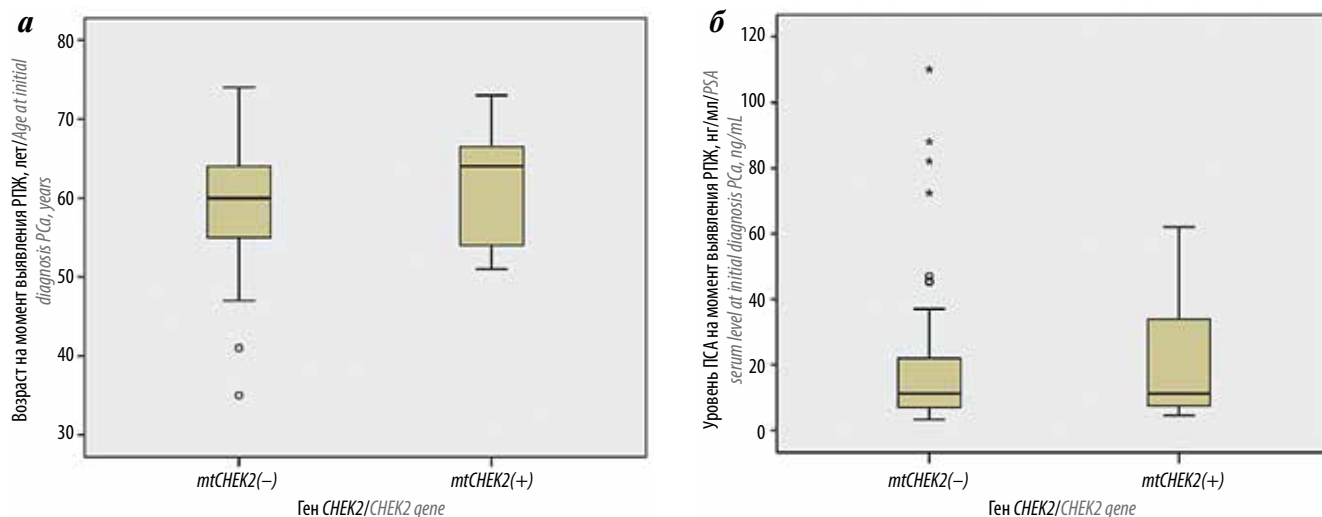


Рис. 2. Сравнение возраста (а) и уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови (б) на момент выявления рака предстательной железы (РПЖ) у больных в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+IG>A в гене CHEK2
Fig. 2. Comparison of the age (a) and prostate-specific antigen (PSA) serum level (b) at the initial diagnosis in patients with prostate cancer (PCa) by germline mutation I157T and IVS2+IG>A status in the CHEK2 gene

Таблица 2. Сравнение основных клиничко-морфологических характеристик у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+IG>A в гене CHEK2

Table 2. Comparison of the baseline clinicopathologic characteristics in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+IG>A status in the CHEK2 gene

Клиническая характеристика Patient characteristic	mtCHEK2(+)	mtCHEK2(-)	p
Медиана возраста на момент выявления рака предстательной железы (межквартильный интервал), лет Median age at initial diagnosis of prostate cancer (interquartile range), years	64 (53,5–66,75)	60 (55–64)	0,279
Медиана уровня простатического специфического антигена на момент выявления рака предстательной железы (межквартильный интервал), нг/мл Median prostate-specific antigen level at initial diagnosis of prostate cancer (interquartile range), ng/mL	11,17 (7,0–36,44)	11,23 (7,07–22,05)	0,571
Распределение по стадии T, n (%): Tumor stage T, n (%):			
T2	8 (50)	50 (58,1)	0,548
T3	8 (50)	34 (39,6)	
T4	0	2 (2,3)	
Распределение по стадии N, n (%): Nodal stage N, n (%):			
N0	13 (81,25)	67 (77,9)	0,766
N1	3 (18,75)	19 (22,1)	
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP, n (%): Histologic grade of tumor by ISUP grading system of PCa, n (%):			
I	6 (37,5)	44 (51,2)	0,246
II	4 (25,0)	20 (23,3)	
III	1 (6,25)	7 (8,1)	
IV	3 (18,75)	8 (9,3)	
V	2 (12,5)	7 (8,1)	

верно ниже, чем в группе mtCHEK2(-) – 43,607 мес (95 % ДИ 28,780–58,433 мес), различие имеет статистическую значимость (p <0,001, log-rank-тест).

График выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения РПЖ в зависимости от носительства герминальных мутаций

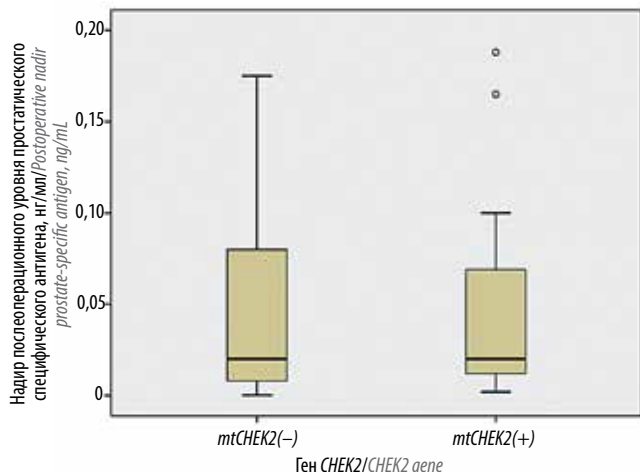


Рис. 3. Сравнение надира послеоперационного уровня простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 3. Comparison of postoperative nadir prostate-specific antigen in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 представлен на рис. 4.

К наиболее значимым факторам прогноза выживаемости без биохимического рецидива в однофакторном регрессионном анализе относится наличие криброзных структур в опухоли (ОР 4,68; 95 % ДИ 2,20–9,97; $p < 0,001$) и герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 (ОР 3,61; 95 % ДИ 1,88–6,92; $p < 0,001$). Статистически значимая связь с риском биохимического рецидива также отмечалась для перинеуральной инвазии опухоли, низкодифференцированной градации опухоли, положительного края резекции, стадии N1, местно-распространенной стадии T3–T4 и уровня ПСА на момент выявления заболевания ≥ 10 нг/мл (табл. 3).

В многофакторном регрессионном анализе Кокса (табл. 4) независимыми факторами прогноза выживаемости без биохимического рецидива оказались только 3 фактора: герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 (ОР 3,27; 95 % ДИ 1,69–6,34; $p < 0,001$), перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,11; 95 % ДИ 1,63–5,94; $p = 0,001$) и наличие положительного края резекции (ОР 2,97; 95 % ДИ 1,31–6,72; $p = 0,009$).

При подгрупповом анализе в зависимости от стадии заболевания (табл. 5) выявлено статистически значимое снижение выживаемости без биохимического рецидива пациентов группы mtCHEK2(+), по сравнению с группой mtCHEK2(-), при локализованной стадии РПЖ (медианы 6,85 мес против 105,18 мес; $p = 0,008$) и местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (медианы 3,21 мес против 20,0 мес; $p = 0,008$), а также отмечена тенденция к снижению

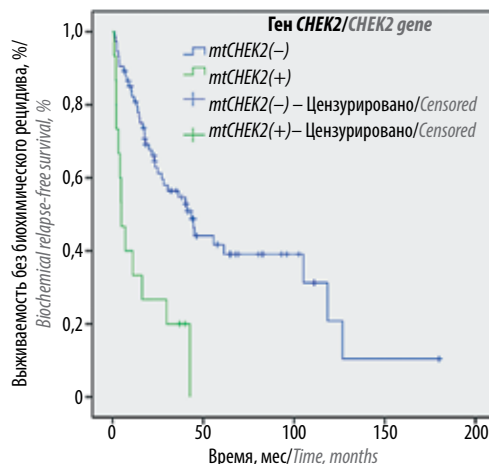


Рис. 4. Выживаемость без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 4. Biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

выживаемости в подгруппе местно-распространенного РПЖ стадии T3–T4N0M0 (медианы 11,12 мес против 18,26 мес; $p = 0,065$); графики выживаемости представлены на рис. 5. В многофакторном регрессионном анализе Кокса герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 являются независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива у пациентов с локализованной стадией РПЖ (ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; $p = 0,045$), а также имеют тенденцию к значительному снижению выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ местно-распространенной стадии T3–T4N0M0 (ОР 3,10; 95 % ДИ 0,99–9,69; $p = 0,052$).

Влияние герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 на безметастатическую выживаемость. В анализ безметастатической выживаемости включены данные всех 102 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями исключения были проведение адъювантной гормональной терапии, надир послеоперационного ПСА $\geq 0,2$ нг/мл.

При медиане наблюдения после радикального лечения РПЖ 64,9016 мес (межквартильный диапазон 36,7869–89,1969 мес) метастатическое прогрессирование заболевания выявлено у 8 (50 %) пациентов mtCHEK2(+) и у 32 (37,21 %) пациентов mtCHEK2(-).

Ранее метастатическое прогрессирование в течение 24 мес после радикального лечения достоверно чаще выявлялось в группе mtCHEK2(+), чем в группе mtCHEK2(-): 31,25 % против 4,65 % (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$).

Медиана безметастатической выживаемости больных в группе mtCHEK2(+) составила 40,36 мес

Таблица 3. Прогностические факторы выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса

Table 3. Prognostic factors for biochemical relapse-free survival and metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by univariate Cox regression analysis

Фактор прогноза Prognostic factor	Выживаемость без биохимического рецидива Biochemical relapse-free survival		Безметастатическая выживаемость Metastasis-Free survival	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>
Местно-распространенная стадия Т3–Т4 Locally advanced stage T3–T4	1,91 (1,11–3,29)	0,019	1,81 (0,96–3,42)	0,067
Опухолевое вовлечение регионарных лимфатических узлов (стадия N1) Regional lymphatic nodal involvement (stage N1)	2,30 (1,24–4,28)	0,008	4,01 (2,06–7,82)	<0,001
Уровень простатического специфического антигена на момент выявления рака предстательной железы, нг/мл: Prostate-specific antigen level at initial diagnosis of prostate cancer, ng/mL:	≥10	1,75 (1,01–3,03)	2,28 (1,13–4,60)	0,022
	≥20	1,476 (0,84–2,61)	2,77 (1,46–5,26)	0,002
Низкодифференцированная гистологическая градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥8 Poorly differentiated (high grade) prostate cancer with Gleason score ≥8	3,36 (1,83–6,17)	<0,001	4,32 (2,21–8,45)	<0,001
Положительный край резекции Positive resection margin	3,294 (1,47–7,39)	0,004	2,71 (1,12–6,54)	0,027
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	3,609 (1,88–6,92)	<0,001	2,19 (0,996–4,80)	0,051
Наличие крибровых структур в опухоли Presence of cribriform morphology in tumor	4,683 (2,20–9,97)	<0,001	3,56 (1,46–8,68)	0,005
Перинеуральная инвазия опухоли Perineural invasion of tumor	3,49 (1,84–6,62)	<0,001	2,93 (1,42–6,07)	0,004
Лимфоваскулярная инвазия опухоли Lymphovascular invasion of tumor	1,59 (0,89–2,83)	0,118	1,85 (0,97–3,54)	0,062

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
Note. Here and in the tables 4–7: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Таблица 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении факторов прогноза выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы

Table 4. Multivariate Cox regression analysis for biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>
Положительный край резекции Positive resection margin	2,97 (1,31–6,72)	0,009
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	3,27 (1,69–6,34)	<0,001
Перинеуральная инвазия опухоли Perineural invasion of tumor	3,11 (1,63–5,94)	0,001

(95 % ДИ 10,63–70,09 мес) и была достоверно ниже, чем в группе *mtCHEK2(-)* – 95,57 мес (95 % ДИ 49,22–141,93 мес), различие является статистически значимым (*p* = 0,046, *log-rank*-тест). При статусе *mtCHEK2(+)* 12-месячная безметастатическая выживаемость после

радикального лечения была 81,3 ± 9,8 % и при статусе *mtCHEK2(-)* – 97,6 ± 1,7 %, 3-летняя безметастатическая выживаемость – 68,8 ± 11,6 и 88,5 ± 3,6 % соответственно, 5-летняя безметастатическая выживаемость – 48,1 ± 14,9 и 73,1 ± 5,6 % соответственно.

Таблица 5. Сравнение медиан и независимых факторов неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы при различных стадиях заболевания и в зависимости от носительства герминальных мутаций *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2*

Table 5. Comparison of the median biochemical relapse-free survival and its independent prognostic unfavorable factors following radical treatment in patients with prostate cancer by different disease stages and germline mutation *I157T* and *IVS2+1G>A* status in the *CHEK2* gene

Стадия рака предстательной железы Prostate cancer stage	Медиана выживаемости без биохимического рецидива (95 % ДИ), мес Median biochemical relapse-free survival (95 % CI), month			Независимый фактор прогноза выживаемости без биохимического рецидива Independent prognostic factor for biochemical relapse-free survival
	<i>mtCHEK2</i> (+)	<i>mtCHEK2</i> (-)	<i>p</i> , <i>log-rank</i> -тест <i>p</i> , <i>log-rank</i> test	
Локализованная Localized	6,852 (1,804–11,901)	105,180 (20,279–190,082)	0,008	Положительный край резекции (ОР 9,447; 95 % ДИ 1,808–49,345; <i>p</i> = 0,008) Positive resection margin (HR 9.447; 95 % CI: 1.808–49.345; <i>p</i> = 0.008) Герминальные мутации <i>I157T</i> и <i>IVS2+1G>A</i> в гене <i>CHEK2</i> (ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; <i>p</i> = 0,045) Germline mutations <i>I157T</i> and <i>IVS2+1G>A</i> in the <i>CHEK2</i> gene (HR 3.048; 95 % CI 1.024–9.078; <i>p</i> = 0.045) Перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,011; 95 % ДИ 1,136–7,983; <i>p</i> = 0,027) Perineural invasion of tumor (HR 3.011; 95 % CI 1.136–7.983; <i>p</i> = 0.027)
Местно-распространенная Т3–Т4N0M0 Locally advanced T3–T4N0M0	11,115 (0–30,826)	18,262 (9,029–27,495)	0,065	Перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,184; 95 % ДИ 0,960–10,563; <i>p</i> = 0,058) Perineural invasion of tumor (HR 3.184; 95 % CI 0.960–10.563; <i>p</i> = 0.058) Герминальные мутации <i>I157T</i> и <i>IVS2+1G>A</i> в гене <i>CHEK2</i> (ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; <i>p</i> = 0,052) Germline mutations <i>I157T</i> and <i>IVS2+1G>A</i> in the <i>CHEK2</i> gene (HR 3.099; 95 % CI 0.991–9.689; <i>p</i> = 0.052) Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли (<i>p</i> = 0,065) Poorly differentiated (high grade) prostate cancer (<i>p</i> = 0.065)
Местно-распространенная ТлюбаяN1M0 Locally advanced TanyN1M0	3,213 (0,904–5,522)	20,0 (1,874–38,126)	0,008	Крибровые структуры в опухоли (ОР 6,981; 95 % ДИ 1,612–30,2361; <i>p</i> = 0,009) Cribriform morphology in tumor (HR 6.981; 95 % CI 1.612–30.2361; <i>p</i> = 0.009)

График безметастатической выживаемости после радикального лечения РПЖ в зависимости от носительства герминальных мутаций *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2* представлен на рис. 6.

Анализ Кокса обнаружил, что герминальные мутации *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2* являются независимым фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с тенденцией снижения безметастатической выживаемости после радикального лечения РПЖ (однофакторный анализ: ОР 2,19; 95 % ДИ 0,996–4,80; *p* = 0,051; многофакторный анализ: ОР 2,19; 95 % ДИ 0,93–5,13; *p* = 0,072). Другие факторы прогноза безметастатической выживаемости представлены в табл. 3 и 6 (результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса).

При подгрупповом анализе в зависимости от стадии заболевания (табл. 7) выявлено статистически значимое снижение безметастатической выживаемости пациентов группы *mtCHEK2*(+), по сравнению с *mtCHEK2*(-), при локализованной стадии РПЖ (медианы 40,36 мес против 158,16 мес; *p* = 0,013) и местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (медианы 11,38 мес против 48,82 мес; *p* < 0,001). В подгруппе местно-распространенной стадии Т3–Т4N0M0 обнаружено отсутствие достоверного различия безметастатической выживаемости (медиана не достигнута при *mtCHEK2*(+) и составила 95,57 мес при *mtCHEK2*(-); *p* = 0,860). Графики выживаемости представлены на рис. 7. По данным многофакторного регрессионного анализа герминальные мутации

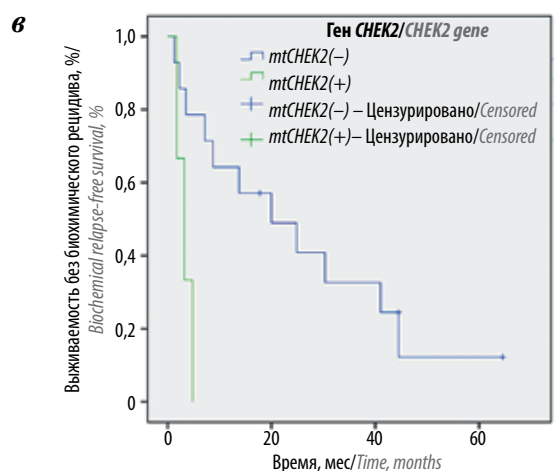
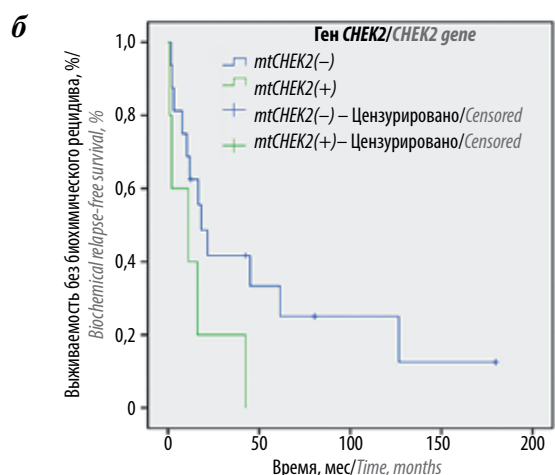
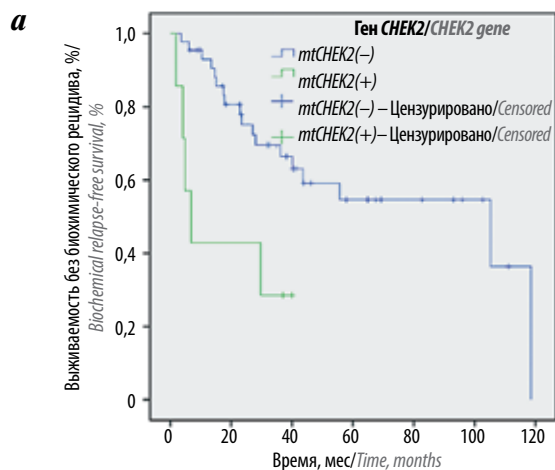


Рис. 5. Выживаемость без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы локализованной (а), местно-распространенной T3–T4N0M0 (б) и ТлюбаяN1M0 (в) стадии в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 5. Biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with localized (a), locally advanced T3–T4N0M0 (б) or TanyN1M0 (в) prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

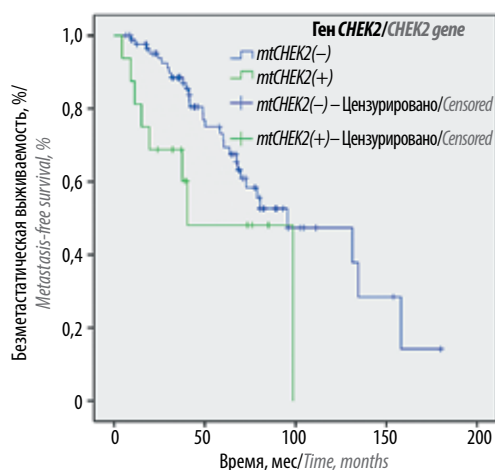


Рис. 6. Безметастатическая выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2
Fig. 6. Metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* являются независимым фактором неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных локализованной стадии РПЖ (ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза при местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$).

Обсуждение

Ген *CHEK2* относится к онкосупрессорным, кодирует белок checkpoint протеинкиназу 2 (Chk2) – один из ключевых регуляторов клеточного цикла, его активация происходит в случае разрывов ДНК и приводит к апоптозу клеток и торможению клеточного цикла до репарации ДНК [16, 17]. Chk2 является основным эффектором реакции клетки на двунитевые разрывы ДНК [18–20], активирующие протеинкиназу АТМ семейства PIKK [21]. Механизм действия АТМ включает прямое фосфорилирование определенных белков сигнальных путей, а также фосфорилирование и активацию белка Chk2 [22, 23]. Активированная протеинкиназа Chk2 отделяется от локуса повреждения и запускает дальнейший каскад фосфорилирования [24]: к субстратам фосфорилирования Chk2 относятся белок BRCA1, белок p53, фактор транскрипции E2F1, белок PML, фосфатазы Cdc25 (рис. 8). Мутации в гене *CHEK2*, запускающие нарушение функции белка Chk2, связаны с канцерогенезом целого ряда опухолей [19, 25], в том числе семейных форм рака молочной железы [26, 27], миелодиспластического синдрома [28], РПЖ [29], рака толстой кишки [30], легкого [31], остеосаркомы [32] и др. Для российской популяции

Таблица 6. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении факторов прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы

Table 6. Multivariate Cox regression analysis for metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	p
Опухолевое вовлечение регионарных лимфатических узлов (стадия N1) Regional lymphatic nodal involvement (stage N1)	3,70 (1,78–7,68)	<0,001
Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли Poorly differentiated (high grade) prostate cancer	2,83 (1,36–5,87)	0,005
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	2,19 (0,93–5,13)	0,072

Таблица 7. Сравнение медиан и независимых факторов прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы при различных стадиях заболевания и в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*

Table 7. Comparison of the median metastasis-free survival and its independent prognostic factors following radical treatment in patients with prostate cancer by different disease stages and germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the *CHEK2* gene

Стадия рака предстательной железы Prostate cancer stage	Медиана безметастатической выживаемости (95 % ДИ), мес Median metastasis-free survival (95 % CI), month			Независимый фактор прогноза безметастатической выживаемости Independent prognostic factor for metastasis-free survival
	mt <i>CHEK2</i> (+)	mt <i>CHEK2</i> (-)	p, log-rank-тест p, log-rank test	
Локализованная Localized	40,361 (10,827–69,894)	158,164	0,013	Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> (ОР 5,17; 95 % ДИ 1,23–21,70; p = 0,025) Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene (HR 5.17; 95 % CI 1.23–21.70; p = 0.025)
Местно-распространенная T3–T4N0M0 Locally advanced T3–T4N0M0	Не достигнута Not reached	95,574 (71,415–119,733)	0,860	Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли (ОР 5,79; 95 % ДИ 1,82–18,36; p = 0,003) Poorly differentiated (high grade) prostate cancer (HR 5.79; 95 % CI 1.82–18.36; p = 0.003)
Местно-распространенная Глубокая N1M0 Locally advanced TanyN1M0	11,377 (0,201–22,553)	48,820 (35,278–62,362)	<0,001	Лимфоваскулярная инвазия опухоли (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,07–0,83; p = 0,024) Lymphovascular invasion of tumor (HR 0.25; 95 % CI 0.07–0.83; p = 0.024)
				Крибровые структуры в опухоли (ОР 5,78; 95 % ДИ 0,95–35,23; p = 0,057) Cribriform morphology in tumor (HR 5.78; 95 % CI 0.95–35.23; p = 0.057)
				Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> (ОР 5,09; 95 % ДИ 0,72–35,76; p = 0,102) Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene (HR 5.09; 95 % CI 0.72–35.76; p = 0.102)

наиболее распространенными герминальными молекулярными перестройками в гене *CHEK2* являются I100delC, I157T и IVS2+1G>A [33, 34], каждая из которых ассоциирована с высоким риском развития злокачественных новообразований.

Миссенс-мутация I157T (с. 470T>C, rs374 170 772) в гене *CHEK2* связана с заменой тимидина на цитозин в положении 470, что приводит к замещению изолей-

цина треонином в положении 157 (р. Ile157T) с определенными функциональными последствиями, в том числе нарушением димеризации и аутофосфорилирования центрального домена протеинкиназы Chk2 – FNA [17].

Результаты нашего исследования показали высокую частоту (14,7 %) распространенности герминальной миссенс-мутации I157T в гене *CHEK2*

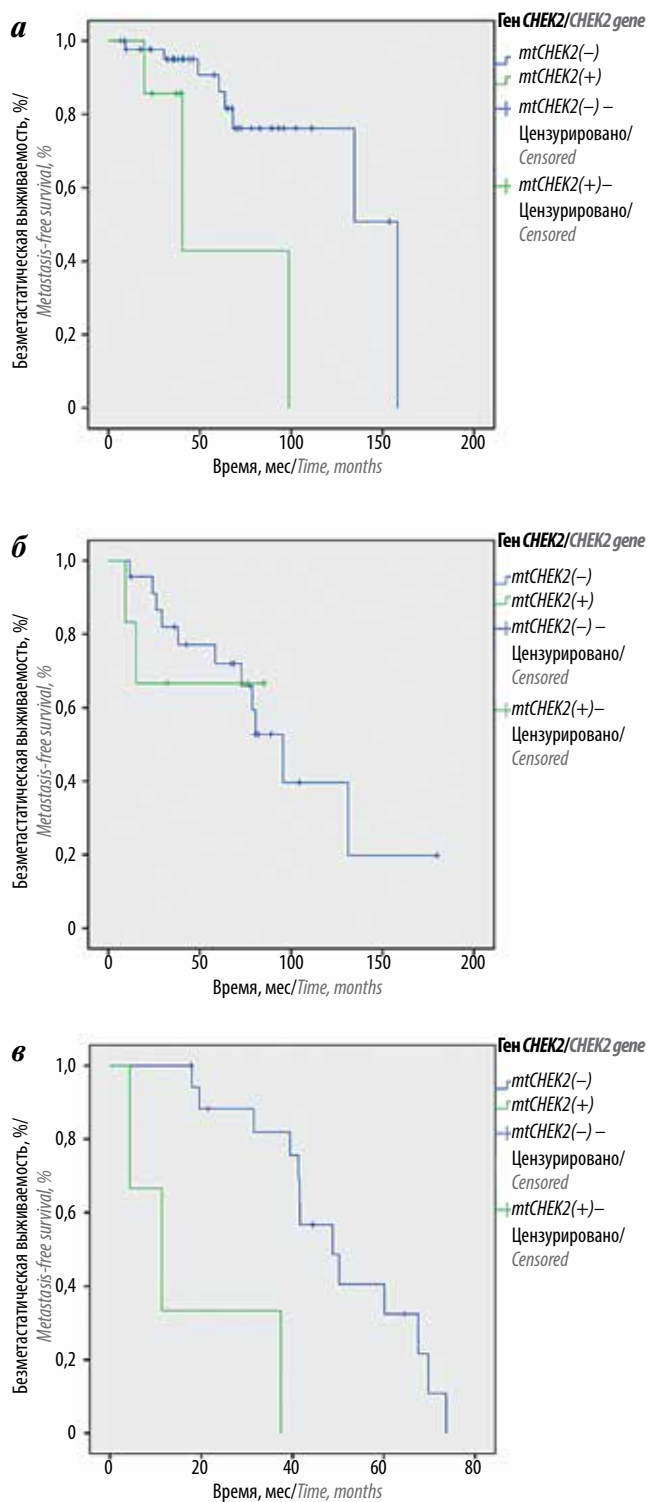


Рис. 7. Безметастатическая выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы локализованной (а), местно-распространенной T3–T4N0M0 (б) и ТлюбаяN1M0 (в) стадий в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 7. Metastasis-free survival following radical treatment in patients with localized (a), locally advanced T3–T4N0M0 (б) or TanyN1M0 (в) prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A in the CHEK2 gene

в российской популяции у больных РПЖ, аналогично высокой частоте мутации (8,17 %) при раке молочной железы и яичников [35]. Распространенность мутации оказалась выше по сравнению с данными зарубежных исследований (табл. 8), что, с одной стороны, возможно, обусловлено включением в наше исследование большого числа пациентов с рецидивом и метастатическим прогрессированием заболевания, у которых чаще выявляют герминальные мутации в генах DDR, но также может быть связано с исходными популяционными особенностями носительства герминальных мутаций у жителей Восточной и Северной Европы. Например, сопоставимая частота носительства мутации I157T обнаружена в польской популяции больных РПЖ – 8,1 % (при семейных случаях РПЖ – 10,4 %, в популяции здоровых мужчин – 4,7 %; $p < 0,001$) [36] и финской популяции больных семейными формами РПЖ – 10,8 % (в контрольной популяции здоровых мужчин – 5,4 %; $p = 0,04$) [37].

Важно отметить, что, по данным нашего исследования, выявлено отсутствие достоверных различий клинико-морфологических характеристик РПЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене CHEK2 и у пациентов без выявленных мутаций в гене CHEK2. Возраст и уровень ПСА достоверно не различались в зависимости от наличия мутаций, а также частота низкодифференцированных гистологических форм, местно-распространенных стадий и морфологических факторов риска.

Однако у пациентов, получивших радикальное лечение РПЖ, герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 ассоциированы со снижением выживаемости без биохимического рецидива (ОР 3,272; 95 % ДИ 1,688–6,341; $p < 0,001$) и имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; $p = 0,072$). Данные подгруппового анализа подтверждают независимую прогностическую значимость герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 при локализованной стадии РПЖ (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ: 1,024–9,078; $p = 0,045$; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также тенденцию значимости для больных с местно-распространенными стадиями T3–T4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; $p = 0,052$) и ТлюбаяN1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$).

По данным нашего исследования выявлено, что герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98; $p < 0,001$) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$) после радикального лечения.

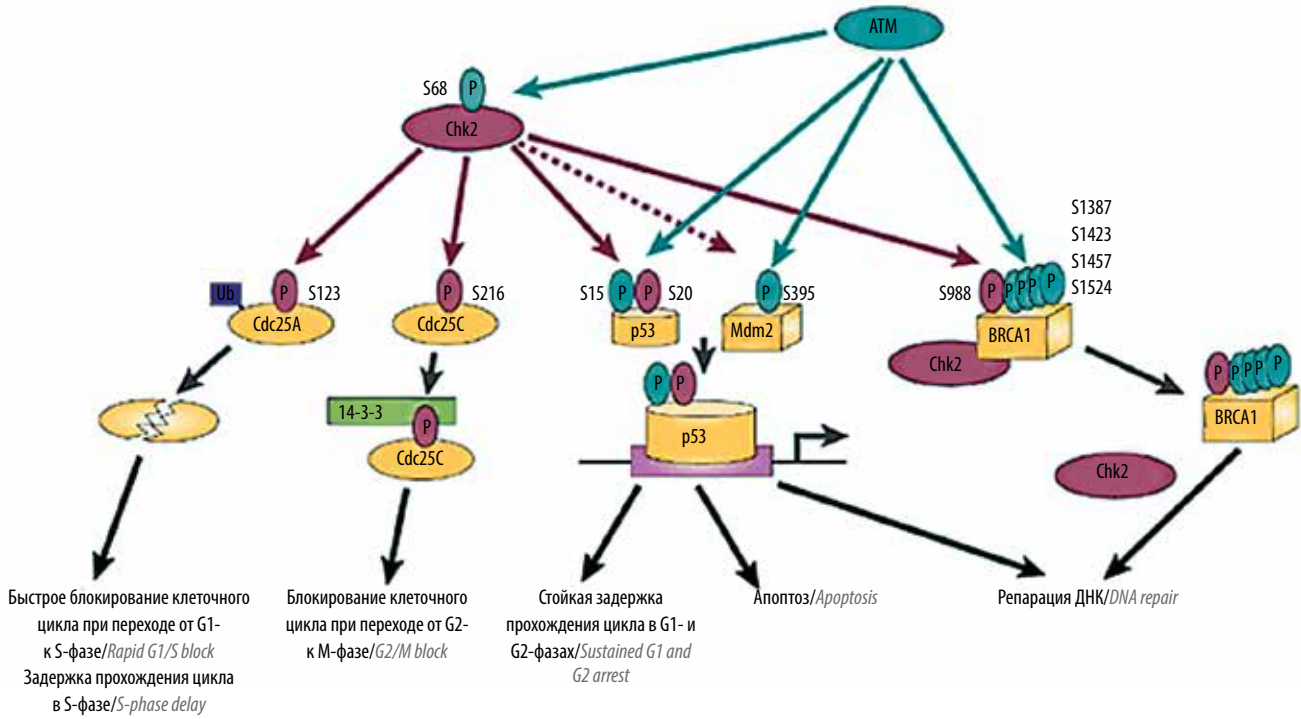


Рис. 8. Участие протеинкиназы Chk2 в торможении клеточного цикла, апоптозе и репарации ДНК (адаптировано из Nature Reviews: <https://www.nature.com/articles/35103059>). Ub – убиквитинирование; P – фосфорилирование
Fig. 8. The role of kinase Chk2 in cell cycle arrest, apoptosis and DNA repair (adapted from Nature Reviews: <https://www.nature.com/articles/35103059>). Ub – ubiquitylation; P – phosphorylation

Таблица 8. Сравнение частоты клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2 у больных РПЖ в популяциях различных стран
Table 8. Comparison of the frequency of clinically significant germline CHEK2 mutations in patients with prostate cancer in certain population among countries

Автор, источник Author, source	Страна Country	Число обследованных больных РПЖ Number of patients with PCa	Особенности популяции Population characteristics	Частота патогенных герминальных мутаций в генах DDR, % Frequency of pathogenic germline mutations in DDR genes, %	Частота клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2, % Frequency of clinically significant germline mutations in the CHEK2 gene, %	Частота герминальной мутации I157T в гене CHEK2, % Frequency of germline mutation I157T in the CHEK2 gene, %
V.N. Giri et al. (2018) [13]	Австралия, США Australia, USA	1328	27,8 % – семейные формы РПЖ 27,8 % - familial cases of PCa	10,9	2,2	Не исследовалась Not investigated
P. Paulo et al. (2018) [38]	Португалия Portugal	121	Семейные формы РПЖ и/или раннее начало заболевания Familial cases and/or early-onset of PCa	14,9	3,33	Не исследовалась Not investigated

Автор, источник Author, source	Страна Country	Число обследованных больных РПЖ Number of patients with PCa	Особенности популяции Population characteristics	Частота патогенных герминальных мутаций в генах DDR, % Frequency of pathogenic germline mutations in DDR genes, %	Частота клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2, % Frequency of clinically significant germline mutations in the CHEK2 gene, %	Частота герминальной мутации I157T в гене CHEK2, % Frequency of germline mutation I157T in the CHEK2 gene, %
Y. Wu et al. (2018) [39]	США, Китай USA, China	703	Летальный исход от РПЖ Lethal PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	2,42	0,14
		1455	Локализованный РПЖ группы низкого риска Localized PCa low-risk group	Только CHEK2 Only CHEK2	2,13	0,48
C.C. Pritchard et al. (2016) [12]	США USA	692	Метастатический РПЖ Metastatic PCa	11,8	1,9	Не исследовалась Not investigated
		499	Локализованный РПЖ Localized PCa	4,6	0,4	Не исследовалась Not investigated
C. Cybulski et al. (2012) [36]	Польша Poland	3750	Семейные формы РПЖ Familial cases of PCa	17,7	14,3	10,4
			Общая популяция больных РПЖ General population of patients with PCa	12,0	10,2	8,1
E.H. Seppälä et al. (2003) [37]	Финляндия Finland	120	Семейные формы РПЖ Familial cases of PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	14,1	10,8
		537	Общая популяция больных РПЖ General population of patients with PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	9,1	7,8

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы.
Note. PCa – prostate cancer.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, связанные с ретроспективным набором и малой выборкой пациентов.

Заключение

Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 являются фактором неблагоприятного прогно-

за для больных РПЖ, ассоциированным с повышенным риском раннего биохимического рецидива и метастатического прогрессирования заболевания после радикального лечения, снижением выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости. Наличие мутаций в гене CHEK2 не ассоциировано с какими-либо клинико-морфоло-

гическими характеристиками. Применение доступно исследования полимеразной цепной реакции в режиме реального времени повышает эффективность молекулярной диагностики, что позволит в перспек-

тиве разработать подходы прецизионной медицины с выбором наиболее эффективных методов лечения пациента, основанном на индивидуальной генетической характеристике опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 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 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. D’Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185–8. PMID: 11696732.
4. Zumsteg Z.S., Chen Z., Howard L.E. et al. Modified risk stratification grouping using standard clinical and biopsy information for patients undergoing radical prostatectomy: results from SEARCH. *Prostate* 2017;77(16):1592–600. DOI: 10.1002/pros.23436. PMID: 28994485. Available at: <https://doi.org/10.1002/pros.23436>.
5. Park Y.H., Kim Y., Yu H. et al. Is lymphovascular invasion a powerful predictor for biochemical recurrence in pT3 N0 prostatecancer? Results from the K-CaP database. *Sci Rep* 2016;6:25419. DOI: 10.1038/srep25419. PMID: 27146602.
6. Zareba P., Flavin R., Isikbay M. et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(5):719–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0237. PMID: 28062398.
7. Bravi C.A., Shariat Sh.F., Mirone V. et al. MP34-09 Prevalence and prognostic impact of prostate cancer histological variants at radical prostatectomy: a long-term, single center analysis. *J Urol*;199(4):e441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.1101>
8. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001. PMID: 26000489.
9. Ghabili K., Nguyen K., Hsiang W. et al. National trends in the management of patients with positive surgical margins at the time of radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2018;36:6_suppl:111. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.111.
10. Bandini M., Preisser F., Soligo M. et al. MP21-14 Stage-migration and survival of lymph node positive prostate cancer patients: a comprehensive trend analyses of surgically treated men over the last two decades. *J Urol*;199(4):e268. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.705>.
11. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882. PMID:23569316. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
12. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. PMID: 27433846. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
13. Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C. et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2018;1–7. Available at: <https://doi.org/10.1002/pros.23739>.
14. Pan M., Cong P., Wang Y. et al. Novel LOVD databases for hereditary breast cancer and colorectal cancer genes in the Chinese population. *Hum Mutat* 2011;32(12):1335–40. DOI: 10.1002/humu.21588. PMID: 21901790.
15. Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., Матвеев В.Б. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания. *Онкоурология*. 2018;14(1):166–72. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-166-172. [Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savyolov N.A., Matveev V.B. On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2018;14(1):166–72. (In Russ.)].
16. Hirao A., Kong Y.Y., Matsuoka S. et al. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 2000;287:1824–7. PMID: 10710310.
17. Cai Z., Chehab N.H., Pavletich N.P. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpointkinase. *Mol Cell* 2009;35:818–29. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.007. PMID: 19782031.
18. Ahn J., Urist M., Prives C. The Chk2 protein kinase. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1039–47. DOI: 10.1016/j.dnarep.2004.03.033. PMID: 15279791.
19. Bartek J., Lukas J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell* 2003;3:421–9. PMID: 12781359.
20. Stracker T.H., Usui T., Petrini J.H. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)* 2009;8:1047–54. DOI: 10.1016/j.dnarep.2009.04.012. PMID: 19473886.
21. Harper J.W., Elledge S.J. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell* 2007;28:739–45. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.015. PMID: 18082599.
22. Falck J., Mailand N., Syljuasen R.G. et al. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature* 2001;410:842–7. DOI: 10.1038/35071124. PMID: 11298456.
23. Matsuoka S., Rotman G., Ogawa A. et al. Ataxia telangiectasia-mutated phosphorylates Chk2 *in vivo* and *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10389–94. DOI: 10.1073/pnas.190030497. PMID: 10973490.
24. Lukas C., Falck J., Bartkova J. et al. Distinct spatiotemporal dynamics of mammalian checkpoint regulators induced by DNA damage. *Nat Cell Biol* 2003;5:255–60. DOI: 10.1038/ncb945. PMID: 12598907.
25. Antoni L., Sodha N., Collins I. et al. CHK2 kinase: cancer susceptibility and cancer therapy – two sides of the same coin? *Nat Rev Cancer* 2007;7:925–36. DOI: 10.1038/nrc2251. PMID: 18004398.
26. Meijers-Heijboer H., van den Ouweland A., Klijn J. et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*1100delC) in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat*

- Genet 2002;31:55–9. DOI: 10.1038/ng879. PMID: 11967536.
27. Vahteristo P., Bartkova J., Eerola H. et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71:432–8. DOI: 10.1086/341943. PMID: 12094328.
 28. Aktas D., Arno M.J., Rassool F. et al. Analysis of CHK2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2002;26:985–7. PMID: 12363465.
 29. Dong X., Wang L., Taniguchi K. et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72:270–80. DOI: 10.1086/346094. PMID: 12533788.
 30. Kleibl Z., Havranek O., Hlavata I. et al. The CHEK2 gene I157T mutation and other alterations in its proximity increase the risk of sporadic colorectal cancer in the Czech population. *Eur J Cancer* 2009;45(4):618–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.022. PMID: 18996005.
 31. Matsuoka S., Nakagawa T., Masuda A. et al. Reduced expression and impaired kinase activity of a Chk2 mutant identified in human lung cancer. *Cancer Res* 2001;61:5362–5. PMID: 11454675.
 32. Miller C.W., Ikezoe T., Krug U. et al. Mutations of the CHK2 gene are found in some osteosarcomas, but are rare in breast, lung, and ovarian tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33:17–21. PMID: 11746983.
 33. Наседкина Т.В., Громыко О.Е., Емельянова М.А. и др. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы. *Молекулярная биология* 2014;48(2):243–50. DOI: 10.7868/S0026898414020141. [Nasedkina T.V., Gromyko O.E., Emelyanova M.A. et al. Determination of germinal mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes using biochips in patients with breast cancer. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology* 2014;48(2):243–50. (In Russ.)].
 34. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(4):51–6. [Bateneva E.I., Filippova M.G., Tyulyandina A.S. et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2014;(4):51–6. (In Russ.)].
 35. Батенева Е.И. Новая диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников. Автореф. дис. ... на канд. мед. наук. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, М., 2015. С. 22. [Bateneva E.I. New diagnostic panel to identify hereditary susceptibility to the development of breast cancer and ovarian cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. RONTC im. N.N. Blokhin, Moscow, 2015. P. 22. (In Russ.)].
 36. Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluzniak W. et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108(2):461–8. DOI: 10.1038/bjc.2012.486. PMID: 23149842.
 37. Seppälä E.H., Ikonen T., Mononen N. et al. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89(10):1966–70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601425. PMID: 14612911.
 38. Paulo P., Maia S., Pinto C. et al. Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer. *PLoS Genet* 2018;14(4):e1007355. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007355. PMID: 29659569.
 39. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018;78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505. PMID: 29520813.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, руководство исследованием;
 А.А. Киричек: разработка дизайна исследования, обзор и перевод публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ, оформление иллюстративного материала, написание текста рукописи;
 А.В. Савинкова: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала;
 А.В. Хачатурян, Д.А. Головина: получение данных для анализа;
 Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, руководство исследованием.

Authors' contributions

V.B. Matveev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, scientific editing of the article, research management;
 A.A. Kirichek: developing the research design, reviewing and translated relevant publications, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical analysis, article writing;
 A.V. Savinkova: obtaining data for analysis, design of illustrative material;
 A.V. Khachatryan, D.A. Golovina: obtaining data for analysis;
 L.N. Liubchenko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of the article, research management.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
 Л.Н. Любченко/L.N. Liubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 03.09.2018. **Принята к публикации:** 10.12.2018.

Article received: 03.09.2018. **Accepted for publication:** 10.12.2018.

Хирургическая техника стабилизации уретровезикального анастомоза для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи после позадилоной простатэктомии

И.А. Сихвардт¹, Б.Я. Алексеев², О.В. Леонов¹, Е.И. Копыльцов¹, М.С. Мажбич¹, В.А. Водолазский¹

¹БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

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

Контакты: Олег Владимирович Леонов leonov_oleg@mail.ru

Цель исследования – разработать и обосновать способ стабилизации уретровезикального анастомоза при позадилоной простатэктомии для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены данные 58 мужчин, которым выполнена позадилоная простатэктомия. Методом слепой рандомизации пациенты распределены на 2 группы: 1-я (контрольная) – 29 мужчин, которым проведено традиционное хирургическое лечение, 2-я (основная) – 29 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение с формированием уретровезикального анастомоза по оригинальной методике (патент на изобретение № 2559588 от 14.07.2015 «Способ профилактики недержания мочи после позадилоной простатэктомии»).

Результаты. На момент выписки из стационара удерживали мочу 6 (20,7 %) мужчин 1-й группы и 14 (48,3 %) мужчин 2-й. При диспансерном динамическом наблюдении через 1 мес после операции удерживали мочу 11 (37,9 %) пациентов 1-й группы и 21 (72,4 %) пациент 2-й, через 3 мес – 18 (62,0 %) и 23 (79,3 %) мужчины соответственно. Континентными через 6 мес после операции были 22 (75,9 %) мужчины 1-й группы и 25 (86,2 %) мужчин 2-й, через 1 год – 26 (89,7 %) и 27 (93,1 %) пациентов соответственно.

Заключение. Разработанный и внедренный в клиническую практику хирургический прием позволял стабилизировать уретроцистоанастомоз, предотвращал или значительно сокращал сроки недержания мочи в течение первого года после простатвезикулэктомии и способствовал улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, позадилоная простатэктомия, недержание мочи, стабилизация уретровезикального анастомоза

Для цитирования: Сихвардт И.А., Алексеев Б.Я., Леонов О.В. и др. Хирургическая техника стабилизации уретровезикального анастомоза для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи после позадилоной простатэктомии. Онкоурология 2018;14(4):68–78.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-68-78

Surgical technique stabilization of urethrovesical anastomosis in order to improve the results of early recovery of urine retention after retropubic prostatectomy

I.A. Sikhvardt¹, B.Ya. Alekseev², O.V. Leonov¹, E.I. Kopyltsov¹, M.S. Mazhbich¹, V.A. Vodolazskiy¹

¹Omsk Clinical Oncological Dispensary; Build 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

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

Objective: to develop and substantiate the method of stabilization of urethrovesical anastomosis with retropubic prostatectomy to improve the results of early recovery of urinary retention.

Materials and methods. 58 patients who had undergone radical prostatectomy were enrolled into the prospective study. The patient population was divided into two groups by the blinded randomization. The first control group consists of 29 men who underwent traditional routine surgical treatment. The second main group (29 patients) who underwent novel surgical treatment with making urethrocysteoanastomosis based on original method (Patent for invention № 2559588 from 14 Jul 2015 “Method of prophylaxis of urinary incontinence after retropubic prostatectomy”).

Results. At the moment of the hospital discharge the urine continence was achieved by the 20.7 % (n = 6) patients from the first group and 48.3 % (n = 14) patients from the second group. During the follow-up period in a month after surgery urine continence was maintained by the 37.9 % (n = 11) patients from the first group and 72.4 % (n = 23) patients from the second group, in three months after surgery – 62.0 % (n = 18) patients from the first group and 79.3 % (n = 23) patients from the second group. After the 6 months follow-up period 75.9 %

($n = 22$) patients from the first group and 86.2 % ($n = 25$) patients from the second group maintain urine continence. One-year follow-up period showed urine continence in 89.7 % ($n = 26$) patients from the first group and 93.1 % ($n = 27$) patients from the second group

Conclusion. The surgical technique developed and introduced into clinical practice made it possible to stabilize urethrocysteoanastomosis, prevent or significantly shorten the incontinence period within the first year after retropubic prostatectomy, and improve the quality of life of patients.

Key words: prostate cancer, retropubic prostatectomy, urinary incontinence, stabilization of urethrovesical anastomosis

For citation: Sikhvardt I.A., Alekseev B.Ya., Leonov O.V. et al. Surgical technique stabilization of urethrovesical anastomosis in order to improve the results of early recovery of urine retention after retropubic prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018; 14(4):68–78.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста [1, 2]. Основным и стандартным методом лечения локализованного РПЖ является радикальная простатэктомия [3]. Выполнение радикальной позадилоной простатэктомии сопряжено с риском развития недержания мочи [4]. Недержание мочи у пациентов, перенесших позадилоную простатэктомию, значительно ухудшает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации в течение первого года после операции [5]. По данным E. Naglind и соавт., 21,7 % пациентов, включенных в рандомизированное исследование, частично не удерживают мочу после простатэктомии [6]. По сведениям отечественных авторов, у 50–65 % пациентов после позадилоной простатэктомии встречается недержание мочи различной степени выраженности [7].

Вопросам улучшения результатов удержания мочи после простатэктомии уделяется особое внимание [8, 9]. Наиболее перспективным направлением в настоящее время являются хирургическая реконструкция и усиление фасциальных структур малого таза – создание суспензии, что обеспечивает стабильность формируемого уретровезикального анастомоза для восстановления континенции [10].

Цель исследования – разработать и обосновать способ стабилизации уретровезикального анастомоза при позадилоной простатэктомии для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 58 мужчин с РПЖ, получавших хирургическое лечение в период с 01 января 2014 г. по 31 декабря 2014 г. Исследование одобрено на заседании Этического комитета Омского областного клинического онкологического диспансера. Всем пациентам была выполнена позадилоная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. В качестве анестезиологического пособия больные получали комбинированную ингаляционно-внутривенную анестезию в условиях миоплегии

и искусственной вентиляции легких. Средний возраст больных составил $63,4 \pm 5,7$ года (50–76 лет). Все пациенты распределены на 2 группы методом слепой рандомизации (метод конвертов).

В 1-ю группу (контрольную) включены 29 пациентов, которым проведено традиционное хирургическое лечение. Средний возраст больных составил $63,3 \pm 6,1$ года (50–73 года).

Во 2-ю группу (основную) вошли 29 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение с формированием уретровезикального анастомоза по оригинальной методике (патент на изобретение № 2 559 588 от 14.07.2015 «Способ профилактики недержания мочи после позадилоной простатвезикулэктомии»). Средний возраст больных составил $63,4 \pm 4,9$ года (54–76 лет). После позадилоной простатэктомии формировали уретровезикальный анастомоз: накладывали 3–4 шва нитью на атравматической игле через латеральный правый и левый листки висцеральной фасции мочевого пузыря за задней стенкой мочевого пузыря (рис. 1а). Завязывали наложенные швы, формируя конусообразную шейку мочевого пузыря, циркулярно покрытую висцеральной фасцией мочевого пузыря (рис. 1б). Накладывали 3–4 шва нитью на атравматической игле через созданную циркулярную висцеральную фасцию мочевого пузыря по его задней поверхности и каудальный конец фасции Денонвиллье (рис. 1в). Завязывали наложенные швы между висцеральной фасцией мочевого пузыря и фасцией Денонвиллье, производя полное восстановление тазовой фасции (рис. 1г). При формировании уретровезикального анастомоза накладывали и завязывали отдельные узловые швы нитью на атравматической игле в мембранозном отделе уретры на 6 часах условного циферблата с обязательным захватом листка париетальной фасции и краниального конца фасции Денонвиллье с передней поверхностью созданной циркулярной висцеральной фасции мочевого пузыря.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке [11]. Анализ осуществляли с использованием пакетов Statistica 8.0, «Биостатистика», возможностей программы Microsoft Excel [12]. Результаты статистического анализа могли быть

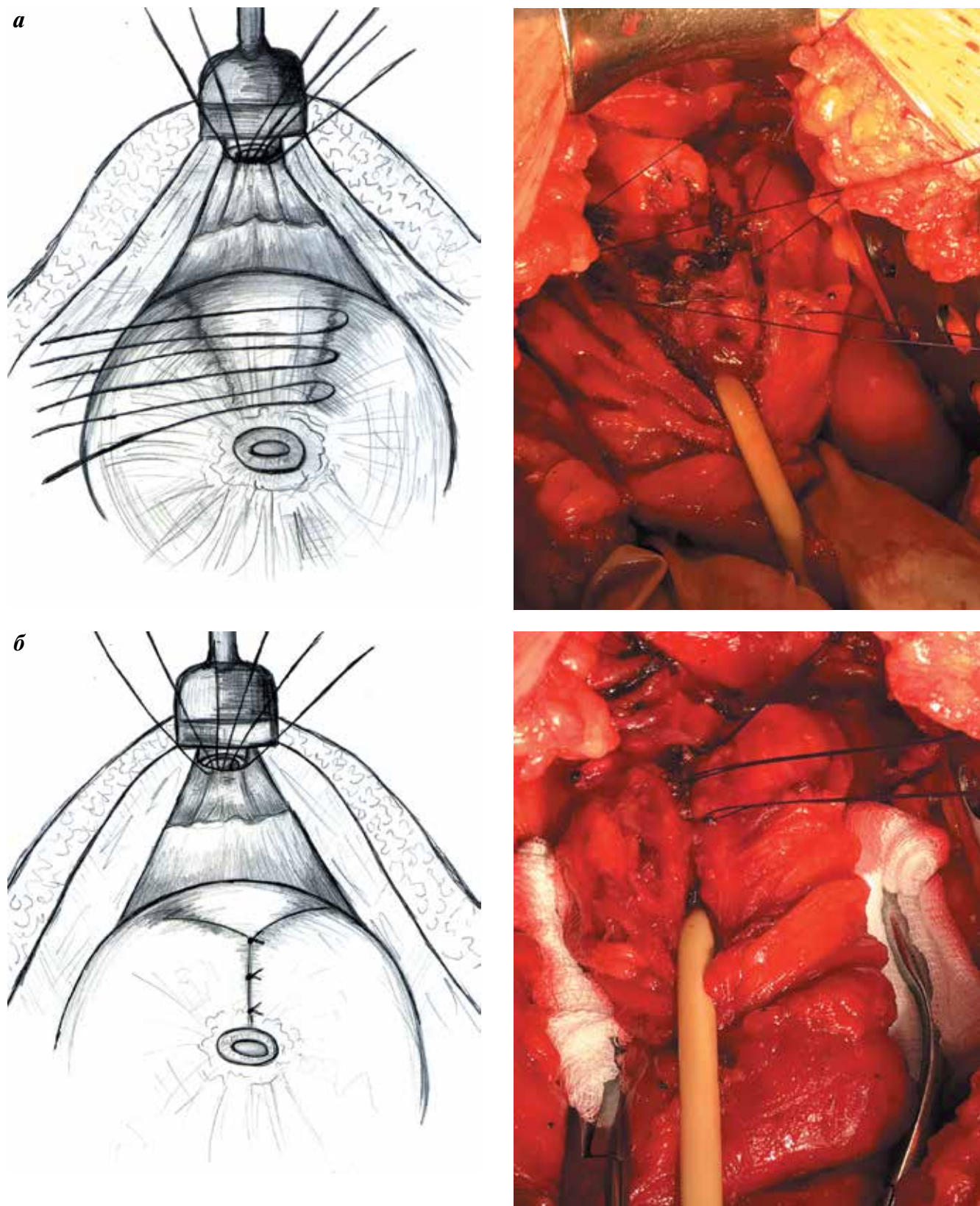


Рис. 1. Формирование уретровезикального анастомоза с восстановлением фасции Денонвилье: а – шов через латеральный правый и левый листки висцеральной фасции мочевого пузыря; б – циркулярно покрытая висцеральной фасцией задняя стенка мочевого пузыря
Fig. 1. Formation of a urethrovesical anastomosis with restoration of the Denonville fascia: a – suture through the lateral right and left sheets of the visceral fascia of the bladder; б – posterior wall of the bladder, circularly covered with visceral fascia

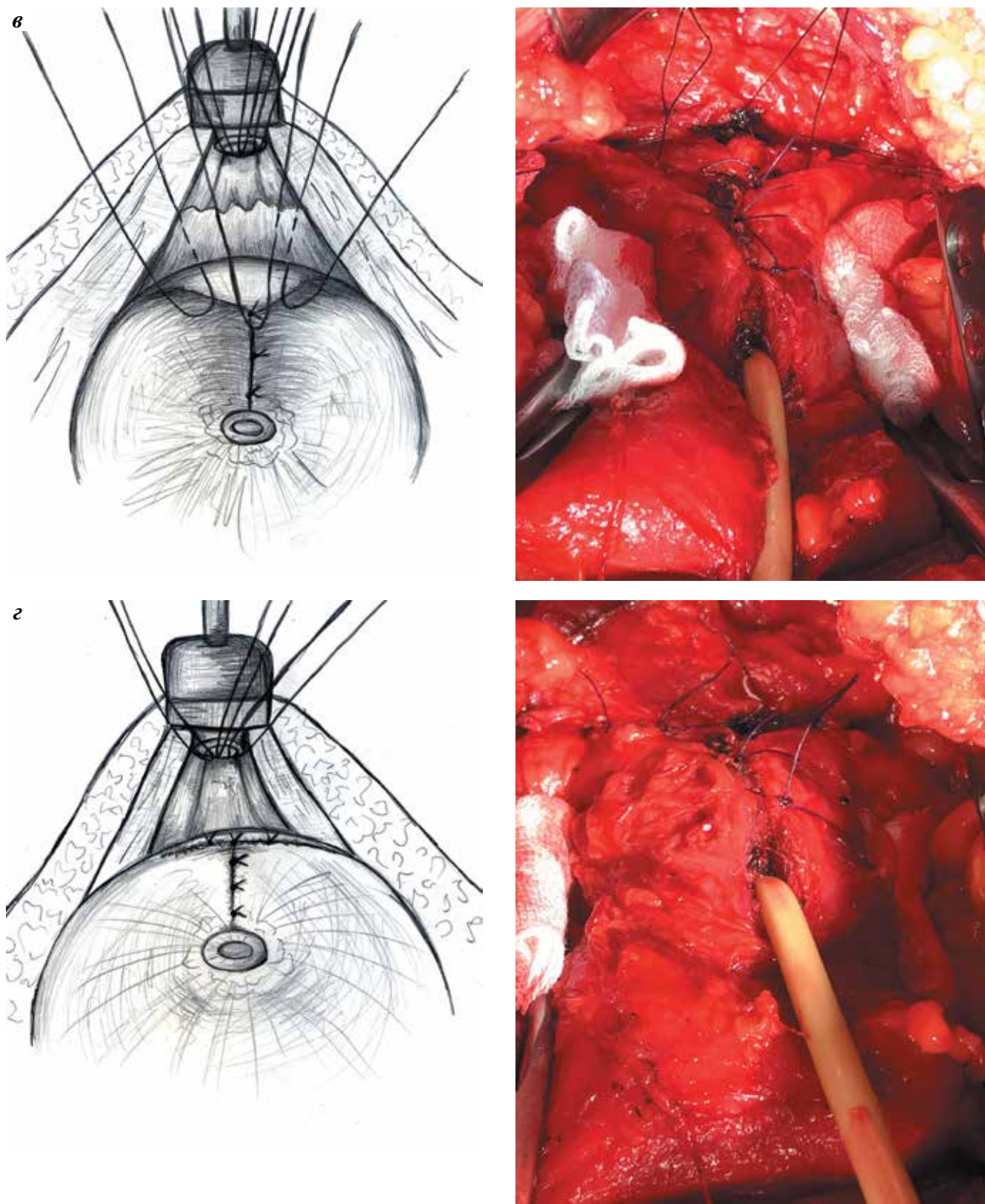


Рис. 1 (продолжение). Формирование уретровезикального анастомоза с восстановлением фасции Денонвилле: в – шов через созданную циркулярную висцеральную фасцию мочевого пузыря с каудальным концом фасции Денонвилле; г – восстановление тазовой фасции
Fig. 1 (continuation). Formation of a urethrovesical anastomosis with restoration of the Denonville fascia: в – suture through the created circular visceral fascia of the bladder with the caudal end of the Denonville fascia; г – restoration of the pelvic fascia

недостовверными ($p > 0,05$), достоверными ($p < 0,05$), достоверными с высокой степенью надежности ($p < 0,01$), достоверными с высшей степенью надежности ($p < 0,001$).

Результаты

Диагностика РПЖ явилась результатом региональной Программы скрининга «Урологическое здоровье мужчины» у 15 (51,7 %) мужчин 1-й группы и у 10 (35,4 %) мужчин 2-й. Клинически значимая симптоматика отмечалась у 14 (48,3 %) пациентов 1-й группы, при этом в 64,3 % ($n = 9$) случаев имело место сочетание симптомов, и у 19 (65,5 %) пациентов 2-й группы, в 84,2 % ($n = 16$) случаев имело место сочетание симптомов. Ведущим проявлением было нарушение мочеиспускания. Обструктивные симптомы беспокоили 4 (28,6 %) пациентов 1-й группы и 7 (36,8 %) пациентов 2-й. Ирритативные проявления отмечались у 12 (85,7 %) мужчин 1-й группы и у 15 (78,9 %) мужчин 2-й. Какой-либо временной закономерности в клинической манифестации локализованного РПЖ у пациентов обеих групп не выявлено.

На момент диагностики РПЖ наблюдалось повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) у всех больных выше используемого в наборах стандартного значения нормы. Показатель ПСА выше 20 нг/мл встречался у 6 (20,7 %) пациентов 1-й группы и у 9 (31,1 %) пациентов 2-й. В результате у больных, получивших традиционное хирургическое вмешательство, среднее значение уровня ПСА составляло $13,1 \pm 2,8$ нг/мл, а у больных при оригинальном хирургическом вмешательстве — $18,6 \pm 5,1$ нг/мл.

При оценке данных трансректального ультразвукового исследования нормальный объем предстательной железы (до 26 см³) диагностировали у 9 (31,0 %) мужчин 1-й группы и у 12 (41,4 %) мужчин 2-й. Пограничные значения объема предстательной железы (26–30 см³) одинаково часто встречались в 1-й и 2-й группах — по 20,7 % ($n = 6$) случаев соответственно. В остальных наблюдениях у пациентов обеих групп имела место гиперплазия предстательной железы различной степени выраженности. В результате у пациентов, получивших традиционное хирургическое вмешательство, объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования составил $41,4 \pm 5,3$ см³, у больных при оригинальном хирургическом вмешательстве — $37,4 \pm 5,1$ см³.

Для постановки окончательного диагноза использовали единственный инвазивный диагностический прием — биопсию предстательной железы. Материал для морфологического исследования получали при трансректальной вверной мультифокальной биопсии предстательной железы с наведением иглы

биопсийного пистолета с помощью ультразвукового датчика. Во всех наблюдениях диагностирована эпителиальная опухоль предстательной железы — аденокарцинома. Для оценки агрессивности опухоли и прогноза заболевания согласно тканевой гистологической классификации оценивали сумму баллов по шкале Глисона. У больных 1-й группы дифференцированные опухоли встречались в 27,6 % ($n = 8$) случаев, умеренно дифференцированные — в 55,2 % ($n = 16$), низкодифференцированные — в 17,2 % ($n = 5$). У больных 2-й группы дифференцированные опухоли диагностировались в 24,2 % ($n = 7$) случаев, умеренно дифференцированные — в 51,1 % ($n = 15$), низкодифференцированные — в 24,1 % ($n = 7$) (см. таблицу). У пациентов 1-й группы среднее значение суммы баллов по шкале Глисона составляло $7,0 \pm 0,4$, у больных 2-й группы — $7,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

У всех включенных в исследование пациентов диагностирован локализованный РПЖ (T1–2N0M0) согласно критериям 7-го издания Международной классификации TNM злокачественных опухолей (2009 г.) с объективным подтверждением отсутствия регионарного и отдаленного метастазирования.

С учетом предоперационных данных высокий риск возникновения рецидива и прогрессирования по индексу D'Amico после оперативного лечения отмечался у 8 (27,6 %) больных 1-й группы и у 12 (41,4 %) пациентов 2-й. Большинство пациентов находились в группе с промежуточным риском — 62,1 % ($n = 18$) случаев при оригинальном хирургическом вмешательстве и 51,7 % ($n = 15$) при традиционном. В обеих группах существенных различий по индексу D'Amico не выявлено ($p < 0,01$).

Для оценки функционального состояния нижних мочевых путей перед операцией выполнено комбинированное уродинамическое исследование. На диагностическом этапе исключены пациенты с гиперактивным мочевым пузырем при цистоманометрическом исследовании.

Всем 58 пациентам проведено оперативное вмешательство — позадилоная простатэктомия открытым методом, что позволило считать фактор выбора метода оперативного доступа несущественным при анализе эффективности лечения. Принципиальной технической особенностью оригинального способа хирургической профилактики недержания мочи после позадилоной простатвезикулэктомии являлся этап стабилизации уретроцистоанастомоза при сшивании висцеральных листков фасции мочевого пузыря с фасцией Денонвилье.

Продолжительность оперативного вмешательства у пациентов 1-й группы составила $145,5 \pm 15,1$ мин (85–200 мин), средний объем интраоперационной кровопотери — $498,3 \pm 40,6$ мл (100–1000 мл) (рис. 2). У пациентов 2-й группы длительность хирургического

Распределение больных раком предстательной железы на момент диагностики

Distribution of patients with prostate cancer at the time of diagnosis

Характеристика Characteristic	1-я группа, n (%) 1 st group, n (%)	2-я группа, n (%) 2 nd group, n (%)
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate-specific antigen level, ng/ml:		
<4	0	0
4–10	11 (37,9)	9 (31,0)
10–20	12 (41,4)	11 (37,9)
20–30	6 (20,7)	3 (10,4)
30–100	0	6 (20,7)
Фактический объем предстательной железы, см ³ : Actual prostate volume, cm ³ :		
<26	3 (10,3)	6 (20,7)
26–30	6 (20,7)	6 (20,7)
30–60	19 (65,5)	14 (48,3)
60–100	0	3 (10,3)
>100	1 (3,5)	0
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:		
6	8 (27,6)	7 (24,2)
7	16 (55,2)	15 (51,1)
8	2 (6,9)	5 (17,2)
9	3 (10,3)	2 (6,9)
Опухолевое распространение по критерию T: Tumor advancement per the T classification:		
T1c	0	2 (6,9)
T2a	15 (51,7)	14 (48,3)
T2b	2 (6,9)	8 (27,6)
T2c	12 (41,4)	5 (17,2)
Группа риска (по индексу D'Amico): Risk group (per the D'Amico classification):		
низкий low	3 (10,3)	2 (6,9)
промежуточный intermediate	18 (62,1)	15 (51,7)
высокий high	8 (27,6)	12 (41,4)

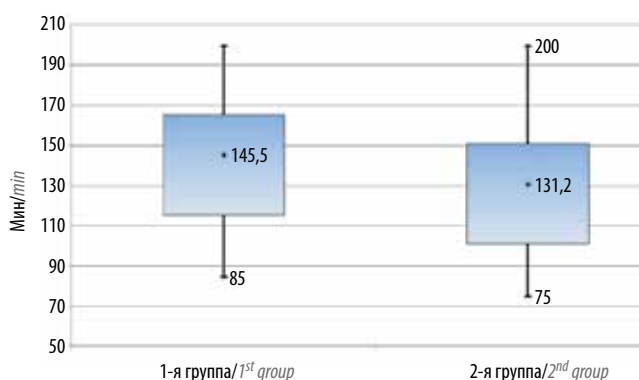


Рис. 2. Сравнительная оценка длительности операции при традиционном и оригинальном хирургических вмешательствах
Fig. 2. Comparison of operative times of the traditional and original surgical interventions

вмешательства составила $131,2 \pm 17,4$ мин (75–200 мин), средний объем интраоперационной кровопотери – $501,7 \pm 38,1$ мл (100–1200 мл) (рис. 3).

У пациентов 1-й группы уретральный катетер из мочевого пузыря удалили на 8–14-е сутки после операции ($10,5 \pm 0,3$ сут), у пациентов 2-й группы – на 8–20-е сутки после операции ($11 \pm 0,5$ сут).

По данным опросника ICIQ-SF, на момент выписки из стационара признали себя удерживающими мочу 6 (20,7 %) мужчин 1-й группы и 14 (48,3 %) мужчин 2-й. При диспансерном динамическом наблюдении за пациентами через 1 мес после операции удерживали мочу 11 (37,9 %) больных 1-й группы и 21 (72,4 %) больной 2-й, через 3 мес – 18 (62,0 %) мужчин 1-й группы и 23 (79,3 %) мужчины 2-й. При

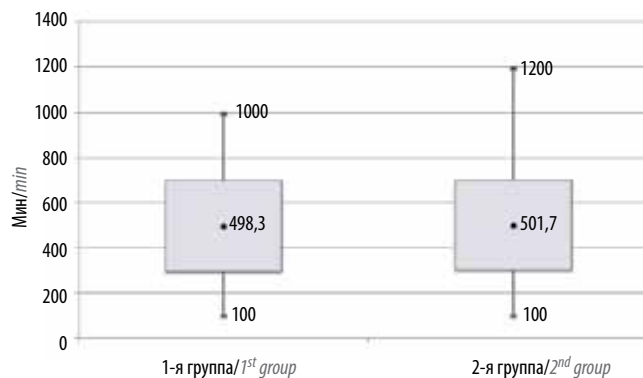


Рис. 3. Средний объем кровопотери в зависимости от хирургического вмешательства

Fig. 3. Mean blood loss volume depending on the type of surgical intervention

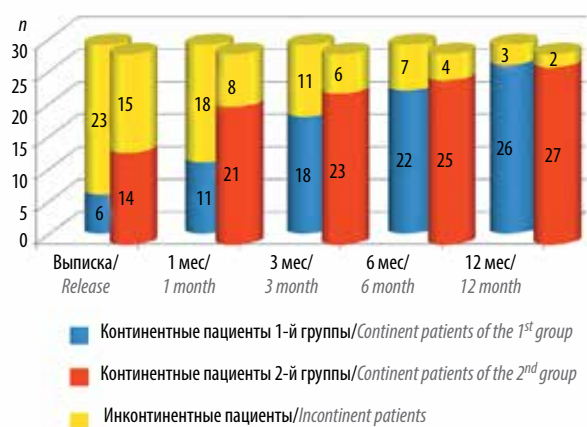


Рис. 4. Динамика показателей континенции у больных в зависимости от хирургического вмешательства

Fig. 4. Dynamics of continence characteristics in the patients depending on the type of surgical intervention

последующем наблюдении континентными через 6 мес после операции были 22 (75,9 %) мужчины 1-й группы и 25 (86,2 %) мужчин 2-й, через 1 год – 26 (89,7 %) пациентов 1-й группы и 27 (93,1 %) пациентов 2-й (рис. 4). Полученные различия первых 6 мес наблюдения являются существенными и достоверными ($p < 0,001$).

Для оценки состояния замыкательного аппарата мочевого пузыря у признавших себя удерживающими мочу пациентов выполняли профилометрию по запланированному графику визитов. Профилометрия уретры позволяла оценить объективные показатели состояния замыкательного аппарата мочевого пузыря у мужчин с хорошим качеством жизни (отсутствие потерь мочи, сумма баллов по критериям опросника ICIQ-SF – 0). У всех пациентов через 1 мес после позадилоной простатвезикулэктомии регистрировалось уменьшение зоны констрикции по сравнению с данными предоперационного обследования на 39,5 % в 1-й группе и на 27,2 % во 2-й. При контрольных явках у континентных пациентов зафиксирован прирост длины зоны констрикции в 1-й группе в среднем на 7,7 %, во 2-й группе в среднем на 3,2 %. За период диспансерного

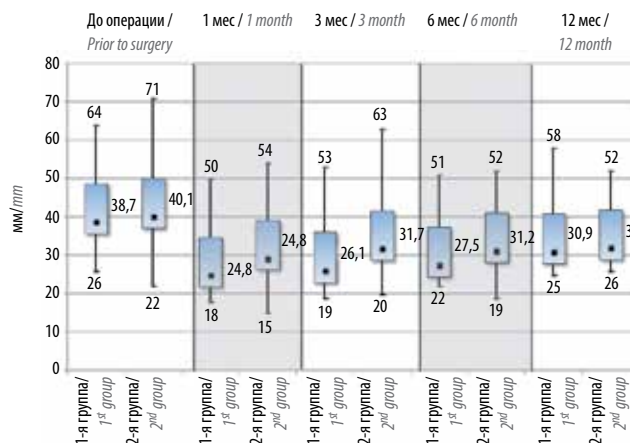


Рис. 5. Динамика показателей профилометрии (длина зоны констрикции) у больных в зависимости от хирургического вмешательства

Fig. 5. Dynamics of profilometry characteristics (length of constriction zone) in the patients depending on the type of surgical intervention

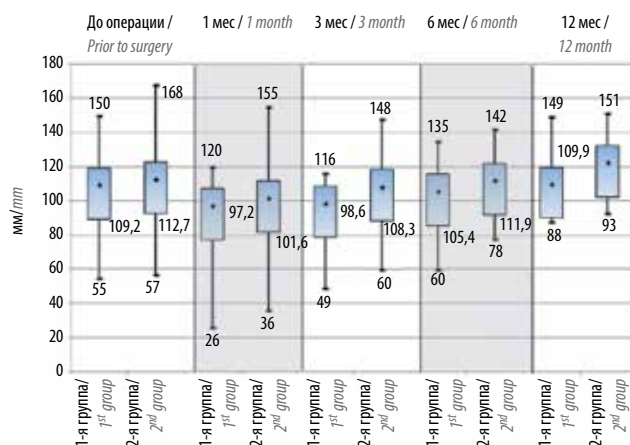


Рис. 6. Динамика показателей профилометрии (максимальное уретральное давление) у больных в зависимости от хирургического вмешательства

Fig. 6. Dynamics of profilometry characteristics (maximum urethral pressure) in the patients depending on the type of surgical intervention

наблюдения в течение года после позадилоной простатэктомии восстановления длины уретрального сфинктера до данных предоперационного обследования не отмечено в обеих группах (рис. 5). У всех пациентов через 1 мес после позадилоной простатэктомии регистрировалось уменьшение максимального уретрального давления по сравнению с результатами предоперационного обследования на 11,0 % в 1-й группе и на 9,8 % во 2-й. На каждом последующем контрольном визите максимальное уретральное давление увеличивалось в среднем на 4,2 % в 1-й группе и на 6,3 % во 2-й. В результате через 3 мес во 2-й группе и только через 12 мес в 1-й группе достигнуто восстановление максимального уретрального давления до данных предоперационного контроля (рис. 6).

Для количественной оценки деятельности нижних мочевых путей при мочеиспускании у континентных

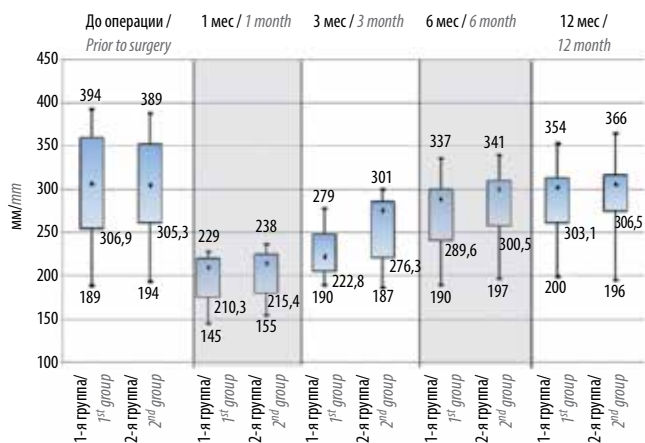


Рис. 7. Динамика показателей урофлоуметрии (объем мочеиспускания) у больных в зависимости от хирургического вмешательства
Fig. 7. Dynamics of uroflowmetry characteristics (voiding volume) in the patients depending on the type of surgical intervention

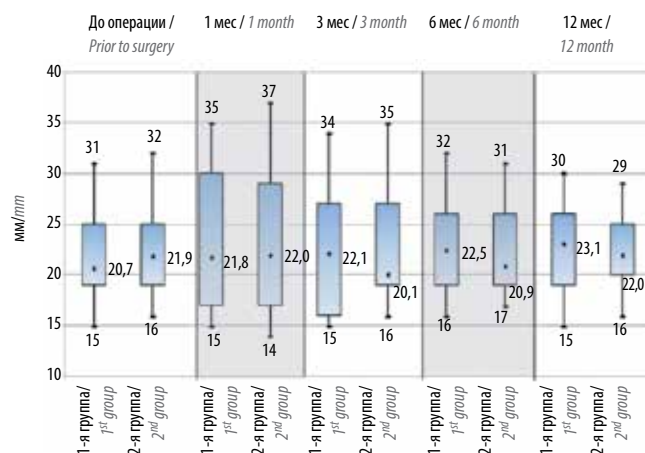


Рис. 8. Динамика показателей урофлоуметрии (длительность мочеиспускания) у больных в зависимости от хирургического вмешательства
Fig. 8. Dynamics of uroflowmetry characteristics (voiding time) in the patients depending on the type of surgical intervention

пациентов после хирургического вмешательства использовали показатели урофлоуметрии. При оценке эвакуаторной функции мочевого пузыря обструктивные проявления не регистрировались. Из всего многообразия показателей нами выбраны объем мочеиспускания (мл) и длительность мочеиспускания (с) как наиболее объективные и информативные для анализа.

У всех пациентов через 1 мес после позадилоной простатвезикулэктомии регистрировалось уменьшение объема выделенной мочи по сравнению с данными предоперационного обследования на 31,5 % в 1-й группе и на 29,4 % во 2-й (рис. 7). Впервые после операции через 3 мес во 2-й группе и через 6 мес в 1-й группе отмечено восстановление объема мочеиспускания до параметров предоперационного контроля, характерных для достоверной интерпретации получаемых данных.

Сопоставимые результаты длительности мочеиспускания с данными предоперационного контроля у прооперированных пациентов зафиксированы через 6 мес в 1-й группе и через 3 мес во 2-й, что обусловлено нестабильной функцией детрузора во время мочеиспускания (рис. 8).

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи в диагностике РПЖ с использованием современных технологий, остается крайне несовершенной и экономически не решенной проблема раннего выявления больных с локализованными формами заболевания. Первичное обследование больного должно быть ориентировано на выяснение распространенности опухоли предстательной железы [13]. Объем обследований и сроки определяют точность установления стадии заболевания. Стадирование по Международной системе TNM обеспечивает точное описание анатомического распространения РПЖ [14].

Радикальная простатэктомия является рекомендуемым методом лечения больных локализованным РПЖ [15]. По единому мнению отечественных [16] и зарубежных [17] авторов, оперативное лечение РПЖ в сочетании с лимфодиссекцией — наиболее радикальный метод. Длительность операции составляет 2,0–3,5 ч [18].

В нашем исследовании длительность хирургического вмешательства у 75,9 % пациентов 1-й группы и у 86,2 % мужчин 2-й группы совпадает с результатами, описанными в современной зарубежной и отечественной литературе. Временные затраты на оперативное лечение в 1-й и 2-й группах сопоставимы, а различия недостоверны ($p < 0,01$). Таким образом, хирургическое восстановление фасции Денонвилле в предложенной модификации не увеличивает длительность операции.

Наиболее частым интраоперационным осложнением простатэктомии является кровотечение [19]. При правильном выполнении всех этапов хирургического вмешательства кровопотеря обычно не превышает 1000 мл [20]. Существенной интраоперационной кровопотери нами не наблюдалась. Средние показатели интраоперационной кровопотери при традиционном и оригинальном хирургических вмешательствах были сопоставимы, различия были недостоверными ($p < 0,01$). Легкая степень кровопотери в независимости от окончательного варианта хирургического лечения компенсирована традиционной инфузионной терапией. Активная одномоментная кровопотеря 1000 мл и более отмечена у 3 больных 1-й группы и у 2 больных 2-й. Полученные данные о кровопотере свидетельствуют о том, что восстановление фасциальных структур малого таза не сопровождается увеличением частоты и объема кровопотери.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов 1-й (15,8 сут) и 2-й (16,5 сут) групп сопоставима, а различия недостоверны ($p < 0,01$). Среднее число предоперационного койко-дня у пациентов 1-й (1,1 сут) и 2-й (1,3 сут) групп сравнимо, различия недостоверны ($p < 0,01$). Короткий промежуток времени, проведенный пациентами в стационаре до операции, явился фактором уменьшения риска развития инфекционных осложнений за счет колонизации госпитальной (нозокомиальной) флорой.

Частота поздних серьезных осложнений после радикальной простатэктомии низкая [21]. Заслуживает внимание недержание мочи (инконтиненция), ограничивающее возможности трудовой и бытовой деятельности мужчины, приводящее к его социальной дезадаптации, психоэмоциональным стрессам и зачастую к вынужденной изоляции от общества [22, 23].

Все мужчины после хирургического вмешательства вне зависимости от вида формирования уретровезикального анастомоза заполняли опросник ICIQ-SF. Достоверно доказано в течение первых 6 мес наблюдения более чем 2-кратное преобладание континентных пациентов во 2-й группе по сравнению с 1-й. Только через 1 год наблюдения получены сопоставимые данные во 2-й (93,1 %; $n = 27$) и 1-й (89,7 %; $n = 26$) группах.

Проведенный анализ показал значимость восстановления фасциальных структур малого таза для улучшения континенции пациентов в течение первого года после операции по оригинальной технологии при сравнении с традиционным способом формирования уретровезикального анастомоза.

Объективное подтверждение функционального состояния нижних мочевых путей с одновременной регистрацией различных объективных и субъективных показателей возможно при уродинамическом исследовании [24]. В контрольных точках исследования при оценке данных профилометрии у всех континентных на этот момент пациентов регистрировались достаточной длины зона констрикции и максимальное уретральное давление, различия не отмечены ($p < 0,01$). Даже при лучших показателях восстановления зоны констрикции у пациентов 1-й группы (в среднем на +4,5 % к результату каждого последующего визита) заслуживает внимание факт большей протяженности дистального уретрального сфинктера во 2-й группе, отмеченный на каждом контрольном визите.

Полученные данные длины зоны констрикции и максимального уретрального давления подтверждали эффективное удержание мочи в различные сроки после позадилонной простатэктомии у пациентов 1-й и 2-й групп, отличия касались только числа пациентов с комфортным качеством жизни, более характерным для 2-й группы.

Результаты урофлоуграмм позволяют судить о суммарном состоянии проходимости уретры, пузырно-уретрального сегмента и сократительной активности детрузора при прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания [25].

Если акцентировать внимание на времени восстановления объема мочеиспускания, обоснованна эффективная работа нижних мочевых путей у континентных пациентов после позадилонной простатэктомии. У пациентов после создания уретровезикального анастомоза по оригинальной технике через 3 мес объем выделенной мочи, сопоставимый с результатами предоперационных данных, требовал меньших временных затрат, что обусловлено хирургической реконструкцией фасциальных образований малого таза и стабильностью сформированного уретровезикального анастомоза. Подобная тенденция у пациентов 2-й группы сохранялась при всех последующих контрольных явках. Однако для пациентов после создания уретровезикального анастомоза по традиционной технике на всех визитах потребовалась большая длительность мочеиспускания при сопоставимом объеме выделенной мочи по сравнению с уровнем предоперационного контроля. За весь период наблюдения у пациентов 1-й группы отмечалась необходимость большей длительности на отведение мочи.

Заключение

Разработанный и внедренный в клиническую практику хирургический прием позволял стабилизировать уретроцистоанастомоз, предотвращал или значительно сокращал сроки недержания мочи в течение первого года после простатэктомии и способствовал улучшению качества жизни пациентов. Полученные результаты более раннего восстановления континенции после позадилонной простатэктомии пациентов 1-й и 2-й групп доказательно обоснованы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Онкоурология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с. [Chissov V.I., Alekseev B.Ya., Rusakov I.G. Oncourology. National guidelines. Moscow, 2012. 688 p. (In Russ.)].
2. Mazereeuw M.V., Withrow D.R., Nishri E.D. et al. Cancer incidence and survival among Métis adults in Canada: results from the Canadian census follow-up cohort (1992–2009). *СМАЖ* 2018;190(11):320–6. DOI: 10.1503/cmaj.170272. PMID: 29555862.
3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. Москва: АБВ-Пресс, 2011. 934 с. [Matveev B.P. Clinical oncourology. Moscow: ABV-press, 2011. 934 p. (In Russ.)].
4. Кирби Р., Монторси Ф., Пушкарь Д.Ю. и др. Радикальная простатэктомия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 280 с. [Kirby R., Montorsi F., Pushkar D.Yu. et al. Radical prostatectomy. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 280 p. (In Russ.)].
5. Arcila-Ruiz M., Brucker B.M. The Role of urodynamics in post-prostatectomy incontinence. *Curr Urol Rep* 2018;26(19):3–21. DOI: 10.1007/s11934-018-0770-7. PMID: 29479637.
6. Haglind E., Carlsson S., Stranne J., Wallerstedt A. et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68:216–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. PMID: 25770484.
7. Ромих В.В. Недержание мочи и СНМП у больных после лечения рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2011;2–3:85–7. [Romikh V.V. Urinary incontinence and LUTS in patients after prostate cancer treatment. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2011;2–3:85–7. (In Russ.)].
8. Noguchi M., Shimada A., Nakashima O., Kojiro M. et al. Urodynamic evaluation of a suspension technique for rapid recovery of continence after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol* 2006;13(4):373–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01313.x. PMID: 16734853.
9. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol* 2007;52(2):307–622. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.109. PMID: 17329014.
10. Перепечай В.А., Димитриади С.Н., Алексеев Б.Я. Технические особенности выполнения радикальной простатэктомии для раннего восстановления континенции. Онкоурология 2011;7(1):37–44. DOI: org/10.17650/1726-9776-2011-7-1-37-44. [Perepechay V.A., Dimitriadi S.N., Alekseev B.Y. Technical features of radical prostatectomy for early continence. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;7(1):37–44. (In Russ.)].
11. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. USA: Blackwell Science, 2009. 138 p.
12. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 139 с. [Petri A., Sabin K. *Visual statistics in medicine*. Moscow: GEOTAR-Media, 2003. 139 p. (In Russ.)].
13. Каприн А.Д., Халил Фарзат М., Гафанов Р.А., Костин А.А. Диагностика и лечение ранних форм рака предстательной железы. Вопросы онкологии 2009;55(3):382–5. [Kaprin A.D., Halil Farzat M., Gafanov P.A., Kostin A.A. Diagnosis and treatment of early prostate cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Questions* 2009;55(3):382–5. (In Russ.)].
14. Каприн А.Д., Трахтенберга А.Х. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей: приложение к 7-му изданию Руководства по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей и Справочника AJCC. М.: Практическая медицина, 2014. 649 с. [Kaprin A.D., Trakhtenberg A.Kh. Atlas of stages of malignant tumors: an appendix to the 7th edition of the Guidelines for (TNM) classification of stages of malignant tumors and the AJCC Reference Guide. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2014. 649 p. (In Russ.)].
15. Vollstedt A., Hyams E. Extent of lymphadenectomy at time of prostatectomy: an evidence-based approach. *Urol Clin North Am* 2017;44(4):587–95. DOI: 10.1016/j.ucl.2017.07.007. PMID: 29107275.
16. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилольная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. Онкоурология 2013;(2):57–62. DOI: org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-57-62. [Veliev E.I., Petrov S.B., Loran O.B. et al. Radical retropubic prostatectomy: the first Russian experience of 15-year follow-up after surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(2):57–62. (In Russ.)].
17. Eastham J.A., Schaeffer E.M. *Radical prostatectomy: surgical perspectives*. New York: Springer-Verlag, 2014. 225 p.
18. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы. М.: Практическая медицина, 2015. 120 с. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Rusakov I.G. Atlas of surgeries for malignant tumors of the genitourinary system. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015. 120 p. (In Russ.)].
19. Power N.E., Silberstein J.L., Kulkarni G.S. et al. The dorsal venous complex (DVC): dorsal venous or dorsal vasculature complex? Santorini's plexus revisited. *VJU Int* 2011;108(6):930–2. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10586.x. PMID: 21884359.
20. Аль-Шукри С.Х. Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии. Урологические ведомости 2012;2(2):10–4. [Al-Shukri S.Kh. Early and late complications of radical prostatectomy. *Urologicheskie vedomosti = Urological Statements* 2012;2(2):10–4. (In Russ.)].
21. Kretschmer A., Nitti V. Surgical treatment of male postprostatectomy incontinence: current concepts. *Eur Urol Focus* 2017;3(4–5):364–76. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.007. PMID: 29174616.
22. Kretschmer A., Hübner W., Sandhu J.S., Bauer R.M. Evaluation and management of postprostatectomy incontinence: a systematic review of current literature. *Eur Urol Focus* 2016;2(3):245–59. DOI: 10.1016/j.euf.2016.01.002. PMID: 28723370.
23. Зингеренко М.Б., Лахно Д.А. Методики сохранения удержания мочи после робот-ассистированной простатэктомии: обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;(3):40–5. [Zingerenko M.B., Lakhno D.A. Methods of urinary continence maintenance after robot-assisted prostatectomy: a literature review. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016;(3):40–5. (In Russ.)].
24. Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Гвоздев М.Ю. и др. Уродинамические исследования в клинической практике: методические рекомендации. М.: АБВ-пресс, 2016. 44 с. [Kasyan G.R., Khodyreva L.A., Gvozdev M.Yu. et al. Urodynamic research in clinical practice: methodical guidelines. Moscow: ABV-press, 2016. 44 p. (In Russ.)].
25. Dubbelman Y.D., Bosch J.L. Urethral sphincter function before and after radical prostatectomy: Systematic review of the prognostic value of various assessment techniques. *Neurourol Urodyn* 2013;32(7):957–63. DOI: 10.1002/nau.22355. PMID: 23371847.

Вклад авторов

И.А. Сихвардт: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: координация и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
О.В. Леонов: координация и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.И. Копыльцов: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
М.С. Мажбич, В.А. Водолазский: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Sikhvardt: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
B.Ya. Alekseev: coordination and developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
O.V. Leonov: coordination and developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
E.I. Kopyltsov: obtaining data for analysis, article writing;
M.S. Mazhbich, V.A. Vodolazskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
О.В. Леонов/O. V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>

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: 04.10.2018. **Принята к публикации:** 27.11.2018.

Article received: 04.10.2018. **Accepted for publication:** 27.11.2018.

Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы

Е.И. Велиев^{1, 2}, А.А. Томилов¹, А.Б. Богданов^{1, 2}

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

Введение. В связи с развитием визуализирующих методов исследования в гетерогенной группе пациентов с рецидивом рака предстательной железы появилась возможность выявлять случаи олигометастатического поражения.

Цель исследования – оценка среднесрочных хирургических и онкологических результатов спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у пациентов с подтвержденным по данным позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения 13 пациентов с рецидивом рака предстательной железы, которым выполнена СЛАЭ. Оценены характеристики пациентов до СЛАЭ, хирургические и онкологические результаты. Проведено сравнение результатов СЛАЭ после ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (⁶⁸Ga-ПСМА).

Результаты. Медиана возраста составила 65 лет (интерквартильный размах (IQR) 59–70 лет), медиана уровня простатического специфического антигена – 2,8 нг/мл (IQR 1,3–4,6 нг/мл). Осложнения выявлены у 4 из 13 пациентов (не более IIIa степени по классификации Clavien–Dindo). При медиане времени наблюдения 46 мес (IQR 11–50 мес) ответ на СЛАЭ отмечен у 6 больных, из них полный ответ (уровень простатического специфического антигена <0,2 нг/мл) – у 4. Медиана времени до назначения андрогендепривационной терапии после СЛАЭ составила 13,6 мес (IQR 5,2–30,7 мес). У 5 пациентов при максимальном периоде наблюдения андрогендепривационная терапия не проводится. Статистически значимых различий между пациентами, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸Ga-ПСМА, за исключением периода наблюдения, не выявлено.

Заключение. Таким образом, СЛАЭ у тщательно отобранных пациентов является безопасным вмешательством, позволяющим добиться отсрочки или полной отмены андрогендепривационной терапии в представленные периоды наблюдения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лимфаденэктомия, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Велиев Е.И., Томилов А.А., Богданов А.Б. Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(4):79–86.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-79-86

Salvage lymph node dissection in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by PET-CT

E.I. Veliev^{1, 2}, A.A. Tomilov¹, A.B. Bogdanov^{1, 2}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Background. Due to the development of visualization methods of examination in a heterogenous group of patients with prostate cancer recurrence, it has become possible to detect cases of oligometastatic disease.

The objective is to evaluate intermediate term surgical and oncological results of salvage lymph node dissection (sLND) in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).

Materials and methods. The experience of treatment of 13 patients with recurrent prostate cancer who underwent sLND is presented. The characteristics of patients prior to sLND, surgical and oncological results were evaluated. A comparison of sLND results after PET-CT with choline and ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen (⁶⁸Ga-PSMA) was performed.

Results. Median age was 65 years (interquartile range (IQR) 59–70 years), median level of prostate-specific antigen was 2.8 ng/ml (IQR 1.3–4.6 ng/ml). Complications were observed in 4 of 13 patients (grade IIIa or lower per the Clavien–Dindo classification). Median follow-up duration was 46 months (IQR 11–50 months), response to sLND was observed in 6 patients and full response (prostate-specific antigen level <0.2 ng/ml) in 4. Median time to prescription of androgen deprivation therapy after sLND was 13.6 months (IQR 5.2–30.7 months). In 5 patients, for maximum follow-up period androgen deprivation therapy wasn't performed. No statistically significant differences between patients who underwent sLND after PET-CT with choline and ⁶⁸Ga-PSMA, were observed except for the follow-up period.

Conclusion. Therefore, sLND in carefully selected patients is a safe intervention allowing to delay or fully cancel androgen deprivation therapy in the presented follow-up period.

Key words: prostate cancer, salvage lymph node dissection, PET-CT

For citation: Veliev E.I., Tomilov A.A., Bogdanov A.B. Salvage lymph node dissection in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by PET-CT. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):79–86.

Введение

Несмотря на хорошие показатели раковоспецифической выживаемости, у 20–30 % пациентов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) развивается биохимический рецидив (БХР) [1], а при сочетании нескольких неблагоприятных дооперационных факторов риск его возникновения значительно возрастает [2]. Известно, что БХР связан с увеличением раковоспецифической смертности и может быть следствием как местного рецидива, так и метастазирования [3]. В большинстве случаев вне зависимости от локализации рецидива в качестве лечения назначаются дистанционная лучевая терапия, андрогендепривационная терапия (АДТ), их комбинация или наблюдение (у асимптоматических пациентов) [4]. Группа пациентов с БХР гетерогенна: у пациентов с висцеральными и костными метастазами имеет место плохой прогноз, однако в случае вовлечения только лимфатических узлов поражение может носить олигометастатический (локально-региональный) характер [5–7]. Как и при злокачественных новообразованиях других локализаций, спасительная лимфаденэктомия (СЛАЭ) при ограниченном поражении лимфатических узлов может отсрочить клиническую прогрессию и применение системной терапии [8]. Стоит отметить, что для лечения олигометастатического поражения важно опираться на визуализирующие методы исследования с адекватной диагностической ценностью при уровнях простатического специфического антигена (ПСА), при которых таргетное лечение наиболее эффективно. В настоящее время в клинической практике в целях выявления олигометастатического поражения используется позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), диагностические возможности которой выше, чем у КТ, магнитно-резонансной томографии или остеосцинтиграфии [9].

В статье представлен опыт клиники урологии РМАНПО и ГКБ им. С.П. Боткина в выполнении СЛАЭ с медианой наблюдения 46 мес.

Цель исследования – оценка среднесрочных хирургических и онкологических результатов СЛАЭ у пациентов с подтвержденным по данным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

В исследование включены данные 13 пациентов с рецидивом РПЖ, которым с октября 2013 г. по апрель 2018 г. в клинике урологии РМАНПО на базе ГКБ им. С.П. Боткина выполнена СЛАЭ в связи с предполагаемым поражением лимфатических узлов. Оценивали результаты биопсии перед радикальным лечением, особенности РПЭ и лимфаденэктомии (ЛАЭ), послеоперационные сведения, включая время до развития БХР, характеристики пациентов перед ЛАЭ, метод визуализации, особенности СЛАЭ, наблюдение после нее. Оценивали послеоперационные осложнения. БХР после СЛАЭ считалось повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл в послеоперационном периоде. В качестве визуализирующего метода использовали ПЭТ/КТ с холином и/или ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (⁶⁸Ga-ПСМА). При ПЭТ/КТ оценивали максимальное значение стандартного поглощения (maximum standard uptake value, SUVmax), общую радиационную активность. Пациентам с выявленным метастатическим поражением лимфатических узлов малого таза и забрюшинного пространства при согласии на оперативное вмешательство выполняли СЛАЭ. Проводили гистологическое исследование удаленных тканей.

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistica v. 7.0. Для количественных признаков с распределением, отличающимся от нормального, указывали медиану и интерквартильный размах (IQR) – 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения групп использовали метод Манна–Уитни, Z-критерий для долей, критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с помощью метода Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

РПЭ с тазовой ЛАЭ. У 11 из 13 пациентов в качестве первичного радикального лечения была выполнена РПЭ (в клинике урологии ГКБ им. С.П. Боткина и других учреждениях). Медиана возраста пациентов перед РПЭ составила 61 год (IQR 59–67 лет). Медиана уровня ПСА – 13,5 нг/мл (IQR 7,7–22,0 нг/мл). Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) до операции >7 отмечена у 3 из 11 пациентов. У 1 больного

после ЛАЭ выявлены положительные лимфатические узлы. Послеоперационная стадия $\geq T3$ была у 2 пациентов: выход за пределы капсулы – у 1, поражение семенных пузырьков – у 1. Положительный хирургический край отмечен у 3 пациентов. Медиана времени до развития БХР составила 16 мес (IQR 3,0–24,8 мес).

Спасительная лимфаденэктомия. Медиана времени от первичного радикального лечения до СЛАЭ составила 38,2 мес (IQR 14,8–84,3 мес), медиана возраста – 65 лет (IQR 59–70 лет), медиана уровня ПСА – 2,8 нг/мл (IQR 1,3–4,6 нг/мл). АДТ проводилась 4 из 13 пациентов. Всем больным была выполнена ПЭТ/КТ: 8 – с холином, 5 – с ^{68}Ga -ПСМА. Медиана общей радиационной активности составила 149 МБк (IQR 129–250 МБк). У всех пациентов по результатам ПЭТ/КТ выявлено поражение лимфатических узлов. Медиана SUV_{max} составила 5,6 (IQR 4,0–6,8). Единичный пораженный узел обнаружен у 5 больных, более одного – у 8. Медиана количества выявленных лимфатических узлов составила 1 (IQR 1–2; минимально 1, максимально 7). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам СЛАЭ выполняли открытым доступом. По результатам ПЭТ/КТ таргетная ЛАЭ проведена 1 пациенту, остальным – расширенная ЛАЭ. Медиана продолжительности операции составила 170 мин (IQR 120–260 мин). Медиана кровопотери

во время вмешательства – 100 мл (IQR 75–100 мл), трансфузии не выполнялись. Медиана длительности стояния дренажей – 4 дня (IQR 3–8 дней). Медиана продолжительности госпитализации – 9 дней (9–11 дней). Осложнения отмечены у 4 из 13 пациентов. В табл. 2 отражены осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo.

Медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 5 (IQR 4–10; минимально 1, максимально 29). У 4 пациентов с положительными лимфатическими узлами по результатам ПЭТ/КТ при СЛАЭ злокачественного роста не выявлено, у 2 из них проводилась АДТ.

Наблюдение. Медиана времени наблюдения составила 46 мес (IQR 11–50 мес). Ответ на СЛАЭ отмечен у 6 из 13 пациентов, при этом полный ответ (уровень ПСА $<0,2$ нг/мл) – у 4. Среди пациентов с ответом на СЛАЭ медиана безрецидивной выживаемости составила 8,8 мес (IQR 4,3–10,8 мес). Медиана времени до назначения АДТ после СЛАЭ – 13,6 мес (IQR 5,2–30,7 мес). У 5 из 13 больных при максимальном периоде наблюдения АДТ не проводится. Летальных исходов от РПЖ после СЛАЭ не зарегистрировано. При корреляционном анализе установлено, что у пациентов с полным ответом был меньше индекс Глисона после РПЭ и больше SUV_{max} ($p < 0,05$).

Сравнение ПЭТ/КТ с холином и ^{68}Ga -ПСМА. В нашем исследовании СЛАЭ выполнена после ре-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов ($n = 13$)

Table 1. Main characteristics of the patients ($n = 13$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	65 (59–70)
Медиана уровня простатического специфического антигена (IQR), нг/мл Medial prostate-specific antigen level (IQR), ng/ml	3,7 (1,0–4,6)
Медиана времени после первичного радикального лечения (IQR), мес Median time after primary radical treatment (IQR), months	71,5 (34,3–90,0)
Визуализация перед спасительной лимфаденэктомией, n : Visualization prior to salvage lymph node dissection, n :	
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА PET-CT with ^{68}Ga -PSMA	5
ПЭТ/КТ с холином PET-CT with choline	8
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ПЭТ/КТ с холином PET-CT with ^{68}Ga -PSMA and PET-CT with choline	2
Число пораженных лимфатических узлов, обнаруженных при ПЭТ/КТ, n : Number of affected lymph nodes detected during PET-CT, n :	
1	5
>1	8

Примечание. Здесь и в табл. 3: IQR – интерквартильный размах; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография; ПСМА – простатический специфический мембранный антиген.

Note. Here and in the table 3: IQR – interquartile range; PET-CT – positron emission tomography-computed tomography; PSMA – prostate-specific membrane antigen.

Таблица 2. Осложнения после выполнения спасительной лимфаденэктомии в соответствии с классификацией Clavien–Dindo

Table 2. Complications after salvage lymph node dissection per the Clavien–Dindo classification

Степень осложнения Complication grade	Осложнение Complication	n
I	Лимфостаз нижней конечности Lymphedema of the lower extremity	1
	Парез ступни Foot paresis	1
II	—	—
IIIa	Лимфоцеле Lymphocele	2
	Травма мочеточника Injury of the ureter	1
IIIb	—	—
IVa	—	—
IVb	—	—
V	—	—

зультатов ПЭТ/КТ как с холином, так и с ⁶⁸Ga-ПСМА (табл. 3).

В группе пациентов, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, был выше индекс Глисона после РПЭ, прошло больше времени после РПЭ, отсутствовали больные с продолжающейся АДТ. В этой группе был ниже уровень ПСА перед СЛАЭ (1,5 нг/мл против 4,1 нг/мл) (см. табл. 3), больше доля пациентов, у которых при СЛАЭ выявлен злокачественный рост (4/5 против 5/8), а также меньше время наблюдения (11,3 мес против 47,7 мес). Тем не менее статистически значимых различий между пациентами, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с холином и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, за исключением времени наблюдения, не выявлено.

Обсуждение

Тазовая ЛАЭ при РПЖ — наиболее точный метод оценки состояния лимфатических узлов, она рекомендуется всем пациентам с промежуточным и высоким риском РПЖ, которым планируется РПЭ [10, 11]. Несмотря на это, частота проведения тазовой ЛАЭ у пациентов промежуточного/высокого риска РПЖ составляет 70,8 %, при этом расширенная тазовая ЛАЭ выполняется лишь у 26,6 % больных [12]. Известно, что у значительного числа пациентов, которым РПЭ выполняли по поводу клинически локализованного РПЖ, развивается БХР [1]. Несмотря на то что лимфогенное метастазирование рассматривается как

системное заболевание, группа таких пациентов гетерогенна [6]. Результаты популяционных исследований показывают, что поражение лимфатических узлов может быть единственной зоной рецидива РПЖ [13, 14]. Первые результаты СЛАЭ у пациентов с рецидивом РПЖ, подтвержденным ПЭТ/КТ, были опубликованы в 2007 г. [15]. В отечественной литературе клинический случай выполнения СЛАЭ при рецидиве РПЖ опубликован в 2014 г. [16]. Результаты последующих исследований показали, что СЛАЭ у отобранной группы пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов может рассматриваться как монотерапия или этап мультимодальной терапии [7, 17–19].

В настоящее время число как зарубежных, так отечественных публикаций, подтверждающих эффективность СЛАЭ у пациентов с олигометастатическим РПЖ, растет. Полный биохимический ответ отмечается в 22–73 % случаев, в зависимости от определения рецидива и сопутствующей антиандрогенной терапии [20]. В отечественном многоцентровом исследовании, в которое были включены 57 пациентов, при медиане наблюдения 12 мес полный ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл) отмечен в 22,8 % случаев [21]. Однако у большинства пациентов с полным биохимическим ответом через 12–21 мес развивается очередной БХР [20]. В проведенном нами исследовании полного ответа при максимальном периоде наблюдения удалось добиться у 4 из 13 пациентов, БХР отмечен у 2 из них.

Стоит отметить, что в исследованиях, посвященных результатам СЛАЭ, авторы иногда приходят к противоречивым результатам, что может быть объяснено ограниченным числом наблюдений, включением пациентов с разным анамнезом, различиями в хирургической технике (границы ЛАЭ, доступ), а также вариабельностью терапии до СЛАЭ и после нее [20]. Объяснить это можно и тем, что большая часть публикаций базируются на ретроспективных исследованиях, основанных на визуализирующих методах до появления ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА [22]. При этом приемлемая диагностическая ценность ПЭТ/КТ с холином достигается при уровне ПСА >2 нг/мл, а значительная часть пациентов, включаемых в исследования СЛАЭ, уже подверглись лучевой или гормональной терапии [23]. Кроме того, точность определения очагов лимфогенного поражения при рецидиве РПЖ с помощью ПЭТ/КТ с холином зависит от уровня ПСА перед исследованием, индексом Глисона и других клинических факторов [24]. Результаты ряда исследований показывают преимущество ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА перед ПЭТ/КТ с холином, особенно у пациентов с уровнем ПСА <2 нг/мл [25–27].

При прямом сравнении методов отмечено, что у ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА достоверно выше

Таблица 3. Характеристики пациентов в зависимости от метода визуализации

Table 3. Characteristics of the patients depending on visualization methods

Показатель Characteristic	ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 13) PET-CT with choline and ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 13)	ПЭТ/КТ с холином (n = 8) PET-CT with choline (n = 8)	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 5) PET/CT with ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 5)	p
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	64 (59–68)	65 (62–70)	59 (56–67)	0,13
Медиана уровня простатического специфического антигена перед РПЭ (IQR), нг/мл Median prostate-specific antigen level prior to RP, ng/ml	10 (6,5–15,0)	9,4 (6,0–12,5)	15 (7–114)	0,15
Сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ (IQR) Gleason score after RP (IQR)	6 (5–7)	6 (5–6)	7 (6–8)	0,34
Число пациентов с продолжающейся гормональной терапией перед СЛАЭ, n Number of patients with continued hormone therapy prior sLND, n	4	4	0	0,10
Медиана времени после первичного радикального лечения (IQR), лет Median time after primary radical treatment (IQR), years	71,5 (34,3–90,0)	56,6 (30,2–76,9)	90 (34,7–96,1)	0,51
Медиана SUVmax (IQR) Median SUVmax (IQR)	5,6 (4,0–6,8)	5,5 (3,4–5,8)	7,7 (4,0–10,6)	0,25
Медиана уровня простатического специфического антигена перед СЛАЭ (IQR), нг/мл Median prostate-specific antigen level prior to sLND (IQR), ng/ml	3,7 (1,0–4,6)	4,1 (1,2–13,0)	1,5 (0,8–4,4)	0,74
Медиана числа удаленных лимфатических узлов (IQR) Median number of removed lymph nodes (IQR)	5 (4–10)	5 (4–12)	6 (3–9)	0,78
Медиана продолжительности операции (IQR), мин Median surgery duration (IQR), min	170 (120–260)	120 (120–143)	270 (210–275)	0,87
Медиана кровопотери (IQR), мл Median blood loss (IQR), ml	100 (75–100)	75 (28–138)	100 (100–100)	0,76
Медиана длительности стояния дренажей (IQR), дни Median duration of drainage (IQR), days	4 (3–8)	3 (3–5)	6 (5–9)	0,31
Медиана длительности госпитализации (IQR), дни Median hospitalization duration (IQR), days	9 (9–11)	10 (9–15)	9 (9–9)	0,28
Число пациентов с подтвержденным злокачественным ростом при СЛАЭ, n Number of patients with confirmed malignant growth in sLND, n	9/13	5/8	4/5	0,51
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up period (IQR), months	46,4 (11,3–50,7)	47,7 (45,7–51,1)	11,3 (10,1–17,6)	0,046
Ответ на ЛАЭ, n: Response to LND, n:				
полный complete	4	2	2	0,43
неполный partial	2	1	1	0,57
отсутствует absent	7	5	2	0,43

Показатель Characteristic	ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 13) PET-CT with choline and ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 13)	ПЭТ/КТ с холином (n = 8) PET-CT with choline (n = 8)	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 5) PET/CT with ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 5)	p
Рецидив после СЛАЭ Recurrence after sLND	3/6	2/3	1/3	0,41
Медиана безрецидивной выживаемости (IQR), мес Median recurrence-free survival (IQR), months	8,8 (4,3–10,8)	8,2 (5,5–14,6)	9,3 (6,2–10,3)	0,48
Число пациентов, которым начата адьювантная андрогендепривационная терапия, n Number of patients who started adjuvant androgen deprivation therapy, n	8	5	3	0,92

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; СЛАЭ – спасительная лимфаденэктомия; SUVmax – maximum standard uptake value, максимальное значение стандартного поглощения; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

Note. RP – radical prostatectomy; sLND – salvage lymph node dissection; SUVmax – maximum standard uptake value; LND – lymph node dissection.

отрицательная предсказательная ценность (96,6 % против 88,8 %) и точность (91,9 % против 82,5 %) по сравнению с ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэтилхолином перед СЛАЭ [28]. В исследовании D. Rogges и соавт. приведены результаты СЛАЭ, выполненной по данным как ПЭТ/КТ с холином (n = 38), так и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА (n = 49). Средний уровень ПСА составил 2,63 нг/мл, что ниже, чем в большинстве других исследований. У 27,5 % пациентов отмечен полный биохимический ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл). При медиане наблюдения 21 мес 62,2 % пациентов не получали АДТ. Сравнение результатов СЛАЭ после ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэтилхолином и после ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА не опубликовано [23]. В нашем наблюдении СЛАЭ выполнена после результатов как ПЭТ/КТ с холином, так и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА. Объяснить отсутствие различий можно небольшим числом наблюдений. Время наблюдения статистически значимо различалось, поскольку возможность выполнять ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА появилась позднее.

Некоторыми авторами оценены факторы риска развития рецидива после СЛАЭ. P. Rigatti и соавт. отмечают, что безрецидивная выживаемость лучше у пациентов с дооперационным уровнем ПСА <4 нг/мл, по сравнению с больными с уровнем ПСА ≥4 нг/мл (48 % против 13 %), а также у пациентов, поражение лимфатических узлов которых ограничивается тазом, по сравнению с теми, у кого поражены забрюшинные лимфатические узлы (11 % против 53 %; p <0,001) [29]. К факторам хорошего прогноза относят также полный биохимический ответ после СЛАЭ и количество удаленных положительных узлов [20]. В исследовании

С.А. Jilg и соавт. показано, что индекс Глисона 8–10 является независимым предиктором клинической прогрессии [30]. Кроме того, в другом исследовании продемонстрировано, что у мужчин с БХР РПЖ и положительным ⁶⁸Ga-ПСМА-ПЭТ/КТ обнаруживаемые при этом исследовании метастатические очаги с высокой точностью совпадают с результатами гистологического исследования как по крупным зонам лимфодиссекции, так и по подгруппам. При проведении таргетной ЛАЭ авторы рекомендуют также выполнять лимфодиссекцию в соседних зонах [31].

С учетом того, что визуализирующие методы позволяют выявлять метастатические очаги небольших размеров, которые сложно определить визуально и пальпаторно во время операции, представляет интерес работа I. Rauscher и соавт., в которой приведены результаты 30 СЛАЭ с использованием интраоперационного детектора гамма-излучения ¹¹¹In-ПСМА. Проведено сравнение СЛАЭ с лучевым наведением с результатами гистологического исследования удаленной лимфатической ткани. Из 145 препаратов для гистологического исследования 48 правильно определены как метастатические, 87 как препараты без злокачественного роста. Выявлено 6 ложноположительных случаев и 4 ложноотрицательных. Снижение уровня ПСА <0,2 нг/мл отмечено у 18 из 30 пациентов, при этом 20 из 30 больных не потребовали дополнительного лечения при медиане наблюдения около года [32]. В работе H.C. Rischke и соавт. проведено сравнительное исследование адьювантной лучевой терапии у пациентов, перенесших СЛАЭ, по сравнению с только СЛАЭ. Авторы приходят

к выводу о том, что лучевая терапия обеспечивает стабильный локальный контроль и приводит к лучшей 5-летней безрецидивной выживаемости после СЛАЭ (70,7 % против 26,3 %) по сравнению с только СЛАЭ [33].

Результаты нашего и опубликованных исследований свидетельствуют, что СЛАЭ не излечивает пациентов от РПЖ [34]. Основная ее цель – отложить системное лечение и, возможно, отсрочить развитие клинического рецидива [7]. Требуется дальнейшие исследования с большим числом и длительностью наблюдений, а также группой контроля.

Заключение

Развитие диагностических возможностей при рецидиве РПЖ, обусловленное появлением в клинической практике ПЭТ КТ с холином, а затем и с ⁶⁸Ga-ПСМА позволило в гетерогенной группе пациентов с БХР выделить больных с олигометастатическим поражением лимфатических узлов. Проведение СЛАЭ у этих пациентов является безопасным вмешательством, позволяющим добиться отсрочки или полной отмены АДТ, у части больных – безрецидивного течения. Подобная тактика лечения требует тщательного отбора пациентов и обсуждения с ними возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Freedland S., Presti J.C. Jr, Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 2003;61(4):736–41. PMID: 12670557.
- Номограмма дооперационной оценки долгосрочных результатов радикальной простатэктомии. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Доступно по: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op. [Pre-radical prostatectomy nomogram for prediction of long-term results of radical prostatectomy. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Available at: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.]
- Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433. PMID: 16046649.
- Hijazi S., Meller B., Leitsmann C. et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75(16):1934–40.
- Pond G.R., Sonpavde G., de Wit R. et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):3–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.024. PMID: 24120464.
- Yossepowitch O., Bianco F.J. Jr, Eggener S.E. et al. The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(4):940–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.045. PMID: 17125912.
- Suardi N., Gandaglia G., Gallina A. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299–309. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011. PMID: 24571959.
- Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(6):378–82. DOI: 10.1038/nrcli-nonc.2011.44. PMID: 21423255.
- Maurer T., Gschwend J., Rauscher I. et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436–43.
- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. PMID: 27568654.
- American Urological Association. Clinically localized prostate cancer: AUA/AS-TRO/SUO guideline [Internet] Linthicum: American Urological Association. 2017. Available at: <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm>.
- Wang E.H., Yu J.B., Gross C.P. et al. Variation in pelvic lymph node dissection among patients undergoing radical prostatectomy by hospital characteristics and surgical approach: results from the National Cancer Database. *J Urol* 2015;193(3):820–5. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.019. PMID: 25242393.
- Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J. et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *Prostate* 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742. PMID: 24132735.
- Sivaraman A., Benfante N., Touijer K. et al. Can pelvic node dissection at radical prostatectomy influence the nodal recurrence at salvage lymphadenectomy for prostate cancer? *Investigative and Clinical Urology* 2018;59(2):83–90. DOI: 10.4111/icu.2018.59.2.83. PMID: 29520383.
- Scattoni V., Picchio M., Suardi N. et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [¹¹C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52(2):423–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.032. PMID: 17397992.
- Велиев Е.И., Голубцова Е.Н., Томилов А.А. Клинический случай: хирургическое лечение прогрессирующего рака предстательной железы. *Онкоурология* 2014;(3):95–100. [Veliev E.I., Golubtsova E.N., Tomilov A.A. Surgical treatment for progressive prostate cancer: A clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):95–100. (In Russ.).]
- Zattoni F., Nehra A., Murphy C.R. et al. Mid-term outcomes following salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence status post-radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2016;2(5):522–31. DOI: 10.1016/j.euf.2016.01.008. PMID: 28723518.
- Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Сальважная лимфаденэктомия у пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2017;13(2):67–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-67-73. [Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu. Salvage lymphadenectomy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):67–73. (In Russ.).]
- Евсюкова О.И., Черняев В.А., Халмурзаев О.А. и др. Оценка безопасности и целесообразности сальважной лимфаденэктомии у пациентов с лимфогенными метастазами рака предстательной железы после радикального лечения. *Онкоурология* 2017;13(4):64–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-64-69. [Evsukova O.I., Chernyaev V.A., Khalmurzaev O.A. et al. Evaluation of safety and advisability of salvage lymph node dissection in patients with lymphogenic metastases of prostate cancer after radical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):64–9. (In Russ.).]
- Suardi N., Briganti A., Gandaglia G. et al. Salvage lymph node dissection for node-

- only recurrence of prostate cancer: ready for prime time? *Eur Urol* 2017;71(5): 693–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.001. PMID: 28043707.
21. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Рева С.А. и др. Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. *Онкоурология* 2016;12(4):70–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Reva S.A. et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):70–80. (In Russ.)].
 22. Kretschmer A., Herlemann A., Stief C.G., Gratzke C. When is surgical treatment indicated in metastatic prostate cancer and what is the scientific rationale? *Urologe* 2017;56(5):599–603. DOI: 10.1007/s00120-017-0361-0. PMID: 28314971.
 23. Porres D., Pfister D., Thissen A. et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):85–92. DOI: 10.1038/pcan.2016.54. PMID: 27824042.
 24. Picchio M., Briganti A., Fanti S. et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(1): 51–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.004. PMID: 20869161.
 25. Bouchelouche K., Choyke P. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in prostate cancer: a step toward personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2016;28(3):216–21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000277. PMID: 26967720.
 26. Michaud L., Touijer K. Molecular imaging for prostate cancer: performance analysis of (68)Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT. *Actas Urol Esp* 2017;41(5):292–9. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.09.015. PMID: 27912910.
 27. Schwenck J., Rempp H., Reischl G. et al. Comparison of (68)Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):92–101. DOI: 10.1007/s00259-016-3490-6. PMID: 27557844.
 28. Pfister D., Porres D., Heidenreich A. et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1410–7.
 29. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60:935–43.
 30. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012;188(6):2190–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041. PMID: 23083862.
 31. Jilg C.A., Drendel V., Rischke H.C. et al. Diagnostic accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before salvage lymph node dissection for recurrent prostate cancer. *Theranostics* 2017;7(6):1770–80. DOI: 10.7150/thno.18421. PMID: 28529650.
 32. Rauscher I., Düwel C., Wirtz M. et al. Value of 111In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017;120(1):40–7. DOI: 10.1111/bju.13713. PMID: 27862863.
 33. Rischke H.C., Schultze-Seemann W., Wieser G. et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):310–20. DOI: 10.1007/s00066-014-0763-5. PMID: 25326142.
 34. Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. *Eur Urol* 2011;60(5):944–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Вклад авторов

Е.И. Велиев: оперативное лечение, разработка дизайна исследования, наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.А. Томилов: лечение и наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.Б. Богданов: лечение и наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.I. Veliev: surgical treatment, developing the research design, patient observation, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.A. Tomilov: treatment and observation of the patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.B. Bogdanov: treatment and observation of the patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.И. Велиев/E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>
 А.А. Томилов/A.A. Tomilov: <https://orcid.org/0000-0001-9286-5930>
 А.Б. Богданов/A.B. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>

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: 10.08.2018. **Принята к публикации:** 17.10.2018.
Article received: 10.08.2018. **Accepted for publication:** 17.10.2018.

Нуклидная терапия радия-223 хлоридом. Штрихи к портрету пациента

В.Н. Ощепков^{1, 2}, П.Б. Зотов¹, Р.М. Исмаков³, А.М. Хазимов³, И.Д. Тукманбетов³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;
Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³ГБУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, проспект Гагарина, 11

Контакты: Василий Николаевич Ощепков basile-os@yandex.ru

Первый и в настоящий момент единственный препарат из группы альфа-эмиттеров – радий-223 (²²³Ra). По данным плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы при наличии костных метастазов и отсутствии висцерального распространения применение ²²³Ra увеличивает показатели общей выживаемости, период до развития костных осложнений и существенно улучшает качество жизни. Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности раннего применения ²²³Ra в сочетании с энзалутамидом или абиратероном у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с костными метастазами до начала лечения таксанами. На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о встраивании современной нуклидной терапии в принятую систему лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костный метастаз, боль, радий-223, стронций-89, самарий-153, абиратерон, энзалутамид, доцетаксел, общая выживаемость

Для цитирования: Ощепков В.Н., Зотов П.Б., Исмаков Р.М. и др. Нуклидная терапия 223-радия хлоридом. Штрихи к портрету пациента. Онкоурология 2018;14(4):87–94.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-87-94

Radionuclide therapy with radium-223 chloride. A few strokes to the patient's portrait

V.N. Oschepkov^{1, 2}, P.B. Zotov¹, R.M. Ismakov³, A.M. Khazimov³, I.D. Tukmanbetov³

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625041, Russia;

³Orenburg Regional Oncological Dispensary; 11 Gagarina Prospekt, Orenburg 460021, Russia

Radium-223 is the 1st nuclide medicine from the group of alpha emitters, its use is associated with an increase in overall survival, a delay to bone complications and a significant improvement the quality of life, proven placebo-controlled randomized studies in patients with castration-resistant prostate cancer in the presence of bone metastases and no visceral ones. Perhaps the early use of radium-223 in combination with enzalutamide or abiraterone in castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases, before the start of treatment with taxanes is reasonable. Today, the issue of embedding modern nuclide therapy in the accepted system of treating castration-resistant prostate cancer.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastase, pain, radium-223, strontium-89, samarium-153, abiraterone, enzalutamide, docetaxel, overall survival

For citation: Oschepkov V.N., Zotov P.B., Ismakov R.M. et al. Radionuclide therapy with radium-223 chloride. A few strokes to the patient's portrait. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):87–94.

Введение

Несмотря на прогресс в области лечения рака предстательной железы (РПЖ) и относительно благоприятное течение в первую очередь локализованных стадий низкого риска прогрессирования, статистика свидетельствует об увеличении популяции больных метастатическим РПЖ в силу распростра-

ненности заболевания, имеющей тенденцию к накоплению из-за достаточно длительной продолжительности жизни пациентов. Помимо этого, несмотря на успехи скрининга РПЖ, большинство пациентов выявляют уже с распространенной стадией заболевания. При условии постоянного роста заболеваемости и тропности к скелетному метастазированию это фор-

мирует внушительную группу пациентов с РПЖ и костными метастазами. Известно, что у большинства больных распространенным РПЖ, несмотря на хороший инициальный ответ на андрогендепривационную терапию, отмечается прогрессирование заболевания с развитием кастрационно-рефрактерной формы [1].

Появление костных метастазов, а также увеличение их числа коррелируют с потерей чувствительности опухоли к андрогенам. Более чем у 90 % пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) выявляются костные метастазы [2]. Они имеют ярко выраженную клиническую картину, характеризующуюся в первую очередь болевым синдромом. Вторым по частоте встречаемости является развитие патологических переломов прежде всего за счет компрессионных переломов осевого скелета, сопровождающихся компрессией спинного мозга и приводящих к стойкой инвалидизации пациентов. Костные метастазы нарушают тонкий гомеостатический баланс в костной ткани, определяющий процессы формирования и резорбции кости, опосредованный функционированием клеток окружения — остеобластов и остеокластов. При этом происходит нарушение нормальной костной структуры, которое проявляется возникновением болевого синдрома, обуславливающего низкое качество жизни больного [3–5].

Цель исследования — на основании уже опубликованных данных оценить роль радионуклидной терапии с учетом последних достижений лекарственного лечения пациентов с КРРПЖ.

До недавнего времени стандартная терапия КРРПЖ и костных метастазов включала гормональную депривацию и химиотерапию доцетакселом, которая стала первым доступным вариантом лечения, заметно увеличивающим общую выживаемость пациентов с КРРПЖ. В то же время применение таксанов связано с развитием тяжелых гематологических побочных эффектов [6, 7]. С учетом успешного использования таксанов в лечении КРРПЖ дальнейшие исследования привели к созданию новых терапевтических агентов, так называемых гормональных препаратов 2-й линии: абиратерона и энзалутамида [8]. Помимо химиотерапии успешно применяется паллиативная лучевая терапия, которая позволяет достичь заметного уменьшения уровня болевых ощущений в 50–80 % случаев и полного избавления от болей в 20–50 %. По крайней мере в половине случаев длительность противоболевого эффекта превышает 6 мес, а частота развития рецидива, наблюдаемая в 40 % случаев, регистрируется в сроки до 1 года [9]. Дистанционная лучевая терапия не рассматривается у пациентов, имеющих более 2 костных метастатических очагов одновременно, из-за экстремального риска развития необратимой миелосупрессии. Другой причиной,

исключающей массовое использование дистанционного лучевого лечения в качестве главной терапевтической опции, является численное ограничение группы — всего лишь 10 % от всех пациентов с КРРПЖ и костными метастазами [10].

При наличии множественных костных метастазов возникает необходимость системного лучевого воздействия в виде нуклидной терапии. Нуклидная противоболевая терапия изотопами стронция-89 (^{89}Sr), самария-153 (^{153}Sm), рения-188 (^{188}Re ; для данного изотопа нет хорошо исследованного коммерческого образца радиофармацевтического препарата) при наличии костных метастазов у больных РПЖ демонстрирует свою эффективность в 60–80 % случаев при медиане наступления эффекта 2–4 мес.

В отличие от системной химиотерапии остеотропные радиофармацевтические препараты имеют жестко детерминированную мишень в человеческом организме и доставляют излучение непосредственно в костную ткань. Убедительные данные, доказывающие влияние этих радиофармацевтических препаратов на общую выживаемость больных КРРПЖ, отсутствуют. Кроме того, имеются данные, демонстрирующие или незначительное увеличение продолжительности жизни пациентов (при том что достоверность этих исследований была скомпрометирована во время неоднократных попыток воспроизведения полученных результатов), или вовсе отрицающие пользу радионуклидной терапии с точки зрения продления жизни. В отдельных публикациях продемонстрировано уменьшение продолжительности жизни, связанное с развитием гематологической токсичности, однако уровень достоверности в этих исследованиях также не был достигнут [11–14]. Обратной стороной применения бета-эмиттеров являются острые побочные эффекты, которые наблюдаются на 3–6-й неделе и проявляются в виде обратимой миелосупрессии средней степени тяжести [15, 16]. В любом случае все эти действия носят исключительно симптоматический характер и существенно не влияют на общую выживаемость больных КРРПЖ. Помимо этого, имеется ограничение использования радионуклидной терапии у пациентов с так называемым суперсканом при остеосцинтиграфии во избежание необратимой миелосупрессии [17].

Главной инновацией в области нуклидной терапии костных метастазов стало применение первого в своем классе альфа-излучающего изотопа радия-223 (^{223}Ra), который в большом рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировал увеличение общей выживаемости пациентов и уменьшение времени до первого симптоматического скелетного события по сравнению с плацебо [18]. Этот радионуклид наиболее соответствует пониманию идеального радиофармацевтического препарата для лечения костных

метастазов, характеризующегося минимальной глубиной воздействия в ткани (2–10 клеточных диаметра) и высокой линейной передачей энергии. Уникальный механизм действия ^{223}Ra заключается в том, что альфа-частицы производят летальные, не поддающиеся восстановлению двуцепочечные разрывы ДНК в опухолевых клетках независимо от насыщения ткани кислородом, что обеспечивает целенаправленное уничтожение опухолевых клеток при минимальном повреждении костного мозга и связанной с ним гематологической токсичностью. Кроме того, относительно короткий период полураспада (11,4 сут) уменьшает вероятность развития побочных эффектов. Результаты недавнего исследования на остеобластической модели, индуцированной клетками РПЖ, полученной от пациентов с остеобластами, позволяют предположить, что ^{223}Ra контролирует как пролиферацию остеобластов, так и рост самой опухоли [19].

Обнадеживающие результаты предыдущих исследований I и II фаз ^{223}Ra , продемонстрировавшие благоприятный профиль безопасности препарата и увеличение общей выживаемости, явились предпосылкой для проведения исследования III фазы Alpharadin при симптоматическом РПЖ (ALSYMPCA) [20, 21]. В этом рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивались эффективность и безопасность ^{223}Ra по сравнению с плацебо у пациентов с хроническим болевым синдромом и костными метастазами. В исследование был включен 921 пациент с гистологически подтвержденным прогрессирующим РПЖ с ≥ 2 метастазами в костях и без выявленных висцеральных метастазов. Больные применяли доцетаксел или не получали химиотерапию по общесоматическим соображениям или по причине отказа от лечения доцетакселом. Пациенты должны были регулярно использовать обезболивающие препараты или получать дистанционную лучевую терапию для купирования болей в костях, связанных с опухолевым процессом, в течение предыдущих 12 нед. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения 6 инъекций ^{223}Ra (внутривенная инъекция 50 КБк/кг массы тела) или плацебо с интервалами 4 нед. До рандомизации пациенты были стратифицированы с помощью предшествующего лечения доцетакселом (да или нет), исходного уровня щелочной фосфатазы (< 220 Ед/л или ≥ 220 Ед/л) и текущего использования бисфосфоната (да или нет). Запланированный период наблюдения составил 3 года после первой инъекции. Основной конечной точкой эффективности была общая выживаемость, вторичные конечные точки – время до возникновения первого костного события, изменение уровней простатспецифического антигена (ПСА) и щелочной фосфатазы и оценка качества жизни. В окончательном анализе применение ^{223}Ra достоверно увеличило медиану

выживаемости пациентов на 3,6 мес (14,9 мес против 11,3 мес). Преимущество ^{223}Ra было одинаковым для всех подгрупп пациентов, классифицированных по уровню щелочной фосфатазы, применению бисфосфонатов, опиоидов, сохранению работоспособности, предшествующему использованию или неиспользованию доцетаксела, а также по числу метастазов [18]. Таким образом, терапия ^{223}Ra как единственным радиофармацевтическим агентом увеличила показатели общей выживаемости пациентов с КРППЖ.

В клинических испытаниях терапевтических средств у пациентов с КРППЖ, проведенных до ALSYMPCA, скелетные осложнения были описаны как связанные со скелетом негативные события, которые включали патологический перелом, сдавление спинного мозга, лучевую терапию, травматологическое или ортопедическое оперативное вмешательство и изменение противоопухолевой терапии для лечения ассоциированной с костными метастазами боли [21, 22]. В ALSYMPCA вторичной конечной точкой стало основанное на клиническом проявлении время до первого симптоматического скелетного события, определяемого как использование дистанционной лучевой терапии для облегчения боли в костях, возникновение нового патологического перелома, сдавление спинного мозга или ортопедическое хирургическое вмешательство, связанное с опухолью. Важно, что использование ^{223}Ra достоверно увеличило медиану времени до первого симптоматического скелетного события на 5,8 мес по сравнению с плацебо (15,6 мес против 9,8 мес). Кроме того, применение ^{223}Ra значительно снизило частоту использования дистанционной лучевой терапии и риск сдавления спинного мозга по сравнению с плацебо. Также была отмечена статистически незначимая тенденция к снижению риска симптоматического патологического перелома кости или необходимости в ортопедической хирургии, связанной с опухолью [23].

Механизм действия изотопа ^{223}Ra предполагает первичный эффект, регистрируемый по содержанию щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а не по уровню ПСА, в отличие от гормональных агентов, направленных на сигнальный путь андрогенных рецепторов, для которых уровень ПСА может указывать на терапевтический эффект. Более того, обнаружено, что содержание щелочной фосфатазы является более клинически значимым маркером, чем уровень ПСА, для метастазирования в кости при РПЖ [23–25]. В исследовании ALSYMPCA лечение ^{223}Ra по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению доли пациентов со снижением уровня щелочной фосфатазы как минимум на 30 % (47 % против 3 % в группе плацебо) [18]. В течение периода наблюдения 3 года в исследовании ALSYMPCA показано, что лечение альфа-эмиттером приводит к быстрому и устойчивому

снижению уровня щелочной фосфатазы, что коррелировало с общей выживаемостью [26]. В то же время терапия ^{223}Ra значительно увеличила среднее время повышения уровня ПСА [27]. Эти обнадеживающие результаты динамики уровней щелочной фосфатазы и ПСА у пациентов, получавших изотоп ^{223}Ra , требуют подтверждения в дополнительных клинических исследованиях, а определение биомаркеров эффективности альфа-излучающего изотопа остается проблемой.

Терапия ^{223}Ra по сравнению с плацебо клинически значительно улучшала качество жизни пациентов, которое измерялось с помощью теста FACT-P в течение периода лечения (25 % против 16 %). В последующем анализе оценка влияния ^{223}Ra на качество жизни, связанное со здоровьем, продемонстрировала наибольшую пользу от лечения при стабильном заболевании (прогрессирование заболевания, подтвержденное изменением уровней ПСА и щелочной фосфатазы, а также возникновение скелетных осложнений) [27]. В сочетании с эффективностью ^{223}Ra в уменьшении времени до развития негативных событий, связанных со скелетом, эти результаты указывают на важность более раннего использования альфа-эмиттера при прогрессировании заболевания для предотвращения костных осложнений, которые могут привести к снижению качества жизни пациентов. Последующий анализ ALSYMPCA показал, что наибольшая вероятность наступления значимого симптоматического эффекта по сравнению с плацебо наблюдается на 16-й и 24-й неделях лечения, при этом сам симптоматический эффект не коррелировал с динамикой изменения уровней биохимических маркеров. Поэтому исследователи сделали вывод о том, что облегчение боли не должно использоваться как мера эффективности нуклидной терапии и не является руководством к принятию решения об окончании или продолжении лечения. Вместо этого стоит прибегать к адекватной анальгезии, чтобы гарантировать получение пациентами рекомендуемого курса из всех 6 инъекций препарата ^{223}Ra для достижения эффекта и увеличения продолжительности жизни [27].

Из 921 пациента, рандомизированного в исследовании ALSYMPCA, 901 больной был включен в группу безопасности. Безопасность применения ^{223}Ra была ранее детально изучена для всей популяции пациентов, включенных в ALSYMPCA, в которой рассматривались также сочетания базовой радионуклидной терапии с предшествующим применением доцетаксела, сопутствующей дистанционной лучевой терапией, исходным назначением опиоидов [28]. Дихлорид ^{223}Ra хорошо переносился без клинически значимых различий в частоте возникновения гематологических нежелательных явлений между экспериментальными группами: фебрильная нейтропения отмечена у 1 (<1 %) пациента в каждой группе, летальная тромбоцитопения — у 1 пациента в группе ^{223}Ra ,

без признаков кровотечения [18]. Кроме того, химиотерапия после нуклидной терапии оказалась хорошо переносимой. Изучаемый альфа-эмиттер оставался безопасным и хорошо переносимым в течение всего 3-летнего периода наблюдения.

Благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в исследовании ALSYMPCA, явился предпосылкой для проведения проспективного когортного 7-летнего исследования долгосрочного профиля безопасности у пациентов с КРППЖ, получивших ^{223}Ra в реальных условиях (REASSURE). Главной задачей исследования стало определение оптимального режима адаптации данного метода лечения в уже имеющуюся схему терапии КРППЖ. На сегодняшний день данные ALSYMPCA убедительно свидетельствуют об отсутствии связи побочных эффектов с проведением дистанционной лучевой терапии. Более diskutabelным явился опыт применения ^{223}Ra у пациентов с предшествующей химиотерапией доцетакселом, которая была на момент начала исследования ALSYMPCA единственной доступной возможностью, улучшающей профиль общей выживаемости. Предварительно установленный анализ подгрупп исследовал эффективность и безопасность ^{223}Ra при предшествующем применении доцетаксела. Нуклидная терапия альфа-излучающим изотопом увеличивала медиану выживаемости по сравнению с плацебо независимо от предшествующего использования доцетаксела [29]. В соответствии с известной гематологической токсичностью доцетаксела пациенты, которые ранее получали этот препарат, имели более высокую частоту развития тромбоцитопении при последующем применении ^{223}Ra по сравнению с плацебо (9 % против 3 %), тогда как среди пациентов без предшествующей терапии доцетакселом частота тромбоцитопении была сходной между группами активного лечения и плацебо (3 % против 1 %). Эти данные легли в основу рекомендации по использованию ^{223}Ra при КРППЖ независимо от предшествующего применения таксанов [15, 27]. Важным также является вывод о безопасности химиотерапии доцетакселом после применения ^{223}Ra [30].

В то же время безопасность конкурентной химиотерапии, несмотря на проводившиеся пилотные исследования, остается плохо изученной, что и легло в основу имеющейся рекомендации о нежелательном параллельном использовании химиотерапии и нуклидной терапии альфа-эмиттерами. Последнее является серьезным ограничивающим фактором, о чем пойдет речь ниже.

С одной стороны, имеется достаточная доказательная база применения препаратов 2-й линии гормональной терапии, влияние которых на общую выживаемость документировано при самостоятельном использовании больными КРППЖ. Так, в исследовании COU-AA-301 сочетание абиратерона

с преднизолоном увеличивало выживаемость по сравнению с плацебо (14,8 мес против 10,9 мес) у пациентов с КРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел [31]. Более позднее исследование COU-AA-302 легло в основу предложения использования абиратерона в 1-й линии терапии больных КРРПЖ [32]. Другой агент – энзалутамид – в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AFFIRM увеличил общую выживаемость по сравнению с плацебо (18,4 мес против 13,6 мес) у пациентов с КРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел. Интересно, что энзалутамид снижал риск смерти на 29 % по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших химиотерапию. Данный агент также был впоследствии рекомендован в 1-й линии терапии КРРПЖ [1]. Важно отметить, что оба химиотерапевтических агента (абиратерон и энзалутамид) обладают пересекательной токсичностью с ^{223}Ra , что еще больше снижает вероятность возникновения серьезных побочных эффектов, отмечающихся при лечении, и предполагает потенциальную дополнительную клиническую выгоду.

Стартовавшее в 2013 г. в США проспективное интервенционное многоцентровое исследование программы расширенного доступа (EAP), в которое были рекрутированы 184 пациента с КРРПЖ и симптомами костных метастазов, получавшие или не получавшие химиотерапию доцетакселом, или абиратероном, или энзалутамидом, не позволило получить полноценные данные по безопасности из-за его досрочного окончания. Эти результаты были частично получены только в международном исследовании EAP. Тем не менее было установлено увеличение продолжительности жизни у пациентов, получавших одновременно абиратерон или энзалутамид и изотопную терапию ^{223}Ra по сравнению с только системной лучевой терапией [33, 34]. Исследования безопасности сочетания нуклидной терапии ^{223}Ra и энзалутамида носят противоречивый характер (ERA223, NCT02043678 и NCT02194842). Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Каким образом необходимо выстроить стратегию применения радионуклидного препарата ^{223}Ra для обеспечения достаточного эффекта? Как следует интегрировать данное лечение в уже сложившуюся парадигму терапии больных КРРПЖ?

В имеющихся доступных публикациях нет ответов на эти вопросы. Известно, что лечение ^{223}Ra по сравнению с нуклидной терапией бета-эмиттерами может увеличивать общую выживаемость пациентов с КРРПЖ и имеет существенно лучший профиль безопасности. Если ранее нуклидная терапия рассматривалась исключительно как симптоматическая опция – терапия «последнего шанса», нуклидная терапия альфа-эмиттерами не только открывает возможность улучшить качество жизни за счет симптоматического

эффекта, но и реально оказывает влияние на продолжительность жизни пациентов в сочетании с хорошим профилем безопасности, что делает резонным для клинициста раннее назначение данного радиоизотопного лечения. С другой стороны, имеющиеся в настоящее время ограничения формального порядка ставят жесткие рамки для врача, курирующего больного КРРПЖ.

На сегодняшний день рекомендации по назначению нуклидной терапии ^{223}Ra сводятся к следующим положениям: терапия показана больным КРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов с доказанным прогрессированием заболевания после предыдущего режима лечения (увеличение уровня ПСА, усиление боли, появление новых очагов по данным радиологического исследования) при уровне гемоглобина ≥ 100 г/л, числе тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л и нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л. В случае предшествующей терапии рекомендуется ее прекращение, а при применении доцетаксела необходим перерыв перед началом нуклидной терапии не менее 8 нед во избежание развития кумулятивной гематологической токсичности. В качестве примера сложности выбора тактики лечения представляем клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Пациент А., 62 лет, с 2015 г. страдает РПЖ (T2cN0M0), по поводу которого проведена радикальная простатэктомия. Послеоперационное гистологическое заключение: аденокарцинома предстательной железы (3 + 4). После достаточно короткого «светлого промежутка» в течение 1 года у пациента было отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения парааортальных лимфатических узлов. В связи с этим пациенту назначена андрогендепривационная терапия. Еще через полтора года на фоне прогрессирования заболевания в виде возникновения болей в костях скелета и множественных очагов метастатического поражения скелета, а также появления опухолевых очагов в легких, установленных по данным позитронно-эмиссионной томографии с холином, был диагностирован КРРПЖ (уровень ПСА превысил 100 нг/мл). Пациенту начата химиотерапия доцетакселом, на фоне которой отмечено существенное улучшение – снижение уровня ПСА до 0,3 нг/мл. Лечение пациентом переносилось хорошо, какой-либо существенной гематотоксичности не зарегистрировано.

Летом 2018 г. больной отметил существенное усиление болей в грудной клетке, был выявлен рост уровня ПСА до 11 нг/мл. По данным сцинтиграфии обнаружено появление новых метастатических очагов в грудном отделе позвоночника и ребрах, при этом при позитронно-эмиссионной томографии с холином зарегистрировано отсутствие биохимической активности ранее выявленных очагов в легких. У пациента рассматривался вариант перехода на 2-ю линию химиотерапии таксанами,

но с учетом выраженного болевого синдрома было принято решение о проведении симптоматической нуклидной терапии ^{153}Sm оксабифором.

С одной стороны, выбор терапии выполнен согласно стандартам, наличие висцеральных метастазов диктует необходимость продолжения лечения таксанами, с другой — остается сомнение в правильности выбранной тактики. Возможно, пациент мог бы получить большую пользу от недокументированного назначения off-label, например энзалутамида и нуклидной терапии ^{223}Ra , с учетом прогрессирования заболевания в первую очередь за счет костного поражения, и нуклидная терапия альфа-эмиттерами помимо получения симптоматического эффекта могла бы вызвать существенное уменьшение объема опухолевой ткани.

Клинический случай 2

Пациент Д., 73 лет, с 2009 г. страдает РПЖ (T2cN0M0). Дебют заболевания наблюдался сразу с костных поражений, которые были расценены как метастатические лишь спустя несколько лет. Пациенту была назначена андрогендепривационная терапия, через 3 года на фоне уверенного снижения уровня ПСА до 0,3 нг/мл было выполнено лучевое лечение в дозе 70 Гр стандартного фракционирования расщепленным курсом. Начиная с 2015 г. было отмечено появление очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата по данным сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Далее на фоне андрогенной депривации и применения бисфосфонатов неоднократно проводилось лучевое лечение отдельных метастатических очагов поражения скелета. В общей сложности были подвергнуты облучению следующие области скелета: позвоночник от XII грудного до III поясничного, тело правой подвздошной кости.

В конце 2017 г. у больного был диагностирован КРРПЖ с множественным поражением всего скелета, отмечены повышение уровня ПСА до 56 нг/мл и существенное усиление болевого синдрома. В связи с этим начата химиотерапия доцетакселом. Согласно рекомендациям терапия таксанами была остановлена. После 1 курса пациенту была назначена радионуклидная терапия. Пациент получил 2 инъекции ^{223}Ra хлорида в дозе 55 кБк. На фоне лечения был зафиксирован экстремальный рост уровня ПСА сначала до 712 нг/мл, затем до 1016 нг/мл. После 2-го введения у пациента развились тромбоцитопения ($67 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (77 г/л), что явилось причиной отказа от дальнейшей нуклидной терапии. Пациент начал получать абиратерон.

Отметим, что пациент имел существенный предлеженный фон: лучевая терапия позвоночника и других плоских костей, терапия таксанами. Предлеженный фон не позволил закончить начатое лечение альфа-эмиттером, создав условия для развития миелотоксичности даже при применении такого безопасного препарата, как ^{223}Ra . В случае прогрессирования заболевания

отказ от химиотерапии привел к риску развития висцерального метастазирования на фоне нуклидной терапии, оказывающей влияние исключительно на костные очаги. Ретроспективно в этой ситуации видится очевидной польза, которую мог бы получить больной от своевременно начатой терапии энзалутамидом или абиратероном с дальнейшим привлечением нуклидного лечения альфа-эмиттером.

Лечение костных метастазов у пациентов с КРРПЖ с помощью альфа-излучающего изотопа ^{223}Ra , безусловно, представляет собой новый эффективный и безопасный метод. С другой стороны, осталось немало вопросов, требующих дальнейшего изучения, в первую очередь по применению безопасных препаратов для лечения отдаленных метастазов у пациентов с КРРПЖ, таких как энзалутамид и абиратерон, обеспечивающих достаточно надежный контроль всей опухолевой массы, открывающих возможность безопасного раннего назначения ^{223}Ra и оставляющих терапию таксанами для последующего лечения висцеральных метастазов. Данный подход требует пересмотра всей парадигмы лечения данной категории пациентов, требующей переноса препаратов 2-й линии на первый план.

Также необходимо ответить на вопрос: когда наиболее эффективно применение нуклидной терапии, а пациент получит максимальный выигрыш с точки зрения как продолжительности жизни, так и лечения симптоматических проявлений болезни, отрицательно влияющих на качество жизни.

Немаловажным является то, что комбинированное лечение, включающее нуклидную терапию альфа-эмиттерами, достаточно затратно, особенно с учетом необходимости применения гормональноактивных препаратов 2-й линии, таких как абиратерон или энзалутамид. Остается без ответа вопрос об эффективности инвестиций в качество и продолжительность жизни больного КРРПЖ, тем более что темп развития событий при КРРПЖ порой не оставляет времени на подбор оптимальных условий применения нуклидной терапии альфа-излучающим изотопом ^{223}Ra .

Наконец, сможет ли появление альфа-эмиттеров полностью вытеснить из арсенала радиологов прежние препараты класса бета-эмиттеров, достаточно эффективные, хотя и не оказывающие влияния на продолжительность жизни. С другой стороны, смена парадигмы нуклидной терапии с применением таких препаратов, как энзалутамид и абиратерон, может дать пищу для размышления о роли и месте «ветеранов» нуклидной терапии. Таким образом, вопрос о том, каков идеальный портрет пациента, подлежащего нуклидной терапии, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Системная лучевая терапия альфа-излучающим изотопом ^{223}Ra является новой эффективной и без-

опасной опцией лечения больных КРРПЖ с костными метастазами, требующей дальнейшего изучения и встраивания в принятую схему терапии данной категории больных и, возможно, полного ее

пересмотра. По-видимому, раннее назначение ^{223}Ra и гормональных препаратов 2-й линии даст возможность улучшить результаты лечения больных КРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. PMID: 25601341.
- Bubendorf L., Schopfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698. PMID: 10836297.
- DePuy V., Anstrom K.J., Castel L.D. et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(7):869–76. DOI: 10.1007/s00520-006-0203-x. PMID: 17262196.
- Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W. et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000024395.86788.cc. PMID: 12187209.
- Coleman R., Brown J., Terpos E. et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(7):629–39. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.05.001. PMID: 18579314.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
- Attard G., Parker C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer. *Lancet* 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61947-45.
- Falkmer U., Järhult J., Wersäll P. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5–6):620–33. PMID: 14596519.
- Зотов П.Б., Кудряков А.Ю., Зуев В.Ю. и др. Модель системы учета хронического болевого синдрома в онкологической клинике. *Академический журнал Западной Сибири* 2018;14(2):70–2. [Zotov P.B., Kudryakov A.Yu., Zuev V.Yu. et al. Model of the system of accounting for chronic pain syndrome in the oncological clinic. *Academicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia 2018;14(2):70–2. (In Russ.)].
- Bilen M.A., Johnson M.M., Mathew P. et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer* 2015;121(1):69–76. DOI: 10.1002/cncr.28971. PMID: 25155428.
- Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
- Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности. *Вопросы онкологии* 2015;61(1):14–9. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Voloznev L.V. Radionuclide therapy for bone metastases. New opportunities. *Voprosy onkologii* = Questions of Oncology 2015; 61 (1): 14–9. (In Russ.)].
- Brady D., Parker C., O’Sullivan J.M. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19(1):71–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318282479b. PMID: 23337760.
- Townsend P.W., Rosenthal H.G., Smalley S.R. et al. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2345–50. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2345. PMID: 7669102.
- Schulte M., Hartwig E., Sarkar M. et al. Endoprosthetic treatment of metastatic pathological fractures. *Anticancer Res* 1998;18(3C):2251–2. PMID: 9703795.
- Heianna J., Toita T., Endo W. et al. Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases: early experience. *Ann Nucl Med* 2015;29(10):848–53. DOI: 10.1007/s12149-015-1010-6. PMID: 26266885.
- 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.
- Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R. et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6250s–7s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841. PMID: 17062709.
- Nilsson S., Larsen R.H., Fossa S.D. et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4451–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244. PMID: 15958630.
- Nilsson S., Franzen L., Parker C. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X. PMID: 17544845.
- Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458–68. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458. PMID: 12359855.
- Fizazi K., Carducci M., Smith M. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. PMID: 21353695.
- 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.
- Sonpavde G., Pond G.R., Berry W.R. et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol* 2012;30(5):607–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.07.002. PMID: 20888271.
- Wymenga L.F., Boomsma J.H., Groenier K. et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 2001;88(3):226–30. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02275.x. PMID: 11488734.
- Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castra-

- tion-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(2):14. DOI:10.1007/s11912-015-0495-4. PMID: 26779616.
28. 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.
 29. 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.
 30. Humm J.L., Sartor O., Parker C. et al. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(5):898–906. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.061. PMID: 25832684.
 31. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
 32. 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.
 33. Vogelzang N.J., Fernandez D.C., Morris M.J. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 7):abstr. 247.
 34. 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.

Вклад авторов

В.Н. Ощепков: написание текста рукописи;
 П.Б. Зотов: редактирование рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Р.М. Исмаков: подготовка обзора, редактирование (верификация) клинических данных, обзор публикаций по теме статьи;
 А.М. Хазимов, И.Д. Тукманбетов: подготовка клинического материала (клинических случаев).

Authors’ contributions

V.N. Oschepkov: article writing,
 P.B. Zotov: article editing, reviewing of publications of the article’s theme;
 R.M. Ismakov: article preparation, the clinical data editing (verification), reviewing of publications of the article’s theme;
 A.M. Khazimov, I.D. Tukmanbetov: clinical material (clinical cases) preparation.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Н. Ощепков/V.N. Oschepkov: <https://orcid.org/0000-0002-9228-851X>
 П.Б. Зотов/P.B. Zotov: <https://orcid.org/0000-0002-1826-486X>
 Р.М. Исмаков/R.M. Ismakov: <https://orcid.org/0000-0003-3516-5879>
 А.М. Хазимов/A.M. Khazimov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
 И.Д. Тукманбетов/I.D. Tukmanbetov: <https://orcid.org/0000-0002-0907-3121>

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: 19.10.2018. **Принята к публикации:** 18.12.2018.
Article received: 19.10.2018. **Accepted for publication:** 18.12.2018.

Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии

С.В. Котов^{1, 2}, А.Л. Хачатрян^{1, 2}, Р.И. Гуспанов^{1, 2}, С.А. Пульбере^{1, 2},
С.В. Беломытцев^{1, 3}, А.Г. Юсуфов^{1, 2}, Д.П. Котова^{2, 4}

¹Кафедра урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8, корп. 10;

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

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117292 Москва, ул. Вавилова, 61;

⁴кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8, корп. 10

Контакты: Арам Левонович Хачатрян dr.aram555@yandex.ru

Цель исследования — изучение частоты хирургических осложнений и послеоперационной летальности у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию (РЦЭ).

Материалы и методы. В исследование включены 107 пациентов (84 (78,5 %) мужчины и 23 (21,5 %) женщины), которым одним хирургом была выполнена РЦЭ. Начиная с 2015 г. у всех пациентов, подвергшихся РЦЭ, применяли протокол ускоренного восстановления после операции — ERAS (enhanced recovery after surgery). Изучали частоту осложнений и летальности в зависимости от возраста пациентов и применения протокола ERAS. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я — 89 (83,0 %) пациентов в возрасте до 75 лет, 2-я — 18 (17,0 %) пациентов от 75 лет и старше. В зависимости от применения протокола ERAS пациенты 1-й группы разделены на 2 подгруппы: 1 (А) — 40 (45,0 %) больных, прооперированных с применением протокола ERAS, 1 (Б) — 49 (55,0 %) больных, прооперированных без применения протокола ERAS. Пациенты 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы: 2 (А) — 8 (44,4 %) больных, прооперированных с применением протокола ERAS, 2 (Б) — 10 (55,6 %) больных, прооперированных без применения протокола ERAS. Средний возраст пациентов составил 65,5 года (32–85 лет).

Результаты. Суммарно за 90-дневный период после операции зафиксировано 55 (51,4 %) случаев осложнений: из них I–II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й группе — 27 (30,3 %), во 2-й — 8 (44,4 %); III–IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й группе — 15 (16,8 %), во 2-й — 5 (27,7 %). Общая 90-дневная летальность составила 10 (9,3 %) случаев: в 1-й группе — 8 (9,0 %), во 2-й — 2 (11,1 %). По данным сравнительного исследования применения протокола ERAS, частота осложнений I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в подгруппе 1 (А) отмечалась у 11 (27,5 %) пациентов, в подгруппе 1 (Б) — у 16 (32,6 %), в подгруппе 2 (А) — у 3 (37,5 %), в подгруппе 2 (Б) — у 5 (50,0 %). Осложнения III–IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в подгруппе 1 (А) зарегистрированы у 5 (12,5 %) пациентов, в подгруппе 1 (Б) — у 10 (20,4 %), в подгруппе 2 (А) — у 2 (25,0 %), в подгруппе 2 (Б) — у 3 (30,0 %). Таким образом, выявлена тенденция к уменьшению числа осложнений при применении протокола ERAS: в подгруппе 1 (А) по сравнению с подгруппой 1 (Б) ($z = 1,44$; $p = 0,08$) и в подгруппе 2 (А) по сравнению с подгруппой 2 (Б) ($z = 1,39$; $p = 0,09$). Также выявлена тенденция к увеличению числа осложнений в подгруппах старшего возраста: в подгруппе 2 (Б) по сравнению с подгруппой 1 (Б) ($z = 1,86$; $p = 0,068$). В подгруппе 1 (А) 90-дневная летальность составила 3 (7,5 %) случая, в подгруппе 1 (Б) — 5 (10,2 %), в подгруппе 2 (А) — 1 (12,5 %), в подгруппе 2 (Б) — 1 (10 %).

Повторная госпитализация в течение первых 90 дней составила 14 (13 %) случаев, при этом различий в частоте повторной госпитализации в зависимости от возраста и применения протокола ERAS не выявлено.

Заключение. РЦЭ является допустимым методом терапии пациентов старшей возрастной группы и должна выполняться в клиниках, имеющих опыт регулярного ее использования. Применение протокола ERAS (ускоренное восстановление после операции) у пациентов, подвергшихся РЦЭ, позволяет независимо от возраста снизить частоту ранних послеоперационных хирургических осложнений и летальности.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, осложнения после радикальной цистэктомии, летальность после радикальной цистэктомии, деривация мочи, протокол ускоренного восстановления пациентов после радикальной цистэктомии

Для цитирования: Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. Онкоурология 2018;14(4):95–102.

Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy

S.V. Kotov^{1, 2}, A.L. Khachatryan^{1, 2}, R.I. Guspanov^{1, 2}, S.A. Pulbere^{1, 2}, S.V. Belomytsev^{1, 3}, A.G. Yusufov^{1, 2}, D.P. Kotova^{2, 4}

¹Department of Urology and Andrology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 10, 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia;

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

³V.V. Vinogradov City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 61 Vavilova St., Moscow 117292, Russia;

⁴A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 10, 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Objective: to study the frequency of surgical complications and postoperative mortality after radical cystectomy (RCE).

Material and methods. In study included 107 patients who underwent RCE by one surgeon. Starting in 2015, the protocol for accelerated recovery of patients after surgery, ERAS was applied in all patients undergoing RCE. The frequency of complications and mortality was studied depending on the age of the patients and the ERAS protocol. There were 84 male (78.5 %) and 23 female (21.5 %) in this study. All patients were divided into 2 groups: 1st group – 89 (83.0 %) people younger 75 years and 2nd group – 18 (17.0 %) people from 75 years and older. Depending on the application of the ERAS protocol, patients in each group were divided into 2 subgroups. Group 1st consists of subgroups: 1(A) – 40 (45.0 %) patients with ERAS protocol, 1(B) – 49 (55.0 %) patients without ERAS protocol. Group 2nd also consists of subgroups: 2(A) – 8 (44.4 %) patients with ERAS protocol, 2(B) – 10 (55.6 %) patients without ERAS protocol. The average age of the patients was 65.5 (32–85) years.

Results. Totally, over the 90-day period after the operation, 55 cases (51.4 %) of complications were recorded: Clavien–Dindo I–II in 1st group – 27 (30.3 %), in 2nd group – 8 (44.4 %). Complications of Clavien–Dindo III–IV in the 1st group – 15 (16.8 %), in the 2nd group – 5 (27.7 %). The overall 90-day mortality was 10 cases (9.3 %): in 1st group – 8 (9.0 %) patients, in 2nd group – 2 (11.1 %) patients. According to the comparative study of the use of the ERAS protocol in subgroup 1(A), the incidence of complications of the Clavien–Dindo I–II category was noted in 11 (27.5 %) patients, and in subgroup 1(B) in 16 (32.6 %) patients. Complications of Clavien–Dindo III–IV in subgroup 1(A) were observed in 5 (12.5 %) patients and in subgroup 1(B) – in 10 (20.4 %) patients; in subgroup 2(A), the incidence of Clavien–Dindo I–II complications was noted in 3 (37.5 %) patients, and in subgroup 2(B) – in 5 (50.0 %) patients. Complications of Clavien–Dindo III–IV in subgroup 2(A) were observed in 2 (25.0 %) patients and in subgroup 2(B) – in 3 (30.0 %) patients. Thus, the ERAS protocol decreased the number of complications in the subgroup 1(A) compared to the subgroup 1(B) ($z = 1.44$; $p = 0.08$) and between the subgroup 2(A) and 2(B) ($z = 1.39$; $p = 0.09$). Also there was an increase in the number of complications in older subgroups: in subgroup 2(B) compared with subgroup 1(B) ($z = 1.86$; $p = 0.068$).

The 90-day mortality in subgroup 1(A) was in 3 (7.5 %) cases, 1(B) – 5 (10.2 %) cases. The 90-day mortality in subgroups 2(A) was in 1 (12.5 %) case, in subgroup 2(B) was 1 (10.0 %) cases. Repeated hospitalization for the first 90 days was 14 (13.0 %) cases, with differences in the frequency of rehospitalization depending on age and application of the ERAS protocol.

Conclusion. RCE is an acceptable method of treatment in patients of the older age group and should be performed in hospitals with experience of regular treatment of this nosology. Application of the ERAS protocol (accelerated recovery after surgery) in patients undergoing RCE allows, regardless of age, to reduce the incidence of early postoperative surgical complications and mortality.

Key words: radical cystectomy, complications incidence after radical cystectomy, postoperative lethality after radical cystectomy, urine derivation, enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol

For citation: Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):95–102.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Заболеваемость РМП составляет 9,0 случаев на 100 тыс. человек в год для мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. человек в год для женщин. В Европейском союзе частота заболеваемости РМП составляет 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин. В 75 % случаев впервые выявленный РМП является немышечно-инвазивным, в 25 % – мышечно-инвазивным [1]. В 2016 г. в России было выявлено 16 465 впервые заболевших РМП. В структуре онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место, что составляет 2,8 %; соотношение мужчин и жен-

щин 3:1 [2]. В настоящее время радикальная цистэктомия (РЦЭ) – стандарт лечения мышечно-инвазивного РМП [3, 4].

Несмотря на развитие хирургии мочевого пузыря и современные медицинские технологии, РЦЭ является наиболее трудоемкой и сложной операцией в онкоурологической практике, летальность после которой колеблется от 1,2 до 9,0 % [5]. Частота ранних осложнений (в течение первых 90 дней) достигает 64,0 % [6, 7], а частота повторной госпитализации – 19,8 % [8].

Цель исследования – анализ частоты хирургических осложнений и послеоперационной летальности у пациентов, перенесших РЦЭ.

Материалы и методы

В исследование были отобраны 107 пациентов (84 (78,5 %) мужчины и 23 (21,5 %) женщины), которым в период с августа 2011 г. по сентябрь 2017 г. в клинике урологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова одним хирургом была выполнена РЦЭ.

Начиная с 2015 г. у всех пациентов, подвергшихся РЦЭ, применяли протокол ускоренного восстановления после операции – ERAS (enhanced recovery after surgery), основными пунктами которого являлись коррекция сопутствующей патологии до операции, отсутствие подготовки кишечника и послеоперационных дренажей, обогрев пациента и инфузионных растворов во время операции, ранняя активизация и кормление больного.

Для изучения частоты послеоперационных хирургических осложнений и послеоперационной летальности в зависимости от возраста пациентов все больные были разделены на 2 группы: 1-я – 89 (83 %) пациентов в возрасте до 75 лет, 2-я – 18 (17 %) пациентов в возрасте от 75 лет и старше. Средний возраст (диапазон) пациентов в 1-й и 2-й группах составил 63,4 года (32–74 года) и 78,1 года (75–85 лет) соответственно.

Также проведен анализ частоты послеоперационных хирургических осложнений и летальности в зависимости от применения протокола ERAS. В связи с этим больные 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: 1 (А) – 40 (45,0 %) пациентов, прооперированных с применением протокола ERAS, 1 (Б) – 49 (55,0 %) пациентов, прооперированных без применения протокола ERAS. Больные 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы: 2 (А) – 8 (44,4 %) пациентов, прооперированных с применением протокола ERAS, 2 (Б) – 10 (55,5 %) пациентов, прооперированных без применения протокола ERAS.

Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

РЦЭ по поводу клинически локализованной формы РМП (сT1–T2) выполняли 73 (68 %) из 107 пациентов, по поводу местно-распространенного процесса (сT3–T4) – 34 (32 %) пациентам. Неoadъювантную химиотерапию перед выполнением РЦЭ проводили 14 больным. Распределение пациентов по стадиям РМП, подвергшихся РЦЭ с различными методами деривации мочи, представлено в табл. 2.

Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методикой, при этом преобладала операция Брикера. Мочеточниково-кишечные анастомозы формировали по прямой методике Nesbit. На диаграмме представлены методы деривации мочи.

Операция Штудера в 1-й и 2-й группах выполнена 22 (24,7 %) и 1 (5,6 %) пациенту соответственно, операция Брикера – 57 (64,0 %) и 9 (50,0 %) пациентам соответственно. Отведение мочи путем формирования уретерокутанеостомии у пациентов 1-й группы выполнено в 11,2 % случаев, 2-й группы – в 44,4 % ($\chi^2 = 11,8$; $p = 0,0006$). Медиана времени наблюдения составила 30,4 мес (3–54 мес).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном виде распределения числовых данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни). Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона.

Таблица 1. Распределение по возрасту и полу пациентов, перенесших радикальную цистэктомию

Table 1. Distribution by age and sex of the patients who underwent radical cystectomy

Характеристика Characteristic	Всего Total	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	107 (100)	89 (83,0)	18 (17,0)
Пол, n (%): Sex, n (%):			
мужской male	84 (78,5)	72 (80,8)	12 (66,6)
женский female	23 (21,5)	17 (19,2)	6 (33,4)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	65,5 (32–85)	63,4 (32–74)	78,1 (75–85)
Средний период наблюдения (диапазон), мес Mean follow-up period (range), months	30,4 (3–54)	31,2 (3–54)	19,7 (3–40)

Таблица 2. Стадии рака мочевого пузыря у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, n (%)

Table 2. Stages of bladder cancer in the patients who underwent radical cystectomy, n (%)

Клиническая стадия Clinical stage	Всего Total	Операция Штудера (n = 23) Studer surgery (n = 23)	Операция Брикера (n = 66) Bricker surgery (n = 66)	Уретерокутанеостомия (n = 18) Ureterocutaneostomy (n = 18)
cT1	12 (11,2)	2 (8,7)	10 (15,2)	0
cT2	61 (57,0)	19 (82,6)	35 (53,0)	7 (38,9)
cT3–T4	34 (31,8)	2 (8,7)	21 (31,8)	11 (61,1)
cN+	14 (13,1)	2 (8,7)	6 (9,1)	6 (33,3)
Low-grade	23 (21,4)	9 (39,1)	14 (21,2)	0
High-grade	84 (78,6)	14 (60,9)	52 (78,8)	18 (100)



Методы деривации мочи
Urinary diversion techniques

Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчет представлен в абсолютных и относительных величинах (%).

Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 2×2 и 3×2 , а также точный критерий Фишера для малых выборок. В случае невозможности применения перечисленных методов использовали Z-критерий для долей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99 % уровень значимости).

Таблица 3. Осложнения у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, n (%)

Table 3. Complications in the patients who underwent radical cystectomy, n (%)

Осложнение Complication	Операция Штудера (n = 23) Studer surgery (n = 23)	Операция Брикера (n = 66) Bricker surgery (n = 66)	Уретерокутанеостомия (n = 18) Ureterocutaneostomy (n = 18)
Эвентрация Eversionation	0	4 (6,0)	0
Несостоятельность межкишечного анастомоза Failure of the intestinal anastomosis	1 (4,3)	2 (3,0)	0
Ранняя спаечная кишечная непроходимость Early adhesive bowel obstruction	0	2 (3,0)	1 (5,5)
Стриктура уретероилеоанастомоза Stricture of the ureteroileal anastomosis	1 (4,3)	1 (1,5)	0
Повторная установка назогастрального зонда (гастростаз>>парез) Repeat installation of the nasogastric tube (gastric stasis>>paresis)	7 (30,4)	30 (45,4)	4 (22,2)
ЖКК/острые язвы GI bleed/acute ulcers	1 (4,3)	1 (1,5)	1 (5,5)
Пилонефрит Pyelonephritis	7 (30,4)	3 (4,5)	2 (11,0)
Нагноение послеоперационной раны Abscess of the postoperative wound	0	6 (9,0)	1 (5,5)
Лимфоцеле Lymphocele	2 (3,0)	3 (4,5)	1 (5,5)

Результаты

Средняя продолжительность операции в 1-й и 2-й группах составила 280 и 230 мин соответственно, медиана кровопотери – 350 и 270 мл соответственно. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo. Суммарно за 90-дневный период после операции зафиксировано 55 (51,4 %) осложнений: из них I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й группе – 27 (30,3 %) случаев, во 2-й – 8 (44,4 %) ($p = 0,268$), III–IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й группе – 15 (16,8 %) случаев, во 2-й – 5 (27,7 %) ($p = 0,335$) (табл. 3).

Частота повторной госпитализации в течение первых 90 дней после операции составила 14 (13,0 %) случаев, при этом различий в зависимости от возраста не выявлено.

Общая 90-дневная летальность составила 10 (9,3 %) случаев: в 1-й группе – 8 (9,0 %), во 2-й – 2 (11,1 %) ($p = 0,7914$). Причинами 90-дневных летальных исходов явились тромбоэмболия легочной артерии ($n = 2$), инфаркт миокарда ($n = 2$), мезентериальный тромбоз ($n = 1$), несостоятельность межкишечного анастомоза/абдоминальный сепсис ($n = 3$), ранняя спаечная кишечная непроходимость, эвентрация ($n = 1$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$).

В послеоперационном периоде по данным гистологических исследований изучены патологические стадии T и N (табл. 4).

Результаты сравнительного исследования частоты послеоперационных осложнений и летальности в зависимости от применения протокола ERAS представлены в табл. 5.

По данным проведенного сравнительного исследования статистически значимых различий в частоте осложнений и летальности в зависимости от применения протокола ERAS не выявлено. Однако обнаружена тенденция к уменьшению числа осложнений

при применении протокола ERAS: в подгруппе 1 (A) по сравнению с подгруппой 1 (Б) ($z = 1,44$; $p = 0,08$) и в подгруппе 2 (A) по сравнению с подгруппой 2 (Б) ($z = 1,39$; $p = 0,09$). Также выявлена тенденция к увеличению числа осложнений в подгруппах старшего возраста: в подгруппе 2 (Б) по сравнению с подгруппой 1 (Б) ($z = 1,86$; $p = 0,068$).

Также отмечается тенденция к снижению послеоперационной летальности в подгруппах пациентов с применением протокола ERAS, при этом различий в частоте повторной госпитализации в течение первых 90 дней после операции не выявлено.

Обсуждение

С учетом того, что РЦЭ – объемное, реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство, снижающее качество жизни пациента, одной из основных задач современной онкоурологии, наряду с улучшением онкологических результатов, является снижение частоты послеоперационных хирургических осложнений. По данным современной литературы, в раннем послеоперационном периоде (до 90 дней) частота осложнений достигает 64,0 %, при этом преобладают осложнения, связанные с желудочно-кишечным трактом, и инфекционные осложнения [5, 9, 10]. В нашем исследовании частота развития осложнений составила 51,4 %. Из них преобладали гастростаз, парез кишечника и пиелонефрит, что потребовало повторной установки назогастрального зонда, стимуляции кишечника и применения антибактериальной терапии. При этом статистически значимых различий в частоте осложнений у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено ($p > 0,05$). Также не отмечено статистически значимых различий в частоте послеоперационной летальности в обеих группах пациентов ($p > 0,05$). Поэтому РЦЭ может рассматриваться как метод лечения пациентов старшей возрастной группы. По нашему мнению, в настоящее время в основе профилактики

Таблица 4. Патологическая стадия рака мочевого пузыря у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, n (%)

Table 4. Pathological stage of bladder cancer in the patients who underwent radical cystectomy, n (%)

Клиническая стадия Clinical stage	Всего Total	Операция Штудера ($n = 23$) Studer surgery ($n = 23$)	Операция Брикера ($n = 66$) Bricker surgery ($n = 66$)	Уретерокутанеостомия ($n = 18$) Ureterocutaneostomy ($n = 18$)
pT1	12 (11,2)	2 (8,7)	10 (15,2)	0
pT2	48 (44,8)	16 (69,6)	28 (42,4)	4 (22,2)
pT3–T4	47 (43,9)	2 (8,7)	31 (47,0)	14 (77,8)
pN+	26 (24,2)	2 (8,7)	14 (21,2)	10 (55,6)
Low-grade	19 (17,7)	9 (39,1)	10 (15,2)	0
High-grade	88 (82,2)	14 (60,9)	56 (84,8)	18 (100)

Таблица 5. Осложнения и летальность у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, до применения протокола ERAS и после него, n (%)
Table 5. Complications and mortality in patients who underwent radical cystectomy prior to application of the ERAS protocol and after it, n (%)

Характеристика Characteristic	Всего Total	1-я группа 1 st group		2-я группа 2 nd group	
		подгруппа 1 (А) 1 (A) subgroup	подгруппа 1 (Б) 1 (B) subgroup	подгруппа 2 (А) 2 (A) subgroup	подгруппа 2 (Б) 2 (B) subgroup
Число пациентов Number of patients	107 (100)	40 (45,0)	49 (55,0)	8 (44,4)	10 (55,5)
30-дневная летальность 30-day mortality	8 (7,47)	2 (5,0)	4 (8,1)	1 (12,5)	1 (10,0)
90-дневная летальность 90-day mortality	10 (9,3)	3 (7,5)	5 (10,2)	1 (12,5)	1 (10,0)
90-дневная повторная госпитализация 90-day repeat hospitalization	14 (13,0)	5 (12,5)	7 (14,0)	1 (12,5)	1 (10,0)
Всего осложнений Total number of complications	55 (51,4)	16 (40,0)	26 (53,0)	5 (62,5)	8 (80,0)
Осложнения I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo Grade I–II complications per the Clavien–Dindo classification	35 (32,7)	11 (27,5)	16 (32,6)	3 (37,5)	5 (50,0)
Осложнения III–IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo Grade III–IV complications per the Clavien–Dindo classification	20 (18,7)	5 (12,5)	10 (20,4)	2 (25,0)	3 (30,0)

ранних осложнений после РЦЭ лежит применение протокола ERAS, а для профилактики поздних осложнений, связанных с методом деривации мочи, необходима коррекция метаболических нарушений.

В 2013 г. были разработаны рекомендации по применению протокола ERAS у пациентов, перенесших РЦЭ [11]. Данные рекомендации включали предоперационные, интраоперационные и послеоперационные протоколы. Однако изначально протокол ERAS разработан для колоректальной хирургии.

Основными проблемами данных рекомендаций являлось то, что было проведено всего лишь 15 исследований после РЦЭ и оценены только 7 из 22 пунктов ERAS, результаты которых были неоднозначны.

Для ответа на вопрос об эффективности применения протокола ERAS у пациентов, перенесших РЦЭ, в 2016 г. был опубликован наиболее крупный метаанализ. Он включил 13 сравнительных рандомизированных исследований (n = 1493). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (n = 801) применяли протокол ERAS, во 2-й (n = 692) нет. Различия в частоте повторной госпитализации и летальности в течение первых 90 дней после операции в обеих группах пациентов не были выявлены. Однако частота послеоперационных осложнений преобладала в группе больных

без применения протокола ERAS – 51,5 % (237 из 461) пациентов против 39,6 % (209 из 527) пациентов с применением протокола ERAS [12].

Авторы также отметили, что продолжительность госпитализации в группе пациентов с применением протокола ERAS была в среднем на 5,4 дня меньше.

До настоящего времени в отечественной научной медицинской литературе не было долгосрочных сравнительных работ по применению протокола ERAS при РЦЭ.

Начиная с 2015 г. и по настоящее время в клинике урологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова используется протокол ERAS при РЦЭ. По данным проведенного нами сравнительного исследования в период с января 2015 г. по сентябрь 2017 г., выявлено, что применение протокола ERAS при РЦЭ независимо от возраста пациентов обеспечивает снижение частоты послеоперационных хирургических осложнений и летальности.

Однако для более достоверных результатов требуются долгосрочные сравнительные исследования.

Заключение

Высокая частота послеоперационных осложнений у пациентов, подвергшихся РЦЭ, диктует необходимость выполнения подобных операций в клиниках,

имеющих опыт регулярного лечения РМП. РЦЭ является допустимым методом лечения пациентов старшей возрастной группы, не повышающим частоту осложнений и обеспечивающим достаточную общую

выживаемость. Применение протокола ERAS у пациентов, подвергшихся РЦЭ, независимо от возраста позволяет снизить частоту ранних послеоперационных хирургических осложнений и летальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology, 2016. Pp. 3–4.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «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.)].
3. Лоран О.Б., Серегин И.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. 10-летний опыт применения прямых уретероинтестинальных анастомозов при кишечной деривации мочи после радикальной и простой цистэктомии. Урология 2015;(4):48–51. PMID: 26665765. [Loran O.B., Seregin I.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. 10-year experience of using direct uretero-intestinal anastomoses in intestinal urine derivation after radical and simple cystectomy. Urologiya = Urology 2015;(4):48–51. (In Russ.)].
4. Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А. и др. Значение программы «хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. Урология 2015;(2):109–115. PMID: 28247690. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. et al. The importance of the program “rapid recovery surgery” in the surgical treatment of bladder tumors. Urologiya = Urology 2015;(2):109–115. (In Russ.)].
5. Aziz A., May M., Burger M. et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. Eur Urol 2014;66(1):156–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.018.
6. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031. PMID: 18675501.
7. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. и др. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). Вестник Российского государственного медицинского университета 2013;(4):49–53. [Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Kotov S.V. et al. Post-operative complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plasticity (review). Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University 2013;(4):49–53. (In Russ.)].
8. Harraz A.M., Osman Y., El-Halwagy S. et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series BJU Int 2015;115(1):94–100. DOI: 10.1111/bju.12830. PMID: 24905239.
9. Stimson C.J., Chang S.S., Barocas D.A. et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. J Urol 2010;184(4):1296–300. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.007. PMID: 20723939.
10. Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. Онкоурология. 2016;12(1):42–57. DOI:10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57. [Perepechai V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(1):42–57. (In Russ.)].
11. Cerantola Y., Valerio M., Persson B. et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations. Clin Nutr 2013;32(6):879–87. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014. PMID: 24189391.
12. Tyson M.D., Chang S.S. enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. Eur Urol 2016;70(6):995–1003. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.031. PMID: 27297680.

Вклад авторов

С.В. Котов, Д.П. Котова: разработка дизайна исследования;
 А.Л. Хачатрян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, С.В. Беломытцев, А.Г. Юсуфов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Kotov, D.P. Kotova: developing the research design;
 A.L. Khachatryan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, S.V. Belomytsev, A.G. Yusuf: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Котов/S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
 А.Л. Хачатрян/A.L. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>
 Р.И. Гуспанов/R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>
 С.А. Пульбере/S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>
 С.В. Беломытцев/S.V. Belomytsev: <https://orcid.org/0000-0002-5244-8195>
 А.Г. Юсуфов/A.G. Yusuf: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>
 Д.П. Котова/D.P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

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.

Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы

К.О. Цеденова¹, М.И. Комаров², А.Д. Панахов², В.Б. Матвеев², Д.А. Сергеев¹, А.А. Бештоев¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакт: Кермен Олеговна Цеденова k.o.tsedenova@gmail.com

Рак мочевого пузыря занимает 7-е место по распространенности в мире у мужчин и 11-е у обоих полов. По всему миру стандартизованная по возрасту частота заболевания составляет 9,0 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин.

Наиболее распространенной (>90 %) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является переходно-клеточный рак. Редко встречается переходно-клеточный рак с плоскоклеточной, железистой или трофобластической дифференциацией. Плоскоклеточный рак составляет около 5 %, от 0,5 до 2,0 % злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены аденокарциномой. Исключительно редко (<0,5 %) встречаются мелкоклеточная и веретенчатая карциномы.

Первичный мелкоклеточный, или нейроэндокринный, рак является чрезвычайно редким заболеванием, распространенность которого составляет <0,5 % всех опухолей мочевого пузыря. По-видимому, мелкоклеточный рак мочевого пузыря (МРМП) схож с мелкоклеточным раком легкого и состоит из популяции относительно однородных клеток со скудной цитоплазмой и гиперхроматическими ядрами, также обычно встречается обширный некроз. Гистогенез МРМП не определен, однако есть 2 теории развития раковой клетки: из редко встречающихся нейроэндокринных клеток и мультипотентных стволовых клеток мочевого пузыря.

Прогноз для большинства пациентов неутешителен: в докладе I. Trias и соавт. медиана выживаемости больных составила менее 1 года, длительная выживаемость в течение 5 лет и более была чрезвычайно редкостью. У более половины пациентов отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, печени или костей во время постановки диагноза.

В отечественной литературе проблема МРМП остается малоизученной ввиду низкой встречаемости данного морфологического типа. Лечение проводится, в основном, эмпирически.

Ключевые слова: мочевой пузырь, мелкоклеточный рак мочевого пузыря, нейроэндокринный рак, неуротелиальный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, неоадьювантная химиотерапия, трансуретральная резекция мочевого пузыря

Для цитирования: Цеденова К.О., Комаров М.И., Панахов А.Д. и др. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы. Онкоурология 2018;14(4):103–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-103-109

Small-cell bladder cancer: literature review

K.O. Tsedenova¹, M.I. Komarov², A.D. Panakhov², V.B. Matveev², D.A. Sergeev¹, A.A. Beshtoev¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Worldwide, bladder cancer is the 7th most common cancer type in men and 11th in both sexes. The standardized by age incidence is 9.0 cases per 100.000 people among men and 2.2 cases per 100.000 people among women.

The most common (>90 %) histological form of malignant epithelial tumors of the bladder is transitional cell carcinoma. Transitional cell carcinoma with squamous cell, glandular, or trophoblastic differentiation is rare. Squamous cell carcinoma comprises about 5 % of malignant epithelial bladder tumors, adenocarcinomas from 0.5 to 2.0 %. Small-cell and spindle-cell carcinomas are exceptionally rare (<0.5 %).

Primary small-cell, or neuroendocrine, carcinoma is a very rare disease with incidence of <0.5 % of all bladder tumors. Presumably, small-cell carcinoma of the bladder (SCCB) is similar to small-cell carcinoma of the lung and consists of a population of a relatively homogenous cells with scant cytoplasm and hyperchromatic nuclei; extensive necrosis is also common. Histogenesis of SCCB is unknown, but there are 2 hypotheses on development of cancerous cells: from rare neuroendocrine cells and multipotent stem cells of the bladder.

Prognosis is poor for most patients: in the report by I. Trias et al., median survival was less than 1 year, long-term survival for 5 or more years was extremely rare. In more than a half of patients, metastatic lesions of the regional lymph nodes, liver, or bones were observed during diagnosis.

In the Russian literature, the problem of SCCB remains insufficiently investigated due to low incidence of this morphological type. Treatment is mostly administered empirically.

Key words: bladder, small-cell carcinoma of the bladder, neuroendocrine cancer, neurourothelial carcinoma of the bladder, radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy, transurethral resection of the bladder

For citation: Tsedenova K.O., Komarov M.I., Panakhov A.D. et al. Small-cell bladder cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):103–9.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место по распространенности в мире у мужчин и 11-е – у обоих полов. По всему миру стандартизованная по возрасту частота заболевания составляет 9 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин. В Европе самые высокие показатели стандартизованной по возрасту встречаемости наблюдаются в Бельгии (31 и 6,2 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно), самые низкие – в Финляндии (18,1 и 4,3 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно) [1]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 17-е – среди женщин.

В России у 57,4 % пациентов с впервые установленным диагнозом РМП регистрируют I–II стадии, у 26,8 % – II–III, у 11,4 % – IV. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России для обоих полов – 67,2 года, мужчин – 66,5 года, женщин – 69,2 года [2]. В США в 2017 г. число больных с впервые установленным опухолевым поражением мочеполовой системы составило 146 тыс., из них РМП диагностировали у 79 тыс. человек (5-е место по частоте встречаемости среди всех опухолевых заболеваний). В 2017 г. в США от РМП умерли 16 800 человек [3].

Морфологические подтипы РМП [4]:

- переходно-клеточный;
- переходно-клеточный с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой [5, 6];
- микропапиллярный и микрокистозный;
- гнездный (включая крупно-гнездный) [7];
- лимфоэпителиома;
- плазмацитоидный, гигантоклеточный, перстневидно-клеточный, диффузный, недифференцированный;
- переходно-клеточный с трофобластической дифференцировкой;
- мелкоклеточный [8];
- саркоматоидный переходно-клеточный.

Наиболее распространенной (>90 %) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является переходно-клеточный рак. Редко встречается переходно-клеточный рак с плоскоклеточной, железистой или трофобластической дифференциацией. Плоскоклеточный рак составляет около 5 %, от 0,5 до 2,0 % злокачественных

эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены аденокарциномой. Исключительно редко (<0,5 %) встречаются мелкоклеточная и веретенноклеточная карциномы [9].

Первичный мелкоклеточный, или нейроэндокринный, рак является чрезвычайно редким заболеванием, распространенность которого составляет <0,5 % всех опухолей мочевого пузыря [10, 11]. По-видимому, мелкоклеточный рак мочевого пузыря (МРМП) схож с мелкоклеточным раком легкого и состоит из популяции относительно однородных клеток со скудной цитоплазмой и гиперхроматическими ядрами, также обычно встречается обширный некроз [12]. Гистогенез МРМП не определен, однако есть 2 теории развития раковой клетки: из редко встречающихся нейроэндокринных клеток и мультипотентных стволовых клеток мочевого пузыря [13]. Несмотря на то, что диагноз обычно устанавливают путем окрашивания гематоксилином и эозином, специальные иммуногистохимические окраски, включая нейроспецифическую энолазу, являются ценными для выделения МРМП из аналогично развивающихся опухолей, таких как лимфоретикулярные образования [11]. Дополнительное иммуногистохимическое окрашивание хромографинном А и синаптофизинном считается обязательным для подтверждения нейроэндокринного происхождения опухоли [14]. Для плохо дифференцированных нейроэндокринных опухолей коэффициент пролиферации Ki-67 составляет >80 %. Прогноз для большинства пациентов неутешителен: в докладе I. Trias и соавт. медиана выживаемости больных составила менее 1 года, длительная выживаемость в течение 5 лет и более была чрезвычайно редкостью. У более половины пациентов отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, печени или костей во время постановки диагноза [11].

Однако в более раннем докладе S. Holmäng и соавт. 5 из 18 исследуемых пациентов с локализованной формой заболевания (pT2–4N0M0), которым была выполнена полная резекция опухоли, имели долгую выживаемость без рецидива – около 6 лет и более. Из них 3 пациентам была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, 1 – нерадикальная цистэктомия, 1 – радикальная цистэктомия (РЦЭ). Неoadъювантная или адъювантная лучевая терапия (ЛТ) была проведена 4 из 5 пациентов. Авторы пришли к выводу о том, что эффективная схема лечения

пациентов с локализованной формой заболевания заключается в радикальном удалении опухоли с дальнейшим проведением (по возможности) ЛТ [15].

У 7 % пациентов, подвергшихся РЦЭ по поводу переходно-клеточного РМП, в операционном материале был обнаружен неуротелиальный гистологический вариант [16]. С учетом редкости данного заболевания и соответствующего количества описанных клинических случаев в настоящее время нет стандартной схемы лечения МРМП. Его терапия чаще основана на лечении мелкоклеточной аденокарциномы других локализаций [17]. Терапия аналогична таковой при мелкоклеточном раке легкого, однако хирургическое вмешательство, в частности РЦЭ, остается широко используемой составной частью. Другие описанные тактики лечения включали ТУР, нерадикальную цистэктомию, РЦЭ, изолированную химиотерапию (ХТ) и ЛТ [17]. Однако лучшие результаты показали следующие схемы лечения: неоадъювантная ХТ с последующей РЦЭ и органосохраняющая тактика с комбинацией ХТ и ЛТ [18].

С учетом скудности данных относительно оптимального лечения и его результатов у пациентов с МРМП

В.В. Fischer-Valuck и соавт. оценили характеристики больных и методы лечения в зависимости от общей выживаемости. В исследование были включены пациенты с МРМП ($n = 856$), зарегистрированные в Американской Национальной онкологической базе данных в период с 2004 по 2013 г., в возрасте 18–90 лет (табл. 1). Отмечено, что наиболее распространенными вариантами тактики лечения, включающими первым этапом ТУР, являются: 1) только ХТ; 2) органосохраняющие операции на мочевом пузыре с ХТ или ЛТ; 3) РЦЭ и ХТ (неоадъювантная или адъювантная). У пациентов, которым была проведена только ХТ, общая выживаемость (ОВ) оказалась значительно ниже по сравнению с больными, которым выполнено хирургическое лечение с ХТ или с химиолучевой терапией (ХЛТ). Это подчеркивает необходимость местного лечения опухоли, однако нет единого мнения относительно того, является ли хирургическое или лучевое лечение оптимальным для редукции очага. Медиана ОВ составила 20,7 мес, оценка 3- и 5-летней ОВ – 37,5 и 28,2 % соответственно. Наиболее частой тактикой была ХТ ($n = 225$; 26,3 %), далее – ХЛТ ($n = 203$; 23,7 %) и РЦЭ + ХТ ($n = 201$; 23,5 %). Медиана ОВ

Таблица 1. Ранжирование групп пациентов, n (%)

Table 1. Ranking of patient groups, n (%)

Лечение Treatment	Всего пациентов ($n = 856$) All patients ($n = 856$)	Пациенты младше 75 лет ($n = 491$) Patients under 75 years of age ($n = 491$)	Пациенты старше 75 лет ($n = 365$) Patients over 75 years of age ($n = 365$)
Лечение местного проявления Treatment of local manifestations	137 (16,0)	50 (10,2)	87 (23,8)
Химиотерапия Chemotherapy	225 (26,3)	124 (25,3)	101 (27,7)
Лучевая терапия Radiotherapy	26 (3,0)	4 (0,8)	22 (6,0)
Химиотерапия + лучевая терапия Chemotherapy + radiotherapy	203 (23,7)	107 (21,8)	96 (26,3)
Радикальная цистэктомия Radical cystectomy	64 (7,5)	31 (6,3)	33 (9,0)
Радикальная цистэктомия + химиотерапия Radical cystectomy + chemotherapy	201 (23,5)	175 (35,6)	26 (7,1)
Неоадъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy	84 (9,8)	73 (15,8)	11 (4,0)
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	74 (8,6)	62 (11,6)	12 (3,0)
Неоадъювантная химиотерапия + адъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy + adjuvant chemotherapy	18 (2,1)	17 (3,4)	1 (0,2)
Неизвестно Unknown	25 (2,9)	23 (4,6)	2 (0,5)

у пациентов после выполнения ХТ составила 18,4 мес, после ХЛТ – 34,1 мес, после РЦЭ + ХТ – 32,4 мес [19].

В своей работе Е.Ж. Коау и соавт. обнаружили, что пациенты с сохранным мочевым пузырем, которым провели ХТ и ЛТ, имеют одинаковый показатель ОВ с больными, которым была выполнена РЦЭ [17]. D. Schreiber и соавт. выявили, что РЦЭ с проведением ХТ или без нее и ТУР с последующей ХТ или ЛТ увеличивают выживаемость пациентов по сравнению с выполнением только ТУР [20].

После проведения полихимиотерапии в сочетании с локальной ЛТ С. Lohrisch и соавт. наблюдали 70 % 2-летнюю и 44 % 5-летнюю ОВ среди 10 пациентов без противопоказаний к системной ХТ. Безрецидивная выживаемость (БВ) составила 70 % при наблюдении 2 и 5 лет. Средняя выживаемость – 47 мес (95 % доверительный интервал 18,5–76,1 мес), медиана выживаемости – 41 мес. У 9 из этих пациентов отмечался местнораспространенный рак, ограниченный тазом, у 1 были зарегистрированы метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. Без признаков заболевания в среднем 82 мес после диагностики были живы 5 пациентов. От других причин без признаков заболевания на 34-м месяце и через 48 мес после постановки диагноза умерли 2 пациента. Частота второго первичного переходного новообразования мочевого пузыря после успешного лечения через 2 года составила 60 % (3 пациента из 5 выживших) [21].

В исследовании Нидерландского онкологического института (Амстердам, Нидерланды) за период, охватывающий 10 лет, были отобраны 25 пациентов (23 мужчин, 2 женщин) с местно-распространенным и распространенным МРМП. Больным местно-распространенным МРМП ($n = 17$) была проведена ХТ с последующей ЛТ. Пациентам с невозможностью выполнения ХТ проведены ТУР и ЛТ или цистэктомия при наличии крупной опухоли, сдавливающей различные прилежащие органы. Больным распространенным МРМП ($n = 8$) была выполнена паллиативная ХТ. Средний возраст больных составил 64 года, 8 пациентов были старше 75 лет. Без учета стадии заболевания медиана выживаемости тех пациентов, которые получили ХТ, составила 12 мес против 4 мес у больных без ХТ. Медиана выживаемости у пациентов с местнораспространенным МРМП составила 12 мес, с распространенным – 5 мес. ХТ не была проведена 9 пациентам: из-за сопутствующей патологии и сниженной работоспособности ($n = 7$), прогрессирования заболевания ($n = 1$), смерти на фоне приема препаратов ($n = 1$). Хирургическому лечению подверглись 7 больных: ТУР ($n = 5$), цистэктомия ($n = 2$) [22].

В одном из крупных исследований были использованы данные, предоставленные 15 медицинскими центрами, о 107 пациентах, которым был поставлен диагноз МРМП в период с 1984 по 2012 г. (табл. 2). Медиана периода наблюдения составила $4,4 \pm 3,6$ года [23].

Таблица 2. Характеристики пациентов с мелкоклеточным раком мочевого пузыря

Table 2. Characteristics of patients with small cell bladder cancer

Характеристика Characteristics	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	75	70
женский female	32	30
Первичные симптомы: Primary symptoms:		
гематурия hematuria	92	87
дизурия dysuria	31	29
обструкция мочевыводящих путей и острая почечная колика urinary tract obstruction and acute renal colic	14	13
Локализация опухоли: Tumor location:		
боковая стенка и дно lateral wall and fundus	95	89
треугольник trigone	11	10
дивертикул мочевого пузыря bladder diverticulum	1	1
Гистологический тип: Histological type:		
только мелкоклеточный рак only small-cell carcinoma	71	66,4
мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак small-cell and transitional-cell carcinoma	29	27,2
мелкоклеточный рак и аденокарцинома small-cell carcinoma and adenocarcinoma	3	2,8
мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак и аденокарцинома small-cell carcinoma and transitional-cell carcinoma and adenocarcinoma	2	1,8
мелкоклеточный рак и плоскоклеточный рак small-cell and squamous cell carcinoma	1	0,9
мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак и плоскоклеточный рак small-cell, transitional-cell, and squamous cell carcinoma	1	0,9
Стадия впервые установленного диагноза: TNM stage at initial diagnosis:		
T2–4N0M0	77	72
T2–4N1–3M0	13	12
T2–4N1–3M1	17	16

ХТ и поддерживающая терапия были проведены 17 пациентам с отдаленными метастазами (в забрюшинных и/или медиастинальных лимфатических узлах, печени, костях, легких). Остальным 90 больным с ограниченными малым тазом проявлениями заболевания

Таблица 3. Схемы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, n (%)

Table 3. Regimens of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, n (%)

Схема лечения Treatment regimen	Неоадьювантная химиотерапия (среднее число циклов 4; диапазон циклов 1–5; n = 48) Neoadjuvant chemotherapy (mean number of cycles – 4; range 1–5; n = 48)	Адьювантная химиотерапия (среднее число циклов 4; диапазон циклов 1–6; n = 21) Adjuvant chemotherapy (mean number of cycles – 4; range 1–6; n = 21)
IA/EP)	26 (54)	4 (19)
EP	7 (15)	4 (19)
MVAC	5 (10)	4 (19)
TMP	3 (6)	0
CGI	2 (4)	0
EAP	2 (4)	1 (5)
IA	1 (2)	0
GCtx	1 (2)	0
GTA	1 (2)	0
ECarbo	0	5 (24)
VACtx	0	2 (9)
5-FUCarbo	0	1 (5)

Примечание. IA – ифосфамид, доксорубин; EP – этопозид, цисплатин; MVAC – метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин; TMP – паклитаксел, метотрексат, цисплатин; CGI – цисплатин, гемцитабин, ифосфамид; EAP – этопозид, доксорубин, цисплатин; GCtx – гемцитабин, циклофосфамид; GTA – гемцитабин, доксорубин, паклитаксел; ECarbo – этопозид, карбоплатин; VACtx – винкристин, доксорубин, циклофосфамид; 5-FUCarbo – 5-фторурацил, карбоплатин.
Note. IA – ifosfamide, doxorubicin; EP – etoposide, cisplatin; MVAC – methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; TMP – paclitaxel, methotrexate, cisplatin; CGI – cisplatin, gemcitabine, ifosfamide; EAP – etoposide, doxorubicin, cisplatin; GCtx – gemcitabine, cyclophosphamide; GTA – gemcitabine, doxorubicin, paclitaxel; ECarbo – etoposide, carboplatin; VACtx – vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide; 5-FUCarbo – 5-fluorouracil, carboplatin.

выполнены цистэктомия с неоадьювантной или адьювантной ХТ (29 %), следующая после ЛТ или сопровождающая ее ХТ (23 %) и только цистэктомия (23 %). Остальным пациентам были проведены: комбинированное лечение, включая ЛТ и радикальную операцию с ХТ или без нее (8 %), только ХТ (8 %) и поддерживающая терапия (7 %). У пациентов, которым была выполнена цистэктомия, в 94 % случаев она была радикальной, в 6 % – нерадикальной. У 42 % больных были обнаружены метастатически пораженные лимфатические узлы, среднее число пораженных лимфатических узлов – 3,4. Медианы ОВ и БВ составили 12,9 мес (7–32 мес) и 9 мес (5–23 мес) соответственно. Поздняя токсичность наблюдалась у 11 из 94 пациентов (отсутствовали данные о 13 больных). У 1 пациента зарегистрирована смертельная токсичность (сепсис после выполнения РЦЭ). У 10 больных наблюдалась поздняя токсичность в виде обструкции мочевыводящих путей, нефротоксичности, ототоксичности, цистита и проктита. Исследователи пришли к выводу о том, что РЦЭ при МРМП, ограниченным мочевым пузырем, не всегда обеспечивает улучшение показателей ОВ и БВ [23].

В недавних исследованиях важность комбинированного лечения с ХТ было подчеркнуто для пациентов с заболеванием, ограниченным малым тазом. В работе А.О. Siefker-Radtke и соавт. 18 пациентам с резектабельным МРМП было проведено первичное системное лечение, состоящее из чередующейся дуплетной ХТ. Медиана ОВ составила 58 мес; 13 больных в настоящее время живы, без признаков рецидива. Для пациентов со стадией T2N0M0 5-летняя частота ОВ составила 80 %, тогда как из 4 только 1 больная со стадией T3b–4N0M0 остается живой (медиана ОВ 37,8 мес) [24].

В исследование Онкологического центра М.Д. Андерсона Техасского Университета (Хьюстон, Техас, США) были набраны 172 пациента в период с 1985 по 2010 г. Из 125 больных с резектабельной опухолью (сT4N0M0) 95 пациентам проведено хирургическое лечение, 48 – неоадьювантная ХТ (4 курса) с последующим хирургическим лечением, 47 – сначала хирургическое лечение. У группы больных, которым было выполнено лечение, включающее неоадьювантную ХТ с последующим хирургическим лечением, были

отмечены лучшие показатели ОВ по сравнению с группой пациентов, которым не проводили неoadъювантную ХТ (159,5 мес против 18,3 мес). Схемы полихимиотерапии представлены в табл. 3 [25].

Таким образом, в настоящее время нет единых клинических рекомендаций по лечению МРМП. Цистэктомия не является тактикой выбора при ограниченном варианте заболевания. Проведение ХТ невозможно у больных с сопутствующей соматической патологией. РЦЭ + ХТ/ХЛТ обеспечивают лучшие результаты по сравнению с монотерапией МРМП. Наиболее часто используемыми схемами ХТ МРМП являются 1А (ифосфамид, доксорубин); ЕР (этопозид, цисплатин). Схемы лечения практически всех пациентов (99 %), которым была проведена неoadъювантная и/или адъювантная ХТ, были основаны на препаратах цисплатина и карбоплатина. Также у 77 % этих пациентов в схему ХТ был включен этопозид. Показатели ОВ и БВ значительно различались у больных с прояв-

лениями заболевания, ограниченными мочевым пузырем, малым тазом, и с диссеминированной стадией процесса: через 2 года ОВ составила 36, 24 и 0 % соответственно. В зависимости от стадии также значительно различалась 2-летняя БВ: 30, 15 и 0 % соответственно. У больных смешанным или плоскоклеточным РМП 2-летняя ОВ была 45 и 22 % соответственно. У пациентов с неметастатическим заболеванием тип лечения (радикальная операция с ХТ или без нее и органосохраняющая операция) существенно не влияет на показатели ОВ или БВ. У половины пациентов с МРМП достигается хороший результат после проведения неoadъювантной ХТ с последующей РЦЭ. Однако у больных мышечно-инвазивным РМП или с метастазами в лимфатических узлах прогноз не столь утешителен. В отечественной литературе проблема МРМП остается малоизученной ввиду низкой встречаемости данного морфологического типа. Лечение проводится, в основном, эмпирически.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. 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.
4. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edn. Lyon, France, 2016.
5. Kapur P., Lotan Y., King E. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. *Am J Clin Pathol* 2011;135(6):822–30. DOI: 10.1309/AJCP76KUVOTBKQRY. PMID: 21571954.
6. Ploeg M. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analyses of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol* 2010;183:915.
7. Beltran A.L., Cheng L., Montironi R. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014;465(2):199–205. DOI: 10.1007/s00428-014-1601-y. PMID: 24878757.
8. Mukesh M., Cook N., Hollingdale A.E. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int* 2009;103(6):747–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08241.x. PMID: 19076139.
9. John Hopkins Department of Pathology. Available at: <http://pathology.jhu.edu/bladdercancer>.
10. Walthers P.J. Adjuvant/neoadjuvant etoposide/cisplatin and cystectomy for management of invasive small cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(4):285. [Abstract 1124].
11. Trias I., Algaba F., Condom E. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001;39(1):85–90. DOI: 10.1159/000052417. PMID: 11173944.
12. Grignon D.J. Neoplasms of the urinary bladder. In: *Urologic surgical pathology*. Eds.: D.G. Bostwick, J.N. Eble. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. Pp. 216–305.
13. Blomjous C.E., Vos W., De Voogt H.J. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989;64(6):1347–57. PMID: 2548704.
14. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002;95(7):1415–20. DOI: 10.1002/cncr.10840. PMID: 12237909.
15. Holmäng S., Borghede G., Johansson S.L. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995;153(6):1820–2. PMID: 7752326.
16. Rogers C.G., Palapattu G.S., Shariat S.F. et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;175(6):2048–53. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00317-X. PMID: 16697800.
17. Koay E.J., Teh B.S., Paulino A.C. Butler E.B. Treatment trends and outcomes of small-cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):64–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.039. PMID: 22019246.
18. Bryant C.M., Dang L.H., Stechmiller B.K. et al. Treatment of small cell carcinoma of the bladder with chemotherapy and radiation after transurethral resection of a bladder tumor. *Am J Clin Oncol* 2016;39(1):69–75. DOI: 10.1097/COC.000000000000027. PMID: 24517956.
19. Fischer-Valuck B.W., Rao Y.J., Henke L.E. et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with small cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.001. PMID: 28919521.
20. Schreiber D., Rineer J., Weiss J. et al. Characterization and outcomes of small cell carcinoma of the bladder using the Surveillance, epidemiology, and end results database. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):126–31. DOI: 10.1097/COC.0b013e3182438c71. PMID: 22391430.
21. Lohrisch C., Murray N., Pickles T., Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;86(11):2346–52. PMID: 10590377.

22. Bex A., Nieuwenhuijzen J.A., Kerst M. et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005;65(2):295–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.049. PMID: 15708041.
23. Pasquier D., Barney B., Sundar S. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a retrospective, multicenter rare cancer network study of 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):904–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.019. PMID: 26104942.
24. Siefker-Radtke A.O., Kamat A.M., Grossman H.B. et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2592–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.0256. PMID: 19414678.
25. Lynch S.P., Shen Y., Kamat A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2011;64(2):307–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.020. PMID: 22564397.

Вклад авторов

К.О. Цеденова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.И. Комаров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев, А.А. Бештоев: анализ полученных данных;

Д.А. Сергеев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

K.O. Tsedenova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

M.I. Komarov: developing the research design, analysis of the obtained data;

A.D. Panakhov, V.B. Matveev, A.A. Beshtoev: analysis of the obtained data;

D.A. Sergeev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.О. Цеденова/K.O. Tsedenova: <https://orcid.org/0000-0002-5734-7318>

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

А.Д. Панахов/A.D. Panakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>

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

Д.А. Сергеев/D.A. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-6047-5484>

А.А. Бештоев/A.A. Beshtoev: <https://orcid.org/0000-0001-7481-0717>

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: 24.04.2018. Принята к публикации: 02.09.2018.

Article received: 24.04.2018. Accepted for publication: 02.09.2018.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг.

О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Рак мочевого пузыря остается трудной проблемой для онкологов и урологов. В России имеется тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря, а также отмечается большое число больных с поздними стадиями. Так, в 2017 г. III клиническая стадия была зарегистрирована у 12,9 % всех выявленных больных, а IV стадия — у 9,9 %. Остается высокой смертность в течение первого года с момента выявления заболевания — 14,9 %. Целью исследований последних десятилетий является изучение биологии опухоли и ее патогенеза, разработка новых технологий диагностики и лечения. В настоящем обзоре представлены основные направления последних исследований и полученные клинические данные. Проведено сравнение клинических данных с биологическими характеристиками опухоли, что позволило сделать определенные практические выводы. Представлены результаты сравнительных исследований хирургических, лучевых и лекарственных методов. Все больше в литературе уделяется внимание частоте осложнений как непосредственно после радикальной цистэктомии, так и через 30 и 90 дней после операции. От этого зависят затраты и стоимость всего периода лечения. Представлены обновленные данные клинических исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при распространенном уротелиальном раке.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, молекулярная характеристика опухоли, неоадъювантная химиотерапия, лучевая терапия, стоимость лечения, пембролизумаб, атезолизумаб, ингибиторы PD-1/PD-L1

Для цитирования: Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. Онкоурология 2018;14(4):110–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-110-117

Bladder cancer: what's new in 2017–2018

O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

The paper reviews the basic avenues of research and the recent developments in clinical research. Bladder cancer remains a mystery disease, it puts oncologists and urologists a lot of questions that hard to answer. According to epidemiological data of 2017 bladder cancer incidence increased in Russia, and bladder cancer of the late stages was diagnosed in the large amount of patients in 2017: in 12.9 % of all patients with newly detected bladder cancer clinical stage III was diagnosed, and in 9.9 % of patients the cancer of the stage IV was diagnosed. The mortality among patients with newly diagnosed bladder cancer was 14.9 % in the 1st year after the disease diagnosis. Cancer research carried out in the last decades focused on the tumor biology, tumor pathogenesis and the development of new diagnostic and treatment methods. Clinical treatment results and biological characteristics of the tumor were compared and some practical conclusions were made. Comparative effectiveness of surgery, radiation therapy and drug therapy for cancer treatment was analyzed. Special attention was paid to the rate of complications developed immediately after the radical cystectomy and in 30 and 90 days after the surgery. This is the problem of great importance because the presence of complications has impact on the cost of the treatment. Clinical studies of PD-1/PD-L1 inhibitors effectiveness in patients with advanced urothelial cancer were described in the paper.

Key words: bladder cancer, incidence, molecular characteristics of the tumor, non-adjuvant chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy, chemotherapy, treatment cost, atezolizumab, PD-1/PD-L1 inhibitors

For citation: Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017–2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):110–7.

Проблема лечения рака мочевого пузыря (РМП) остается актуальной до настоящего времени. Это связано не только с ростом заболеваемости, но и с неудовлетворительными результатами терапии, а также с возрастающими затратами на лечение больных РМП.

В США РМП входит в десятку наиболее дорогостоящих онкологических заболеваний, его лечение считается одним из наиболее затратных [1]. В России основным отрицательным моментом является поздняя диагностика РМП. С этим связано большое число

больных с распространенными стадиями, а также низкая выживаемость в течение первого года с момента выявления заболевания. В 2017 г. зарегистрировано 16 633 новых случая РМП, морфологически диагноз подтвержден у 93,7 % пациентов. Из них I стадию заболевания имели 49,3 % больных, II – 25,7 %, III – 12,9 %, IV – 9,9 %, не установлена стадия у 2,3 % пациентов. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза зарегистрирована в 14,9 % случаев [2].

За последний год появились новые данные по РМП как в экспериментальной медицине, биологии, так и в клинических исследованиях. В одном обзоре сложно привести все новые данные по РМП, появившиеся в течение года, поэтому авторы представляют лишь наиболее значимые и интересные работы.

Европейская ассоциация урологов в 2018 г. утвердила новые рекомендации по урологии в ряде разделов, касающихся диагностики и лечения.

Так, в разделе 5.9 сказано:

- у мужчин, если возможно, используйте гибкий цистоскоп;
- описывайте все макроскопические находки опухоли (сторона, размер, количество) и изменения слизистой оболочки при цистоскопии. Используйте диаграмму мочевого пузыря [3];
- используйте Парижскую систему для гистологии.

В разделе 5.14 говорится: используйте методы для улучшения визуализации опухоли (фотодинамическую цистоскопию, ультраспектровую цистоскопию) во время трансуретральной резекции (ТУР), если возможно [2].

Следовательно, вышеприведенные новые рекомендации направлены на улучшение качества визуализации опухоли мочевого пузыря во время ТУР.

В разделе мышечно-инвазивного РМП одобрен для клинического применения ряд новых лекарственных препаратов, которые прошли различные фазы клинических испытаний.

- Ингибитор PD-1 пембролизумаб на основании результатов исследования III фазы одобрен для лечения пациентов, у которых при проведении платиносодержащей химиотерапии (ХТ) или после нее отмечено прогрессирование заболевания.
- Ингибитор PD-1 ниволумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен также для лечения пациентов, у которых при проведении платиносодержащей ХТ или после нее отмечено прогрессирование заболевания.
- Ингибитор PD-1 пембролизумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен для лечения пациентов с распространенным

или метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ 1-й линии.

- Ингибитор PD-L1 атезолизумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен для лечения больных распространенным или метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ 1-й линии, а также в случае прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей ХТ [4].

Появление новых препаратов для 1-й и 2-й линий терапии больных уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ, является настоящим прорывом в лекарственном лечении РМП. Ниже приведены результаты ряда клинических исследований, подтверждающих их терапевтическую эффективность.

В лечении рака предстательной железы у лиц пожилого возраста с благоприятным прогнозом течения заболевания применяется активное наблюдение. R. Hurler и соавт. использовали активное наблюдение у пациентов с немышечно-инвазивным РМП с низким риском прогрессирования [5]. Проведено проспективное наблюдательное мультицентровое исследование у 122 больных немышечно-инвазивным РМП стадии pTaG1–2 (85,6 %) или pT1G2 (14,4 %). Использовали активное наблюдение до выявления рецидива. Цитологическое исследование мочи и цистоскопию выполняли амбулаторно каждые 3 мес в течение 1-го года и каждые 6 мес, пока не понадобится дальнейшее лечение. ТУР выполняли в случае увеличения количества и размеров опухолевых узлов, выраженной гематурии или положительной цитологии, подтверждающей опухоль высокой степени злокачественности. После 11 мес (в среднем) наблюдения у 59 больных потребовалось проведение ТУР, и 76 (62,3 %) пациентов находились под активным наблюдением. При моновариантном анализе основным прогностическим показателем было время от выполнения первой диагностической ТУР до начала активного наблюдения, связанного с развитием рецидива. Мультивариантный анализ выявил корреляцию рецидива с возрастом и размером опухоли в период проведения первой ТУР. В результате активного наблюдения достигнута значительная экономия средств. Помимо уменьшения количества выполняемых ТУР, снижаются расходы на введение митомицина С в послеоперационном периоде с профилактической целью.

В литературе обсуждается роль лучевой терапии в лечении инвазивного РМП. Большинство авторов склоняются в пользу радикальной цистэктомии (РЦ) по сравнению с лучевой терапией, хотя прямых рандомизированных исследований не проводилось. Однако у ряда не леченных больных с сопутствующими заболеваниями выполнение радикального хирургического вмешательства сопряжено с риском для жизни.

Так, J. Price и соавт. представили результаты лучевой терапии у пожилых больных мышечно-инвазивным РМП [6]. В исследование был включен 71 больной, средний возраст составил 79 лет (71–93 года). У 81,7 % пациентов отмечена стадия pT2 или более. У 77,5 % пациентов до ХТ была выполнена ТУР, у 97,2 % диагностирован переходно-клеточный рак. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 60–64 Гр (30–32 фракциями) была проведена 38 больным, в дозе 52,5–55,0 Гр (20 фракциями) – 33, сопутствующая ХТ – 21,1 % больных. У 23 (32,4 %) пациентов развился местно-распространенный рецидив (у 18 – только в мочевом пузыре, у 4 – в лимфатических узлах таза), у 24 (33,8 %) – отдаленные метастазы. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17 мес. В заключении авторы сделали вывод о том, что лучевая терапия вполне удовлетворительно переносилась без выраженной токсичности и со вполне приемлемым клиническим результатом у этой сложной группы больных.

Продолжаются исследования по органосохраняющей тактике лечения больных РМП. T. Seisen и соавт. сравнили эффективность тримодальной терапии (ТМТ) против РЦ у больных локализованным мышечно-инвазивным уротелиальным раком. За 2004–2011 гг. 1257 (9,8 %) пациентам проведена ТМТ и 11 586 (90,2 %) – РЦ (данные National Cancer Data Base) [7]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 40 мес при ТМТ (95 % доверительный интервал (ДИ) 34–36) и 43 мес при РЦ (95 % ДИ 41–45; $p = 0,3$). Больше побочных эффектов было отмечено после ТМТ, чем после РЦ, но отдаленные результаты зависели от возраста пациента.

Этой же проблеме посвящено сравнение результатов выполнения РЦ и органосохраняющей ТМТ при РМП в мультидисциплинарной клинике по лечению РМП [8]. Как уже подчеркивалось выше, отсутствуют прямые сравнительные исследования РЦ и ТМТ в лечении инвазивного РМП. Оценены результаты лечения 112 больных мышечно-инвазивным РМП. ТМТ проводили 56 больным, РЦ – 56. Средний возраст пациентов составил 68 лет, 29,5 % больных имели стадию cT3–4. Медиана наблюдения составила 4,51 года. Зарегистрировано 20 (35,7 %) летальных исходов в группе РЦ (13 вследствие РМП) и 22 (39,3 %) – в группе ТМТ (13 вследствие РМП). Опухольспецифическая 5-летняя выживаемость после РЦ и ТМТ соответственно составила 73,2 и 76,6 % ($p = 0,49$). Спасительная цистэктомия была выполнена 6 (10,7 %) из 56 больных, которым проведена ТМТ.

С появлением новых данных в морфологии опухолей мочеполовой системы идет пересмотр гистологической градации уротелиального РМП. В связи с этим возникает вопрос, как опухоли различного гистологического строения будут отвечать на органосох-

раняющую ТМТ. Такое исследование провели R.E. Krasnow и соавт. [9]. Исследование носило ретроспективный характер, в нем оценивали выживаемость в течение 5–10 лет наблюдения. Полная регрессия после ТМТ при уротелиальном раке составила 83 %. При уротелиальном раке 5-, 10-летняя опухольспецифическая выживаемость составила 75 и 67 % соответственно, при других формах рака – 64 и 64 %. При уротелиальном раке 5- и 10-летняя ОВ – 61 и 42 % соответственно, при других формах рака – 52 и 42 %. Таким образом, авторы не нашли различий в отдаленной выживаемости при проведении ТМТ у больных уротелиальным раком и с другими гистологическими формами рака.

Крайне важными в оценке эффективности лечения больных являются мониторинг заболевания и определение рецидива при распространенном РМП путем анализа результата жидкостной биопсии [10]. Из литературы известно, что у 20–80 % пациентов после РЦ отмечается развитие рецидива. Необходим минимально инвазивный метод мониторинга для индивидуализации наблюдения и лечения. Для определения рецидива и эффективности лечения использовалась циркулирующая опухолевая ДНК в плазме крови и моче. Определяли ДНК в образцах опухолевой ткани и 370 жидких биоптатах. Больные с метастазами имели более высокий уровень циркулирующей опухолевой ДНК ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без рецидива. Средний период между появлением циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови и определением рецидива составил 101 день (0–932 дня) после цистэктомии. Определение опухольспецифической мутации в плазме крови и моче может быть важным инструментом для мониторинга и определения ранних симптомов метастатической болезни.

Роботическая РЦ стала ведущим методом хирургического лечения больных РМП. F. Soria и соавт. провели оценку крупного мультицентрового ретроспективного исследования с применением этой технологии. Оценку осуществляли на основании анализа осложнений, включая периоперационные, качества жизни в сроки 30 и 90 дней [11]. Сравнили открытую и робот-ассистированную цистэктомию у 1552 больных (1197 робот-ассистированных и 355 открытых цистэктомий). В целом у 664 пациентов после робот-ассистированной цистэктомии и у 413 больных после открытой цистэктомии отмечено по крайней мере 1 осложнение в сроки 30 и 90 дней соответственно. Больше осложнений было зафиксировано после открытой цистэктомии. При робот-ассистированной цистэктомии наблюдались меньшие кровопотери ($p < 0,001$) и период госпитализации ($p = 0,02$), большая длительность операции ($p < 0,001$) по сравнению с открытой цистэктомией. Не выявлено увеличения количества осложнений в сроки 30 ($p = 0,06$)

и 90 ($p = 0,5$) дней. При робот-ассистированной цистэктомии отмечено возрастание числа повторных госпитализаций в сроки 30 и 90 дней. При открытой цистэктомии наблюдалось меньше повторных госпитализаций. Авторы в заключение подчеркивают отсутствие различий в сроки 30 и 90 дней по осложнениям.

В клинической практике встречаются случаи лечения онкологических заболеваний, когда после проведенной терапии обнаруживаются 3–5 метастазов при отсутствии их прогрессирования. Такие опухолевые очаги у больных раком предстательной железы были впервые обозначены как олигометастазы. До настоящего времени продолжается дискуссия о том, какая тактика лечения должна быть в этих ситуациях. Такие же вопросы возникают при лечении больных РМП. Так, в исследование К. Ogihara и соавт. были включены 128 больных с рецидивами и/или метастазами после РЦ [12]. Определяли олигометастазы по следующим признакам: солитарный метастаз в орган, 3 или менее метастатических очага, максимальный диаметр метастатического очага 5 см или менее, отсутствие метастазов в печени. Данные характеристики независимо коррелировали с высокой опухолеспецифической выживаемостью и определялись как олигометастазы. В группе олигометастазов 2-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 53,3 %, что было значительно выше, чем в группе не олигометастазов (16,1 %; $p < 0,001$). В подгруппе 83 больных, которым проводилась спасительная ХТ, 30 пациентов были отнесены к группе олигометастазов. В этой группе 2-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 55,0 %, что значительно выше по сравнению с группой не олигометастазов (22 %; $p = 0,005$).

В последнее десятилетие большое значение уделяется молекулярно-биологическому исследованию злокачественных опухолей, что позволяет лучше понять механизмы их прогрессии и гибели клеток, а также создавать новые противоопухолевые препараты. Этой теме посвящено множество работ, наиболее интересные мы приводим в настоящем обзоре. А. G. Robertson и соавт. опубликовали собственные данные по молекулярной характеристике мышечно-инвазивного РМП [13]. Авторы определили 5 экспрессирующих подтипов, которые можно использовать для стратификации пациентов. Кроме этого, учитывали историю заболевания, возраст и предсказывали ответ на неoadъювантную ХТ (НАХТ). Больных подразделяли на основании *FGFR3*-мутации и низкого риска прогрессирования. Подтипы включали люминально-инфильтративный (низкая опухолевая встречаемость с экспрессией маркеров фибробластов и иммунных маркеров), люминальный (KRT20 и SNX31), базально-сквамозный (преимущественно у женщин и экспрессия PD-L1) и нейрональный (нейроэндокринная экспрессия генов и высокий тип пролиферации). Последний отличается

наименьшей выживаемостью. Люминально-папиллярный тип может отвечать на *FGFR3*-ингибитор, люминально-инфильтративный и базально-сквамозный – на анти-PD-1/PD-L1-препараты. В то время как нейрональный и базально-сквамозный типы могут подходить для лечения анти-PD-1/PD-L1-препаратами, нейрональный тип должен отвечать на комбинацию химиопрепаратов эпозид/цисплатин при НАХТ. Люминально-папиллярный и люминально-инфильтративный типы, вероятно, плохо отвечают на НАХТ, и больные с этими типами рака должны подвергаться РЦ.

В близкой по задачам работе R. Seiler и соавт. оценили значение молекулярных подтипов у больных мышечно-инвазивным РМП для определения ответа и выживаемости после НАХТ [14]. Проанализированы результаты лечения 343 больных мышечно-инвазивным РМП. Образцы опухоли со стенок мочевого пузыря получены с помощью ТУР. Определены 4 подтипа: клаудин-низкий, базальный, люминально-инфильтративный, люминальный. ОВ проанализирована с учетом подтипов. Использование этой классификации позволило определить точность ответа на ХТ у 73 % пациентов, и клиническое значение оценено независимо от проведения НАХТ. Люминальный тип характеризовался наилучшей выживаемостью с НАХТ или без нее, клаудин-низкий – низкой ОВ вне зависимости от примененной терапии, базальный тип – наилучшей ОВ при применении НАХТ по сравнению с только хирургией.

Продолжается активный поиск различных маркеров для оценки прогноза и ответа на лечение. А. Nasir и соавт. изучили экспрессию VEGFR2 сосудистыми и опухолевыми клетками [15]. Авторы также изучили связь биомаркеров с молекулярными подтипами РМП. Выявлено, что лечебный подход комбинации антиангиогенной терапии и ХТ показал хороший клинический результат у больных метастатическим РМП. Представлены характеристики 112 больных (41 % – мышечно-инвазивный РМП, 50 % – неммышечно-инвазивный РМП, 9 % – другие подтипы). Медиана ОВ была меньше у больных мышечно-инвазивным РМП ($p < 0,001$). Основные молекулярные подтипы включали базальный (11 %), смешанный базально-люминальный (28 %) и люминальный (61 %). По сравнению с люминальным и базально-люминальным подтипами большинство базальных опухолей были инвазивными ($p = 0,036$). Экспрессия VEGFR2 была выше в опухолевых сосудах, но варьировала в опухолевых клетках. Высокий–умеренный уровень VEGFR2 в опухолевых сосудах показали 74 % случаев РМП, высокий–умеренный уровень в опухоли сосудистой плотности – 88 %. В базальном, люминальном и базально-люминальном подтипах 58, 78 и 71 % соответственно имели высокий–умеренный уровень сосудистого VEGFR2 ($p = 0,52$), в то же время 83, 91 и 82 %

имели высокий—умеренный уровень сосудистой плотности ($p = 0,08$). Анализ выживаемости показал, что возраст, более высокая стадия, низкий уровень VEGFR2 являются независимыми предикторами меньшей выживаемости.

Для улучшения результатов лечения инвазивного РМП используется адьювантная ХТ, но чаще — НАХТ. Однако эффект от применения НАХТ бывает различным. В. Bhandi и соавт. изучили онкологические результаты у больных с остаточной опухолью после цистэктомии с последующей НАХТ [16]. Было показано увеличение выживаемости в случаях, когда проводилась НАХТ до РЦ. Ведущим фактором этого увеличения был урТ0-статус у пациентов, т.е. полная патоморфологическая регрессия. Была оценена разница в выживаемости после РЦ ($n = 324$) против РЦ + НАХТ ($n = 180$) на основании рТ и рN, статуса краев и периода проведения РЦ. В сравниваемых группах 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 90 % против 94 % ($p = 1$), опухолеспецифическая выживаемость — 82 % против 93 % ($p = 0,4$) и ОВ — 82 % против 82 % ($p = 0,5$), т.е. не было значительных различий между группами РЦ + НАХТ и РЦ.

Сложной проблемой до настоящего времени остается лекарственная терапия больных распространенным РМП. Прогрессирование заболевания, нерадикальность цистэктомии, снижение общего статуса больного и другие факторы являются причинами последующего ухудшения состояния здоровья пациента. Создание эффективных препаратов 2-й линии — трудная задача. Одним из наиболее эффективных препаратов 2-й линии признан винфлуинин. Препарат прошел ряд клинических испытаний II и III фаз и показал свою эффективность во 2-й линии терапии и в случае резистентности к цисплатину. R. Passalacqua и соавт. объединили результаты 7 европейских исследований использования винфлуинина при метастатическом уротелиальном раке [17]. С 2014 по 2017 г. в 7 постмаркетинговых исследований включены 750 больных. Уровень объективных ответов составил 13–29 %, медиана ОВ — 6,3–11,9 мес, наибольшая продолжительность жизни — 20,5 мес. Первоначальная доза колебалась от 250 до 320 мг/м². Выживаемость коррелировала с базовыми факторами риска: статус по ECOG >0, уровень гемоглобина <10 г/дл, наличие метастазов в печени. Основные виды токсичности — гематологическая (нейтропения, анемия), со стороны желудочно-кишечного тракта — задержка стула.

J.J. Leow и соавт. изучили вариации стоимости РЦ при РМП в США [1]. В когортное исследование вошли 23 173 больных РМП, которым провели РЦ в 208 больницах США в период с 2003 по 2015 г. Информация получена из базы данных Premier Healthcare Database. Средние 90-дневные госпитальные расходы на РЦ составили 39 651 доллар (стандартное отклонение

34427 долларов), из них стоимость первичной госпитализации (index hospitalization) — 87,8 % (34 803 доллара), повторной госпитализации — 12,2 % (4847 долларов). Наибольшее влияние на изменение стоимости (8,5 %) имели послеоперационные осложнения, затем состояние больного и его сопутствующие заболевания (49,8 %; например, индекс коморбидности Чарлсона (Charlson comorbidity index, CCI), 40,5 %), хирургическая операция (33,2 %; например, год хирургического вмешательства (25,0 %)) и больничные особенности (8,0 %). У больных с осложнениями (CCI 2: отношение рисков (OR) 0,41; $p < 0,001$; 95 % ДИ 0,29–0,59; CCI 1: OR 0,58; 95 % ДИ 0,46–0,75; $p < 0,001$), которым выполняли отведение мочи, по сравнению с больными, которым сделали такую же операцию в более ранние годы, стоимость РЦ была выше (в обратной связи с низкой ценой (inversely associated with low-cost)). Больные с незначительными осложнениями (OR 2,63; 95 % ДИ 2,03–3,40) и серьезными не фатальными осложнениями (OR 12,7; 95 % ДИ 9,63–16,8) имели низкие шансы на low-cost РЦ. У больных, которым не проводили тазовую лимфоаденэктомию, затраты были ниже.

Исследование позволяет определить факторы, влияющие на стоимость РЦ. Послеоперационные осложнения, сочетанные заболевания и год операции влияют на изменение стоимости в большей степени, в то время как особенности операции и больничные особенности, такие как объем операции, использование роботизированной технологии и тип отведения мочи, в меньшей степени влияют на дополнительные расходы.

При анализе высокой стоимости хирургического вмешательства необходимо учитывать специфические факторы, влияющие на ценообразование каждой операции. В отличие от роботизированной РЦ, в которой хирургические факторы доминируют, высокая стоимость РЦ определяется в первую очередь послеоперационными осложнениями, связанными с сопутствующими болезнями у пациента.

Проведенные клинические исследования позволили сделать вывод об эффективности новых препаратов при распространенном уротелиальном раке.

На ASCO в 2018 г. были озвучены обновленные результаты исследований по изучению ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с распространенным уротелиальным раком.

Ранее на основании результатов исследования III фазы KEYNOTE-045 пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как препарат для терапии 2-й линии у больных распространенным уротелиальным раком при прогрессировании на фоне платиносодержащей ХТ. На ASCO-2018 были представлены обновленные

результаты данного исследования [18]. Пациенты ($n = 542$), которые соответствовали следующим критериям включения: цитологически/гистологически подтвержденный уротелиальный рак, прогрессирующее после 1–2 линий платиносодержащей ХТ, статус по ECOG 0–2, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед ($n = 270$) или ХТ по выбору исследователя ($n = 272$). Первичными конечными точками были ОВ и выживаемость без прогрессирования, вторичными конечными точками – уровень объективного ответа, длительность ответа, время до ответа и безопасность. Медиана наблюдения составила 27,7 мес. Результаты, полученные на дату последнего среза данных (26.04.2017): медиана ОВ по-прежнему остается значительно выше в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (10,3 мес против 7,3 мес; ОР 0,70; $p < 0,0002$). При подгрупповом анализе 2-летняя ОВ в группе пембролизумаба в среднем в 2 раза превышала данный показатель в группе пациентов, получавших классическую ХТ. Преимущество пембролизумаба было отмечено во всех подгруппах, независимо от экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (CPS) < 1 , ОР 0,82; CPS ≥ 1 , ОР 0,58; CPS < 10 , ОР 0,75; CPS ≥ 10 , ОР 0,56), возраста пациента, статуса по ECOG, характера ранее проводимой терапии, наличия метастазов в печени и т. д. Медиана выживаемости без прогрессирования достоверно не различалась между группами (2,1 мес против 3,3 мес; ОР 0,96; $p = 0,32$), однако 18-месячная выживаемость без прогрессирования была в 3 раза выше в группе пембролизумаба по сравнению с ХТ, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Уровень объективного ответа был выше в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (21,1 % против 11,0 %). Полученные на терапии пембролизумабом ответы были стойкими, в отличие от ответов на ХТ: медиана продолжительности ответа в группе пембролизумаба не была достигнута ($1,6 \pm 30,3+$ мес), в то время как в группе ХТ данный показатель составил 4,4 мес ($1,4 \pm 29,9+$ мес). Частота развития нежелательных явлений любой степени тяжести в группе пембролизумаба была ниже по сравнению с группой ХТ (62,0 % против 90,6 %), как и частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести (16,5 % против 50,2 %). Таким образом, обновленные результаты подтверждают ранее опубликованные данные и демонстрируют, что при увеличении периода наблюдения пембролизумаб сохраняет свое преимущество по сравнению с ХТ. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным ингибитором PD-1/PD-L1, доказавшим достоверное преимущество в показателях ОВ по сравнению с ХТ в исследовании III фазы.

На ASCO-2018 также были представлены результаты долгосрочного наблюдения в исследовании

KEYNOTE-052 [19]. В данное исследование включались больные с противопоказаниями к терапии цисплатином (статус по ECOG 2, клиренс креатинина < 60 мл/мин, нейропатия/снижение слуха \geq II степени, наличие сердечной недостаточности класса III по NYHA), ранее не получавшие ХТ. В рамках данного исследования все пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед (максимально – в течение 24 мес). Первичной конечной точкой являлся уровень объективного ответа. В анализ эффективности/безопасности были включены 370 пациентов. Необычен контингент больных, включенных в исследование: медиана возраста составила 74 года, при этом каждый 9-й больной (10,8 %) был старше 85 лет, 42,2 % пациентов имели статус по ECOG 2 и у 81,1 % пациентов отмечались висцеральные метастазы. Как известно, пациенты со статусом по ECOG 2 крайне редко принимают участие в клинических исследованиях, поскольку, как правило, данный показатель является критерием исключения. На момент последнего сбора данных (30.11.2017) медиана наблюдения в исследовании составила 11,5 мес (0,1–31,3 мес). Уровень объективного ответа в общей популяции – 28,9 % (95 % ДИ 24,3–33,8); у 30 (8,1 %) и 77 (20,8 %) больных отмечался полный и частичный ответ соответственно. Медиана продолжительности ответа не была достигнута. У 82 и 68 % больных продолжительность ответа составила более 6 и 12 мес соответственно. Медиана ОВ во всей популяции пациентов была равна 11,5 мес (95 % ДИ 10,0–13,3 мес), а 6-месячная и 1-летняя ОВ – 67,2 и 47,5 % соответственно. Наличие экспрессии PD-L1 определяло более высокую эффективность пембролизумаба. Так, у больных с CPS ≥ 10 ($n = 110$) уровень объективного ответа оказался 47,3 % (95 % ДИ 37,7–57,0), а медиана ОВ составила 18,5 мес (95 % ДИ 12,2 мес–не достигнута). Локализация метастазов также оказывала влияние на выживаемость: у больных с метастазами только в лимфатических узлах (без висцерального поражения) медиана ОВ не была достигнута. Терапия пембролизумабом была более эффективна у больных со статусом по ECOG 0/1 по сравнению с пациентами со статусом по ECOG 2 – медиана ОВ в указанных подгруппах составила 13,1 мес (95 % ДИ 11,0–16,8 мес) и 9,7 мес (95 % ДИ 5,7–11,6 мес) соответственно. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, составила 67,6 %. Иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени тяжести отмечались у 29 %, а III–IV степени – только у 9 % пациентов. Таким образом, пембролизумаб при увеличении длительности наблюдения продолжает сохранять высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

На ASCO-2018 были представлены результаты долгосрочного наблюдения за пациентами, принимавшими участие в двухкогортном исследовании II фазы

Imvigog-210. В когорте 2 данного исследования оценивались эффективность и безопасность терапии атезолизумабом у 310 больных метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне платиносодержащей ХТ.

Первичной конечной точкой в этом исследовании был уровень объективного ответа; вторичные конечные точки – ОВ и длительность ответов, а также безопасность. При медиане наблюдения 32,9 мес уровень объективного ответа составил 16 %, частота полных ответов – 7 %. Медиана продолжительности ответов составила 24,8 мес (95 % ДИ 13,8–30,4). Медиана ОВ при увеличении длительности наблюдения не увеличилась и составила 7,9 мес.

В когорту 1 данного исследования включались больные с противопоказаниями к терапии цисплатином (статус по ECOG 2, клиренс креатинина <60 мл/мин, нейропатия/снижение слуха ≥II степени, наличие сердечной недостаточности класса III по NYHA), ранее не получавшие ХТ. Пациенты когорты 1 (n = 119) получали атезолизумаб в дозе 1200 мг каждые 3 нед. Конечные точки были идентичными оцениваемым в когорте 2. Медиана возраста пациентов составила 73 года, 21 % пациентов имели статус по ECOG 2, и у 66 % пациентов отмечались висцеральные метастазы. В когорте 1 при медиане наблюдения 29,3 мес уровень объективного ответа в общей популяции составил 24 % (95 % ДИ 16–32); у 8 % больных отмечался полный ответ. Медиана продолжительности ответа не была достигнута

(95 % ДИ 30,4 мес—не достигнута). Медиана ОВ в общей популяции пациентов была равна 16,3 мес, а 1-и 2-летняя ОВ – 58 и 41 % соответственно. При подгрупповом анализе эффективности атезолизумаба в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 было показано, что наличие экспрессии PD-L1 не увеличивало эффективность терапии атезолизумабом, а напротив, определяло меньшую его эффективность: у больных с IC2/3 медиана ОВ составила только 12,3 мес (95 % ДИ 6,0 мес—не достигнута), в то время как в общей популяции медиана ОВ была равна 16,3 мес. В когорте 1 пациенты с наличием неблагоприятных прогностических факторов, таких как висцеральные метастазы и метастазы в печени, статус по ECOG 2, имели меньшую медиану ОВ.

Согласно одобрению FDA в 2018 г. в международных руководства были внесены важные дополнения: для назначения атезолизумаба и пембролизумаба в 1-й линии терапии при невозможности применения цисплатинсодержащей ХТ требуется обязательное определение экспрессии PD-L1. Для выбора атезолизумаба пороговым значением является экспрессия PD-L1 ≥5 % иммунных клеток (соответствует показателю IC2/3), для пембролизумаба – CPS ≥10.

Атезолизумаб и пембролизумаб зарегистрированы в России для клинического применения при распространенной уротелиальной карциноме как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, что позволит российским онкологам повысить эффективность лечения у пациентов с данным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leow J.J., Cole A.P., Seisen T. Variations in the costs of radical cystectomy for bladder cancer in the USA. *Eur Urol* 2018;73(3):374–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.016. PMID: 28803034.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Pp. 5, 16.
4. European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on muscle-invasive bladder cancer. P. 6.
5. Hurler R., Lazzeri M., Vanni E. et al. Active surveillance for low-risk nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC): a confirmatory and resource consumption study from bladder cancer Italian active surveillance (BIAS) project. *J Urol* 2018;199(2):401–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.091. PMID: 28847481.
6. Price J., Sivanandan M., Rania Elmusharaf R. et al. Is radical radiotherapy effective for elderly patients with muscle invasive bladder cancer? *J Clin Oncol* 2018;36(6):506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.506.
7. Seisen T., Sun M., Lipsitz S.R. et al. Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2017;72(4):483–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.038. PMID: 28412065.
8. Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y. et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2327. PMID: 28410011.
9. Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002. PMID: 28040351.
10. Birkenkamp-Demtröder K., Christensen E., Nordentoft I. et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. *Eur Urol* 2018;73(4):535–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.011. PMID: 28958829.
11. Soria F., Moschini M., Mathieu R. et al. Robotic radical cystectomy is associated with shorter length of stay and less blood loss than open radical cystectomy: results from a large multicenter retrospective cohort. *J Urol* 2018;199(4):812–13. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1949.
12. Ogihara K., Kikuchi E., Watanabe K. et al. Can urologists introduce the concept of “oligometastasis” for metastatic bladder cancer after radical cystectomy? *J Urol* 2018;199(45):1043. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.2563.

13. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–56. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007. PMID: 28988769.
14. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030. PMID: 28390739.
15. Nasir A., Falcon B.L., Dan Wang et al. Vascular and tumor cell expression of VEGFR2 and molecular subtyping: an innovative biomarker approach in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(6):497. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.497.
16. Bhindi B., Frank I., Mason R.J. et al. Oncologic outcomes for patients with residual cancer at cystectomy following neoadjuvant chemotherapy: a pathologic stage-matched analysis. *Eur Urol* 2017;72(5):660–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.016. PMID: 28545841.
17. Passalacqua R., Medioni J., Castellano D.E. Real-world (RW) evidence of vinflunine in metastatic urothelial cancer (mUC): a systematic review of seven European studies. *J Clin Oncol* 2018;36(6):463. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.463.
18. Bellmunt J., Wit R.D., Vaughn D.J. et al. Two-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36(6):410. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.410.
19. Vuky J., Balar A.V., Castellano D.E. et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36(15):4524. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524.

Вклад авторов

О.Б. Карякин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; С.А. Иванов, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

O. B. Karyakin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme; S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Б. Карякин/O. B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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.

Статья поступила: 28.11.2018. Принята к публикации: 24.12.2018.

Article received: 28.11.2018. Accepted for publication: 24.12.2018.

Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря

О.И. Кит, А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц,
Д.И. Водолажский, М.А. Гусарева, Н.К. Гуськова, Е.В. Вереникина

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

Контакты: Анна Петровна Меньшенина anna.menshenina.00@mail.ru

Введение. Проведение лучевой терапии у больных раком тела и шейки матки зачастую сопряжено с развитием лучевых циститов, лечение которых носит, в основном, симптоматический характер.

Цель исследования – обоснование применения дендритно-клеточных вакцин в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проанализирована эффективность лечения поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у 26 онкогинекологических больных после химиолучевого лечения.

Результаты. Доказана эффективность использования 25 000 000 аутологичной дендритно-клеточной вакцины, введенной во все вершины ромба Михаэлиса за 5 циклов с интервалом 2 нед. Эрозии слизистой оболочки, язвенные дефекты и телеангиэктазии при проведении терапии дендритными клетками купировались в 100; 81,8 и 78,6 % случаев соответственно, в контрольной группе – в 66,7; 50,0 и 30,0 % случаев ($p < 0,05$). Одними из механизмов действия дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений могут быть высокая фенотипическая пластичность дендритных клеток и макрофагов и их способность проявлять такие функции, как регуляция воспалительных, противовоспалительных функций, регенерация и восстановление поврежденных тканей.

Заключение. Полученные результаты лечения лучевых циститов, резистентных к стандартным противовоспалительным методам воздействия, показывают очевидные преимущества иммунотерапии.

Ключевые слова: лучевой цистит, аутологичная дендритно-клеточная вакцина, иммунотерапия

Для цитирования: Кит О.И., Меньшенина А.П., Розенко Л.Я. и др. Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(4):118–23.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-118-123

Possibilities of using dendritic cell vaccine in treatment of radiation injury of the bladder

O.I. Kit, A.P. Men'shenina, L.Ya. Rozenko, T.I. Moiseenko, E.M. Frantsyants,
D.I. Vodolazhskiy, M.A. Gusareva, N.K. Gus'kova, E.V. Verenikina

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

Background. Radiation therapy for patients with cervical and endometrial cancer is often associated with the development of radiation cystitis which is treated mainly symptomatically.

Objective was the rationale for dendritic cell vaccines in the treatment of the bladder damage after radiation therapy.

Materials and methods. The treatment effectiveness of late radiation damage to the bladder in 26 oncogynecologic patients after chemoradiotherapy was analyzed in the article.

Results. The effectiveness of 25.000.000 autologous dendritic cells vaccine introduced into all the tops of the rhombus of Michaelis for 5 cycles with 2-week intervals was proved. Mucosal erosions, ulcerous defects and telangiectasia during dendritic cell therapy were managed in 100, 81.8 and 78.6 % of cases, respectively, while in control – in 66.7, 50 and 30 % of cases, respectively ($p < 0.05$). One of the mechanisms of action of dendritic cell vaccines in the treatment of radiation injuries may comprise a high phenotypic plasticity of dendritic cells and macrophages and their ability to regulate inflammatory and anti-inflammatory functions and regenerate and repair damaged tissues.

Conclusion. The results of treatment for radiation cystitis resistant to the standard anti-inflammatory therapies demonstrate the obvious benefits of immunotherapy.

Key words: radiation cystitis, autogenous dendritic cells vaccine, immunotherapy

For citation: Kit O.I., Men'shenina A.P., Rozenko L.Ya. et al. Possibilities of using dendritic cell vaccine in treatment of radiation injury of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):118–23.

Введение

Побочное действие стандартной лучевой терапии у больных раком шейки и тела матки проявляется в виде различной степени выраженности лучевых повреждений слизистой оболочки влагалища, прямой кишки и мочевого пузыря, преимущественно после контактной (внутриполостной) лучевой терапии. Частота развития лучевого цистита составляет 87,7 % [1], а клиническая симптоматика зависит от сроков возникновения и степени тяжести развития повреждения. Характерные признаки: учащенное с резями мочеиспускание, микро- и макрогематурия, выявления от легкой до тотальной телеангиэктазии с петехиями, синдром тазовой боли, умеренное уменьшение емкости мочевого пузыря до микроциста и/или его некроза с формированием свища [2–4].

Патогенетическим обоснованием лучевых эпителиитов является повреждение микроциркуляторного сосудистого русла с последующим развитием хронического воспаления, контролируемого иммунной системой. Мочеполовые дисфункции после лучевого лечения существенно влияют на качество жизни больных, достоверно снижая показатели эмоционального, социального и общего уровня здоровья. Об актуальности и трудности проблемы лечения лучевых циститов свидетельствует многочисленность предлагаемых способов консервативной терапии. При этом используется, как правило, подход, включающий методы местного воздействия (внутрипузырные инстилляции) различных лекарственных агентов с учетом патогенеза развития местных лучевых повреждений [2]. В основном лечение носит симптоматический характер.

Используют рекомбинантную супероксиддисмутазу человека, получаемую по генно-инженерной технологии с применением в качестве продуцента культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* штамм Y2134. Препарат вводят трансвагинально или трансректально в зону интереса (дно язвы, участки наибольшего фиброза, устья мочеточников) под ультразвуковым контролем с помощью аппаратов Siemens Acuson X300 и В.К. Medical 2102 EXL [5].

Для стимуляции иммунной системы при лечении поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза предлагается использование препарата гепон, обладающего иммуномодулирующим и противовирусным действием [2].

Варианты консервативной терапии предполагают необходимость многократных катетеризаций мочевого пузыря. Это сопряжено с дополнительным травмированием и инфицированием слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря, что может усугубить течение лучевого цистита. При этом эффективность их невелика: в среднем у 58 % больных сохраняется отек слизистой оболочки, у 39 % — гиперемия, у 59 %

женщин — телеангиэктазии, язвы рубцуются только у 3 % пациентов [6].

Активная специфическая иммунотерапия больных является перспективной клинической разработкой последних лет [7].

Цель исследования — оценить клинические возможности использования вакцины на основе дендритных клеток (ДК) при лечении лучевых повреждений мочевого пузыря.

Материалы и методы

В исследование включены данные 26 больных, ранее получавших химиолучевое лечение по поводу местно-распространенного рака шейки и тела матки, осложнившееся лучевым повреждением мочевого пузыря (2–3 балла по классификации RTOG/EORTC). Больные разделены на 2 группы. В контрольную ретроспективную группу вошли 12 женщин, получавших традиционное лечение, включавшее внутрипузырные инстилляции 10 % димексида в объеме 20 мл, синтомициновую эмульсию и облепиховое масло. Дополнительно больным проведено по 7 превезикальных блокад по способу В.П. Задерина и М.Ф. Поляничко (1985). С этой целью к мочевому пузырю подводили лекарственный «коктейль», состоящий из 250 мл 0,5 % новокаина, 0,25 % 1,5 г метилурацила, 1000 мкг витамина В₁₂, 125 мг гидрокортизона и 500 000 ЕД мономицина [8].

В основную группу вошли 14 женщин с исчерпанными возможностями аналогичного противовоспалительного лечения. Этим больным в качестве терапии использовали дендритно-клеточную вакцину (ДКВ), индивидуально изготовленную из 50 мл периферической крови по стандартной методике А. Вуым [9].

ДК получали из мононуклеарных клеток периферической крови больной. Использовали клеточный лизат, содержащий антигены культуры HeLa из расчета 3 клетки культуры HeLa на 1 ДК. Оценку иммунофенотипа зрелых ДК на проточном цитометре проводили с помощью меток CD45, CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19. Стадию созревания мононуклеаров выполняли с помощью антител к CD1a, CD11c, CD14, CD33, CD38, CD83, CD86, HLA-DR. Подсчет и оценку жизнеспособности осуществляли с применением автоматического счетчика клеток Countess и 0,4 % трипанового синего. Использовали ДК с жизнеспособностью не менее 98 % и иммунофенотипом зрелых ДК (CD14-, CD1alow, CD83high, HLA-DRhigh, CD80high, CD86high, CCR7high).

Для клинического использования от 5 до 10 × 10⁶ ДК, ресуспендированных в 1,5 мл 0,9 % изотонического раствора NaCl, содержащего 10 % альбумина человека, переносились в ампулу. В условиях процедурного кабинета после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика в вершины ромба Михаэлиса

(4 точки) вводили по 0,3 мл аутологичной ДКВ, суммарно 5 000 000 ДК на 1 введение.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Статистические гипотезы считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице представлены сравнительные сведения об эффективности стандартного и предлагаемых вариантов лечения поздних лучевых повреждений мочевого пузыря.

Анализ клинической и объективной симптоматики проводили через месяц после завершения курса противовоспалительного лечения. Необходимо указать, что нормализация частоты мочеиспускания, исчезновение резей и патологических примесей в моче наступали у больных основной группы, получавших ДКВ, практически через 1 нед после 1-го введения клеточной взвеси. Визуально наблюдалась скоропроходящая реакция в виде образования папулы, незначительной гиперемии в месте введения препарата. Отмечалась субфебрильная температура тела в течение 2–3 сут после введения вакцины. Аллергических реакций, а также других серьезных нежелательных побочных явлений не зафиксировано.

Представленные результаты лечения лучевого цистита показывают очевидные преимущества иммунотерапии. Так, при использовании ДКВ гиперемия и отек слизистой оболочки мочевого пузыря полностью исчезли у 40 % больных по сравнению с 7,1 % пациенток, получавших консервативные стандартные

методы лечения ($p < 0,05$). Очевидно направленное регенерирующее воздействие ДК на стенку сосудов. Так, эрозии слизистой оболочки, язвенные дефекты и телеангиэктазии при проведении терапии ДК купировались в 100, 81,8 и 78,6 % случаях соответственно, в контрольной группе – в 66,7; 50,0 и 30,0 % случаях ($p < 0,05$).

Клинический случай

Больная К., 1978 года рождения, находится под наблюдением Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2014 г. с диагнозом рака шейки матки pT2aN0M0, клиническая группа 3, смешанная форма, влагалищный вариант, состояние после комплексного лечения в 2014–2015 гг. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак без ороговения с инвазией 4,5 мм, выраженной лимфоцитарной инфильтрацией; линия резекции имеет обычное строение; железистый полип с кистозным расширением просвета желез; лейомиома, диффузный эндометриоз; маточные трубы имеют обычное строение, в яичниках – фолликулярные кисты, желтые тела, эндометриоидные кисты; в лимфатических узлах – синусовый гистиоцитоз, отложение гомогенных эозинофильных масс.

С 13.11.2014 по 22.04.2015 больной проведено стандартное комплексное лечение, включившее 1 курс неоадьювантной полихимиотерапии, нервосберегающую экстирпацию матки с придатками с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией, адьювантное сочетанное лучевое лечение, 2 курса адьювантной полихимиотерапии.

В апреле 2016 г. пациентка обратилась в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Цистоскопические признаки лучевых повреждений в группах

Cystoscopy signs of radiation injuries in the groups

Анализируемый признак Analyzed sign	Контрольная группа (n = 12) Control group (n = 12)		Основная группа (n = 14) Treatment group (n = 14)	
	до лечения, n prior to treatment, n	после лечения, n (%) after treatment, n (%)	до лечения, n prior to treatment, n	после лечения, n (%) after treatment, n (%)
Гиперемия и отек слизистой оболочки Hyperemia and edema of the mucosa	12	4 (40)*	14	1 (7,1)
Эрозии слизистой оболочки Erosion of the mucosa	3	1 (33,3)	3	–
Изъязвления Ulceration	6	3 (50)*	11	2 (18,2)
Телеангиэктазии Telangiectasia	10	7 (70)*	14	3 (21,4)
Атрофия слизистой оболочки Atrophy of the mucosa	8	8 (100)	14	14 (100)

*Достоверно при $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

*Significant difference between the compared groups at $p < 0,05$.

с жалобами на частое (до 20 раз в сутки) болезненное (с сильными режями, «до слез») мочеиспускание, примесь крови в моче, сухость, дискомфорт во влагалище. Со слов больной дизурические явления беспокоят с октября 2015 г. Самолечение без эффекта. По представленным выпискам из поликлиники по месту жительства проводилось противовоспалительное лечение с использованием антибиотиков, уросептиков, инстилляций в мочевой пузырь раствора димексида, фибролизующих средств, жировых и растительных препаратов. Выполнено 7 превезикальных блокад.

Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза (22.03.2016): стенки прямой и сигмовидной кишки четко визуализируются, отмечается отек слизистой оболочки, дифференцировка слоев сохранена, признаков ограничения диффузии нет. Стенки мочевого пузыря утолщены до 9 мм, объем мочевого пузыря уменьшен. В полости малого таза объемные патологические образования не определяются, данных о наличии рецидива и расширении мочеточников не получено. В параметриях наблюдается постлучевой фиброз. Заключение: цистит, ректосигмоидит.

Результаты цистоскопии (22.03.2016): уретра проходима, отмечается уменьшение емкости мочевого пузыря. На фоне воспаленной ярко гиперемированной бархатистого вида слизистой оболочки мочевого пузыря визуализируются телеангиэктазии, точечные кровоизлияния, местами обнаруживаются единичные мелкие участки изъязвления слизистой оболочки. Устья мочеточников щелевидные, расположены в типичных местах. Опухоли мочевого пузыря не выявлено. Заключение: картина соответствует катаральной с телеангиэктазиями форме лучевого повреждения мочевого пузыря.

Результаты фиброколоноскопии (23.03.2016): выраженная гиперемия, отечность и контактная кровоточивость слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки. Опухоли толстой кишки не выявлено. Заключение: картина соответствует катаральной форме лучевого колита.

Общий анализ мочи (21.03.2016): плотность 1010, уровень белка 0,033 г/л, цвет темно-желтый, эритроциты 22-24-26 в поле зрения (неизмененные), лейкоциты густо, более 100 в поле зрения, эпителий 4-4-5, солей нет.

Консилиумом специалистов Ростовского научно-исследовательского онкологического института решено провести специфическую иммунотерапию на основе ДКВ. Получено информированное добровольное согласие больной на медицинское вмешательство.

Первая ДКВ (31.03.2016): в условиях процедурного кабинета после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика в вершины ромба Михаэлиса (в 4 точки) введено по 0,3 мл аутологичной ДКВ (суммарно 5 000 000 ДК). Визуально наблюдались реакции в виде папулы, незначительная гиперемия в месте

введения препарата. Отмечено повышение температуры тела до 37,3 °С в течение 2 сут после введения вакцины.

Вторая ДКВ (5 000 000 ДК) введена 14.04.2016. Клинически у пациентки наблюдались значительное уменьшение частоты мочеиспускания (до 7 раз в сутки), без резей, исчезновение примесей крови в моче.

Третья ДКВ (5 000 000 ДК) введена 28.04.2016, 4-я (5 000 000 ДК) — 12.05.2016; 5-я (5 000 000 ДК) — 26.05.2016.

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Суммарно за 5 введений больная получила 25 000 000 ДК.

При контрольном обследовании в июне 2016 г. больная субъективно отмечала значительное улучшение общего состояния. Перестали беспокоить боли внизу живота, рези при мочеиспускании отсутствовали. В моче патологических примесей нет. Мочеиспускание 4–5 раз в день, свободное, безболезненное, нет дискомфорта и болей во влагалище, выделения слизистые (в том числе при половом акте).

Результаты цистоскопии (29.06.2016): уретра проходима, емкость мочевого пузыря 200 мл, устья щелевидные, расположены в типичных местах. Слизистая оболочка мочевого пузыря нормальной окраски и структуры, отмечаются единичные точечные телеангиэктазии. Патологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря нет.

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза (28.06.2016): данных о наличии асцита не получено, матка с придатками удалена, в их проекции патологических образований нет, культя влагалища с ровными, четкими контурами, узловые субстраты и патологический кровоток не регистрируются, рецидива в малом тазу не выявлено, эхографически патологии мочевого пузыря не обнаружены.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (29.06.2016) на стенках прямой и сигмовидной кишки дифференцировка слоев сохранена, отека слизистой оболочки не выявлено, признаков ограничения диффузии нет. Стенки мочевого пузыря толщиной 3 мм, объем мочевого пузыря 170 мл; в полости малого таза объемные патологические образования не определяются, в параметриях инфильтратов нет, данных о наличии рецидива не получено. Мочеточники не расширены. Заключение: состояние после комплексного лечения рака шейки матки, патологических изменений не выявлено.

По данным фиброколоноскопии (30.06.2016) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не отмечено.

Общий анализ мочи (28.06.2016): плотность 1022, белка нет, цвет соломенно-желтый, эритроциты 0-1-1, лейкоциты 4-6-4, эпителий 1-1-0, солей нет.

Больная регулярно наблюдается в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте.

При последнем обследовании в апреле 2018 г. жалоб нет. Результаты цистоскопии (19.05.2018): цистоскоп введен свободно, слизистая оболочка мочевого пузыря нормальной окраски и структуры, имеются единичные точечные участки телеангиэктазии. Устья мочеточников щелевидные, расположены в типичных местах. Заключение: патологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря не выявлено. Данных о наличии рецидива и прогрессировании опухолевого процесса не выявлено.

Обсуждение

Известно, что клеточные элементы иммунного ответа подавляются супрессорным влиянием ионизирующего излучения и цитостатиков, ограничивая адекватную иммунную реакцию. Взаимодействие высокоспецифических ДК и Т-клеток организма-опухоленосителя позволяет организовать активный иммунный комплекс для терапевтических манипуляций в пользу организма, что нам и удалось при лечении лучевых циститов.

Одними из механизмов действия ДКВ в лечении лучевых повреждений могут быть высокая фенотипическая пластичность ДК и макрофагов и их способность проявлять такие функции, как регуляция воспалительных, противовоспалительных функций, регенерация и восстановление поврежденных тканей. В культуре *in vitro* при воздействии факторов роста можно получить следующие популяции макрофагов: воспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). В *in vitro* макрофаги M2 могут быть получены обработкой интерфероном гамма, микробными антигенами, такими как липополисахариды (LPS), и/или воспалительными цитокинами, таким как TNF α . Эти клетки продуцируют много воспалительных цитокинов, активных форм кислорода и факторов роста, таких как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и FGF2

(фактор роста фибробластов 2). Эта группа макрофагов может быть разделена на M2a, M2b и M2c, различающиеся по сигналам активации, рецепторам клеточной поверхности и их функциональному разнообразию. *In vitro* наивные макрофаги могут быть дифференцированы в фенотип M2a путем обработки лигандами IL-4 рецепторов, IL-4 и/или IL-13. Фенотип M2b может быть получен путем обработки иммунными комплексами в сочетании с липопротеинами типа TLL или IL-1R. Макрофаги M2c генерируются стимуляцией IL-10. Макрофаги M2a, называемые макрофагами, «заживляющими раны», выражают высокие уровни аргиназы 1 в ответ на IL-4, что позволяет им генерировать предшественники коллагенового и фибробластостимулирующего фактора, тем самым поддерживая их роль во внеклеточном создании матрицы и залечивании раны. Эта матрично-ремоделирующая роль клеток M2a позволяет им способствовать заживлению раны; M2b и M2c способствуют подавлению воспаления посредством секреции IL-10. Макрофаги M2 сохраняют значительную пластичность и, как считается, способны постоянно изменять свой фенотип в пределах фенотипов M2a–c [10, 11].

Заключение

Таким образом, эффект лечения ДКВ лучевого цистита, резистентного к стандартным противовоспалительным методам воздействия, доказан с помощью клинических, лабораторных и лучевых методов диагностики с высокой точностью.

Проблема управляемой специфической и неспецифической иммунокоррекции только начинает развиваться, а мы стоим у истоков клинической реализации молекулярно-клеточных механизмов тканевой и внутриклеточной репарации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарарова Е.А. Патогенетические аспекты лучевого цистита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с. [Tatarova E.A. Pathogenetic aspects of radiation cystitis. Autor's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2011. 24 p. (In Russ.)].
2. Пасов В.В., Бардычев М.С., Терехов О.В. Новые подходы к лечению поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза. Российский онкологический журнал 2005;(5):16–9. [Pasov V.V., Bardychev M.S., Terekhov O.V. New approaches to treatment of late radiation injury of the bladder in patients with malignant tumors of the lower pelvic organs. Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Oncological Journal 2005;(5):16–9. (In Russ.)].
3. Основы лучевой диагностики и терапии. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Главный редактор серии и тома акад. РАМН С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 972–975. [Basics of radiation diagnostics and therapy. National guidelines on radiation diagnostics and therapy. Chief Editor of the series and volume: acad. of the Russian Academy of Medical Sciences S.K. Ternovoy. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 972–975. (In Russ.)].
4. Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова и др. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2015;60(5):59–73. [Dunaeva E.A., Boyko A.V., Demidova L.V. et al. Conservative methods of prevention and treatment of radiation complications in patients with malignant neoplasms of female genital organs. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety 2015;60(5):59–73. (In Russ.)].
5. Жариков А.А., Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение больных с поздними лучевыми повреждениями органов малого таза с применением малоинвазивной методики под контролем ультразвука. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;1(6):31–5. [Zharikov A.A., Terekhov O.V., Pasov V.V. Ultrasound-guided mini-invasive treatment of patients with late radiation injuries to small pelvic organs. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Ger-

- tsena = Oncology. Journal Named after P.A. Herzen 2013;1(6):31–5. (In Russ.).
6. Терехов О.В, Бардычев М.С, Карякин О.Б., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. Онкоурология 2005;(3):47–51. [Terekhov O.V., Bardychev M.S., Karyakin O.B., Pasov V.V. Treatment of late radiation injuries to the urinary bladder. Onkourologiya = Oncological Urology 2005;(3):47–51. (In Russ.)].
 7. Шоуа А.Б. Иммуноterapia с использованием дендритных клеток в лечении рецидивного инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 23 с. [Shoua A.B. Immunotherapy using dendritic cells in treatment of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Autor's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2009. 23 p. (In Russ.)].
 8. Задерин В.П, Поляничко М.Ф. Терапия поздних осложнений лучевого лечения больных злокачественными новообразованиями. Ростов-на-Дону, 1985. С. 13–19. [Zaderin V.P., Polyanchiko M.F. Therapy of late radiation injury in patients with malignant tumors. Rostov-on-Don, 1985. P. 13–19. (In Russ.)].
 9. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Investig Suppl 1968;97:1–9. PMID: 5707208.
 10. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. Immunity 2016;44(3):450–62. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353.
 11. Ogle M.E., Segar C.E., Sridhar S., Botchwey E.A. Monocytes and macrophages in tissue repair: implications for immunoregenerative biomaterial design. Exp Biol Med (Maywood) 2016;241(10):1084–97. DOI: 10.1177/1535370216650293. PMID: 27229903.

Вклад авторов

О.И. Кит: разработка дизайна исследования;
 А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Д.И. Водолазский, М.А. Гусарева, Н.К. Гуськова: получение данных для анализа;
 Е.В. Вереникина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.I. Kit: developing the research design;
 A.P. Men'shenina, L.Ya. Rozenko: analysis of the obtained data, article writing;
 T.I. Moiseenko, E.M. Frantsyants: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 D.I. Vodolazhskiy, M.A. Gusareva, N.K. Gus'kova: obtaining data for analysis;
 E.V. Verenikina: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.И. Кит/O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>
 А.П. Меньшенина/A.P. Men'shenina: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
 Т.И. Моисеенко/T.I. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>
 Е.М. Франциянц/E.M. Frantsyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
 М.А. Гусарева/M.A. Gusareva: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>
 Н.К. Гуськова/N.K. Gus'kova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
 Е.В. Вереникина/E.V. Verenikina: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>

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.

Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Д.С. Михайленко^{1–3}, С.А. Сергиенко¹, И.Н. Заборский⁴, К.Н. Сафиуллин⁴, С.А. Серебряный¹,
Н.Ю. Сафронова¹, М.В. Немцова^{2, 3}, А.Д. Каприн¹, Б.Я. Алексеев¹

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, стр. 1;

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Рак мочевого пузыря (РМП) в 75 % случаев представлен немышечно-инвазивными формами на стадии Ta, T1, CIS. При немышечно-инвазивном РМП (НМРМП) «золотым стандартом» лечения является трансуретральная резекция мочевого пузыря, однако ее проведение далеко не всегда позволяет избавить пациента от рецидива заболевания. В связи с этим пациентам с низким риском прогрессирования после трансуретральной резекции назначают внутрипузырную химиотерапию, с высоким риском (T1G2/3) – инстилляции вакциной БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена). Остается актуальным вопрос о поиске маркеров для лабораторной диагностики, которые помогли бы заблаговременно определить чувствительность или резистентность к планируемому виду адъювантной терапии НМРМП. В настоящей работе рассмотрены опубликованные преимущественно в последние 5–7 лет данные о генетических предикторах ответа на адъювантную химиотерапию и, в большей мере, иммунотерапию вакциной БЦЖ. Систематизированы подтвержденные в метаанализах сочетания аллелей в генах иммунного ответа, детоксикации ксенобиотиков и других локусах, которые ассоциированы с ответом на адъювантную терапию НМРМП. Отдельно рассмотрены экспрессионные профили на уровнях матричных РНК, микро-РНК и белков, панели метилированных локусов, ассоциированные с эффективностью химио- и иммунотерапии НМРМП. Показано, что определение соматических мутаций в первичной опухоли и общей мутационной нагрузки с помощью технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS) также позволило выявить ряд потенциальных прогностических маркеров. Возможно, после стандартизации анализа мутационной нагрузки он будет шире использоваться как высокоинформативный предиктор иммунотерапии РМП: БЦЖ-терапии НМРМП и схем лечения РМП с назначением таргетных ингибиторов иммунных контрольных точек. Обзор ориентирован на онкологов, генетиков, молекулярных биологов, урологов, патоморфологов и других специалистов, работающих в области молекулярной генетики онкоурологических заболеваний.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, микросателлитная нестабильность, генетический полиморфизм, мутационная нагрузка, БЦЖ-терапия, соматическая мутация, иммунотерапия, экспрессия генов

Для цитирования: Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(4):124–38.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138

The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer

D.S. Mikhaylenko^{1–3}, S.A. Sergienko¹, I.N. Zaborsky⁴, K.N. Safiullin⁴, S.A. Serebryany¹,
N.Yu. Safronova¹, M.V. Nemtsova^{2, 3}, A.D. Kaprin¹, B.Ya. Alekseev¹

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

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

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia

Bladder cancer (BC) is represented by non-muscle-invasive forms at the stage Ta, T1, CIS (NMIBC) in 75 % of cases. The gold standard of treatment of NMIBC patients is transurethral resection, but its implementation does not always allow the patient to be relieved of the recurrence

of the disease. In this regard, patients with a low risk of progression after transurethral resection are administered by intravesical chemotherapy, with high risk (TIG2/3) – using instillation with BCG (Bacillus Calmette–Guerin) vaccine. Searching of NMBC markers for laboratory diagnostics, which would help to determine sensitivity or resistance to the planned type of adjuvant therapy remains an actual problem. The data published mainly in the last 5–7 years about genetic predictors of the response to adjuvant chemotherapy and, to a greater extent, immunotherapy with BCG vaccine, are reviewed in this work. Allele combinations in the genes involved in immune response, xenobiotic biotransformation and other loci that are associated with the response to the adjuvant NMBC therapy in meta-analyses are systematized. Also, expression profiles of mRNA, microRNA and proteins, as well as panels of methylated loci associated with the effectiveness of chemotherapy and immunotherapy of NMBC are considered. It was demonstrated that the somatic mutations sequencing in the primary tumor and the total mutational load using high-throughput sequencing technologies (NGS) identified a number of potential prognostic markers. Perhaps, the mutational load will be more widely used as a highly informative predictor of immunotherapeutic effect in BC: BCG therapy of NMBC and BC targeted therapy using the inhibitors of immune control points, after the standardization of the analysis. This review is intended to oncologists, geneticists, molecular biologists, urologists, pathologists and other specialists working in the field of molecular genetics in oncological urology.

Key words: bladder cancer, microsatellite instability, genetic polymorphism, mutational load, BCG therapy, somatic mutation, immunotherapy, gene expression

For citation: Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N. et al. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):124–38.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) по распространенности занимает 13-е место среди всех онкологических заболеваний и 9-е место среди онкологических заболеваний у мужчин в России, представляя собой актуальную проблему в современной онкоурологии [1]. По количеству смертельных исходов от онкологических заболеваний РМП находится на 17-м месте в мире [2]. В 75 % случаев выявляют немышечно-инвазивный РМП (НМРМП) на стадии Ta, T1, CIS по TNM-классификации, в оставшихся 25 % случаев – мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также распространенные формы заболевания с метастазами [3].

В настоящее время доказано существование нескольких экзогенных факторов риска возникновения РМП. Наиболее значимым является курение [4]. Также к факторам риска относят работу на производстве лакокрасочных материалов и топлива, связанную с постоянным воздействием канцерогенов. Отягощенный онкологический анамнез рассматривается как фактор риска, связанный с наследственностью. В редких случаях РМП может быть частью наследственного онкологического синдрома, однако у большинства пациентов его можно рассматривать, как и другие онкологические заболевания, в качестве мультифакториальной патологии, развивающейся при наследственной предрасположенности и воздействии иницирующих факторов внешней среды [5, 6]. Классификация РМП на НМРМП и МИРМП важна, прежде всего, для выбора тактики лечения.

Адьювантная внутрипузырная терапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

При НМРМП «золотым стандартом» лечения является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого

пузыря, которая позволяет выполнить полную эрадикацию опухолевых клеток. Однако проведение ТУР не всегда позволяет избавить пациента от рецидива заболевания. В связи с этим разрабатывают различные схемы послеоперационного лечения больных РМП. В частности, применяют однократное адьювантное внутрипузырное введение химиопрепарата (митомидин С, доксорубицин, эпирубицин, пирарубицин). Доказана эффективность этого вида адьювантной терапии, который снижает 5-летнюю частоту развития рецидивов, в среднем, с 59 до 45 % [7, 8]. Однократного внутрипузырного введения химиопрепарата достаточно для пациентов низкой группы риска развития рецидива. При промежуточном и высоком риске возможно назначение регулярной внутрипузырной химиотерапии, которая снижает риск возникновения рецидива в течение одного года после ТУР на 13–14 % [9, 10].

В 1976 г. А. Morales и соавт. впервые предложили проводить лечение НМРМП с помощью внутрипузырной инстилляции ослабленной живой *Mycobacterium bovis* (БЦЖ-вакциной, или BCG – Bacillus Calmette–Guerin). В последующие годы данный метод показал высокую эффективность [11, 12]. В отличие от внутрипузырной химиотерапии, адьювантная терапия живой вакциной БЦЖ достоверно снижает не только риск развития рецидива, но и риск прогрессирования. Однако проведение БЦЖ-терапии сопряжено с более выраженными и частыми побочными явлениями, в связи с чем этот метод лечения показан пациентам высокой группы риска рецидивирования и прогрессирования, так как не имеет преимуществ в безрецидивной выживаемости по сравнению с внутрипузырной химиотерапией у пациентов низкой группы риска [13, 14]. У больных промежуточного и высокого риска БЦЖ-терапия позволяет снизить риск возникновения

рецидива заболевания на 44 % по сравнению с ТУР без адъювантной лекарственной терапии. Оптимальным режимом внутривезикулярного введения вакцины БЦЖ являются 6 еженедельных инстилляций в дозе 120 мг с последующим переходом на поддерживающую терапию: при промежуточном риске рецидива – 3 еженедельных введения препарата на 3, 6 и 12-м месяцах; при высоком риске рецидива – 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах [15–17].

Механизм противоопухолевого действия вакцины БЦЖ заключается в том, что БЦЖ-вакцина воздействует на стенку мочевого пузыря и вызывает местный иммунный ответ. Это приводит к усилению функций $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов и дендритных клеток в подслизистом слое, что, в свою очередь, опосредованно усиливает локальный противоопухолевый иммунитет [18]. Наиболее полно эксперименты, направленные на выяснение механизма действия вакцины БЦЖ при НМРМП, описаны в обзоре С. Pettenati и М.А. Ingersoll [19].

В ближайшие 4–6 ч после инстилляций вакцины БЦЖ в индукционном цикле отмечается массивная пиурия, содержащая нейтрофилы и мононуклеарные клетки. БЦЖ стимулирует экспрессию различных цитокинов (интерлейкины IL-1, -2, -4, -6, -8, -10 и -12, фактор некроза опухоли альфа (TNFA),

интерферон γ (IFN γ)). У больных с повышенной концентрацией IL-1, -2 и -8 в моче при применении вакцины БЦЖ наблюдается более выраженный противоопухолевый эффект. Вакцина БЦЖ вызывает активацию иммунокомпетентных клеток стенки мочевого пузыря с последующей генерацией популяции активированных клеток киллеров (ВАК-клетки), которые разрушают опухолевые клетки РМП [20, 21]. С учетом описанных изменений в стенке мочевого пузыря, активации иммунокомпетентных клеток и экспрессии цитокинов БЦЖ-терапию относят к разновидностям иммунотерапии при лечении онкологических заболеваний (см. рисунок) [19, 21, 22]. По данным метаанализа, опубликованного в 2018 г., БЦЖ-терапия является наиболее эффективным видом адъювантной внутривезикулярной терапии у пациентов с НМРМП [23, 24].

При этом остается открытым вопрос о возможных прогностических маркерах ответа на БЦЖ-терапию и внутривезикулярную химиотерапию, которые могут быть определены в ходе лабораторной диагностики. Также является существенным вопрос о генетических предикторах ответа на адъювантную терапию, которая может быть обусловлена как различными профилями молекулярно-генетических нарушений в опухолевых клетках, так и особенностями генома пациента.

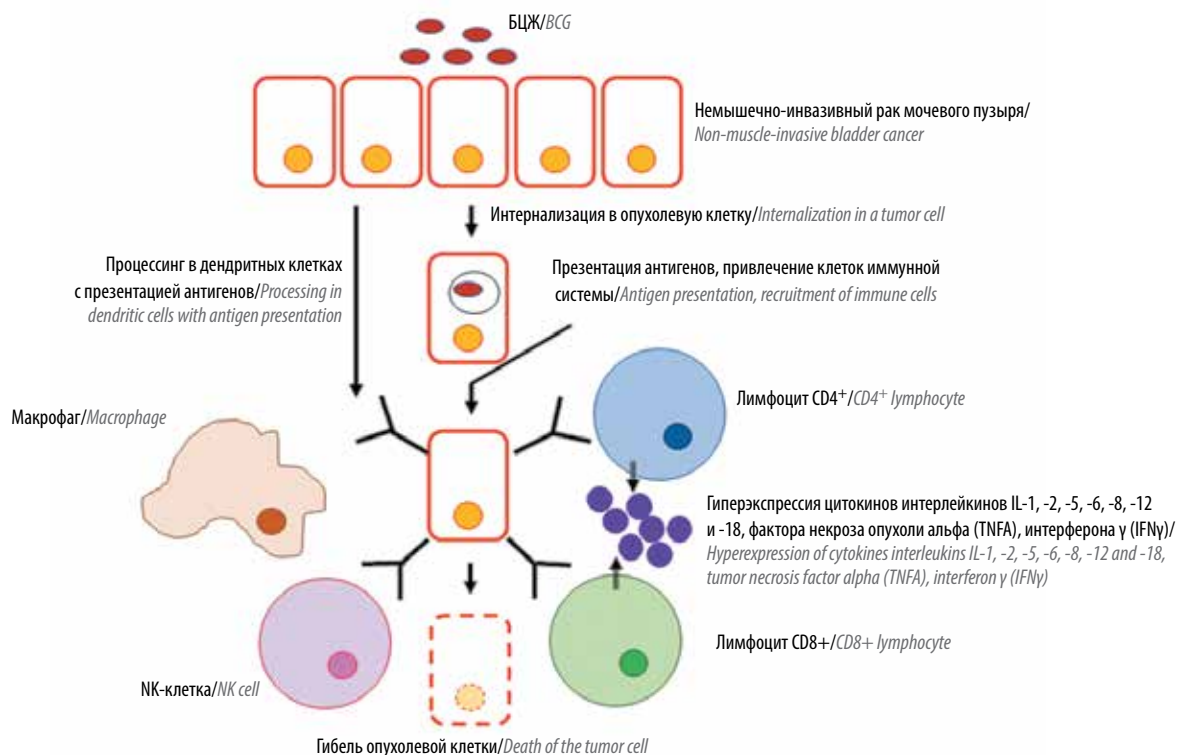


Схема действия БЦЖ-терапии (BCG – Bacillus Calmette–Guérin) при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря
Mechanism of action of BCG (Bacillus Calmette–Guérin) treatment for non-muscle-invasive bladder cancer

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с прогнозом немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря после адъювантной терапии

Индивидуальная реакция на химиотерапию отчасти зависит от совокупности многих низкопенетрантных аллелей в генах, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, либо задействованных в патогенетической цепочке, на которую направлено действие препарата. При адъювантной химиотерапии РМП такие исследования в последние 5–7 лет крайне немногочисленны и касаются, в основном, азиатских популяций. Так, X. Deng и соавт. опубликовали работу, посвященную оценке влияния полиморфизма генов системы репарации ДНК на риск прогрессирования и рецидивирования у 244 больных РМП, получавших внутривенную химиотерапию препаратами эпирубицина и митомицин С. Показана ассоциация генотипов CC полиморфизма rs2854509 и TT полиморфизма rs3213255 в гене *XRCC1* с меньшей выживаемостью, тогда как гаплотип А-С/С-Т, напротив, был ассоциирован с лучшими показателями безрецидивной выживаемости при применении эпирубина. Ген *XRCC1* кодирует фактор, участвующий в эксцизионной репарации небольших участков ДНК или одноцепочечных разрывов. Предполагают, что неблагоприятные генотипы соответствуют более активным формам *XRCC1*, которые восстанавливают повреждения ДНК, индуцированные эпирубицином, и тем самым способствуют выживанию опухолевых клеток [25]. В другой работе этого же автора показана ассоциация генотипа AA полиморфизма rs1695 в гене *GSTP1* и генотипа CC полиморфизма rs4925 в гене *GSTO1* с низким риском развития рецидива после применения эпирубина. Эти гены кодируют ферменты из семейства глутатион-трансфераз, которые также участвуют в детоксикации ксенобиотиков [26]. Однако указанные результаты были получены при изучении полиморфизмов на китайских этнических группах и пока не подтверждены в исследованиях других популяций.

Исследования генетических полиморфизмов в связи с БЦЖ-терапией гораздо более многочисленны. С учетом иммунотерапевтического действия вакцины БЦЖ большинство из них сфокусированы на генах иммунного ответа. В первую очередь, гены-кандидаты выбирали из семейств провоспалительных цитокинов и их рецепторов, гиперэкспрессирующихся при воспалении или воздействии вакцины БЦЖ в стенке мочевого пузыря: IL-1 и его рецептора IL-1R, TNFA, IL-4, -6, -10, IFN γ (табл. 1) [27].

Одними из первых были изучены полиморфизмы D543N и (GT) n в гене *NRAMP1* (natural resistance-associated macrophage protein 1), также известном как *SLC11A1*, который кодирует фактор чувствительности макрофагов к внутриклеточному размножению микобактерий, ассоциированный с чувствительностью

Таблица 1. Полиморфизмы, ассоциированные с ответом на БЦЖ-терапию (BCG – *Bacillus Calmette–Guerin*)

Table 1. Polymorphisms associated with the response to BCG (*Bacillus Calmette–Guerin*) treatment

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Ассоциация Association	Ссылка Reference
<i>ATG2B</i>	rs3759601	Аллель С – рецидив Allele C – recurrence	[28]
<i>CD44</i>	rs4755391	Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[29]
<i>ERCC2</i>	rs1799793	Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[30]
<i>FASL</i>	rs763110	Генотип СС – рецидив CC genotype – recurrence	[31]
<i>GSS</i>	rs7265992	Генотип АА – рецидив AA genotype – recurrence	[32]
<i>GSTT1</i>	wt-null	wt/wt – чувствительность к БЦЖ wt/wt – sensitivity to BCG	[33]
<i>ICAM1</i>	rs5498	Генотип GG – рецидив GG genotype – recurrence	[34]
<i>IFNG</i>	rs2430561	Генотип АА – рецидив AA genotype – recurrence	[35]
<i>IL1R1</i>	rs3732131 rs951193	Генотип GG – рецидив GG genotype – recurrence Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[29]
<i>IL2RB</i>	rs228934	Генотип АА – рецидив AA genotype – recurrence	[29]
<i>IL6</i>	rs1800795	Генотип СС – чувствительность к БЦЖ CC genotype – sensitivity to BCG	[35]
<i>IL8</i>	rs4073	Генотип АА – чувствительность к БЦЖ AA genotype – sensitivity to BCG	[35]
<i>IL17A</i>	rs2275913	Генотип АА – рецидив AA genotype – recurrence	[34]
<i>IL2RA</i>	rs2104286	Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[34, 35]
<i>IL17RA</i>	rs4819554	Генотип АА – рецидив AA genotype – recurrence	[35]
<i>IL18</i>	rs187238	Генотип GG – чувствительность к БЦЖ GG genotype – sensitivity to BCG	[30]
<i>NEIL2</i>	rs804256 rs804276	Генотип СС – рецидив CC genotype – recurrence Генотип GG – рецидив GG genotype – recurrence	[34]

Окончание табл. 1
End of table 1

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Ассоциация Association	Ссылка Reference
<i>NFKB</i>	-94ATTG/-	Генотип del/del – рецидив del/del genotype – recurrence	[35]
<i>NOS2</i>	(CCTTT)n	n < 13 – чувствительность к БЦЖ n < 13 – sensitivity to BCG	[36]
<i>NOS3</i>	rs2070744 rs1799983	Генотип ТТ – чувствительность к БЦЖ TT genotype – sensitivity to BCG Генотип GG – чувствительность к БЦЖ GG genotype – sensitivity to BCG	[36]
<i>SLC11A1</i>	rs17235409	Генотип GG – рецидив GG genotype – recurrence	[37, 38]
<i>TLR2</i>	rs5743700	Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[29]
<i>TNFA</i>	rs1799964	Генотип CC – чувствительность к БЦЖ, но не во всех исследованных выборках CC genotype – sensitivity to BCG but only in some samples	[34, 35]
<i>TRAILR1</i>	rs79037040	Генотип ТТ – рецидив TT genotype – recurrence	[35]
<i>TRAIR1</i>	rs13278062	Генотип ТТ – чувствительность к БЦЖ TT genotype – sensitivity to BCG	[34]

к туберкулезной инфекции и вакцине БЦЖ. Обнаружены неблагоприятный генотип G/G и аллель 3* полиморфизмов D543N и (GT)n, соответственно, ассоциированные со снижением безрецидивного периода и выживаемости у пациентов с РМП после проведения БЦЖ-терапии [37, 38]. В другом исследовании были изучены функционально значимые полиморфизмы в промоторе генов *FAS* и *FASL*. Взаимодействие лиганда *FASL* с его рецептором *FAS* играет ключевую роль в апоптозе Т-клеток после выполнения ими своей функции в иммунном ответе. Показано, что РМП может продуцировать *FASL*, который атакует инфильтрирующие опухоль лимфоциты и ослабляет иммунный ответ. Это может иметь значение в снижении местного противоопухолевого ответа при иммунотерапии БЦЖ. В исследовании португальских пациентов

обнаружена ассоциация генотипа CC полиморфизма 844T/C в промоторе *FASL* с гиперэкспрессией этого гена и уменьшением безрецидивного периода после ТУР и БЦЖ-терапии [31]. В различных популяциях показана ассоциация генотипа GG полиморфизма rs187238 в гене *IL18* с эффективностью БЦЖ-терапии [30].

По данным метаанализа, включающего 113 оригинальных работ, показана ассоциация с эффективностью БЦЖ-терапии гомозиготных генотипов полиморфизмов в генах *IL6*, *IL8*, *IL2RA*, *IL17RA*, *TRAILR1*, *TNFA*, *NFKB*, *IFNG*, *TGFB* (см. табл. 1) [35]. На основании результатов других исследований этот список может быть дополнен генами *IL17A*, *IL18R1*, *ICAM1* в популяциях южной Европы [34]. Заслуживает внимания также исследование 372 SNP (single nucleotide polymorphism) в 27 генах иммунного ответа у 349 пациентов с РМП, результаты которого были валидированы затем на независимой выборке из 322 пациентов. Выявлены 15 SNP, ассоциированные с прогрессированием РМП после БЦЖ-терапии. Из них при сопоставлении с данными других работ при метаанализе наиболее выраженную ассоциацию с рецидивом РМП показали 5 полиморфизмов в генах *IL1R1*, *IL2RB*, *TLR2*, *CD44* [29].

Инстиляция вакцины БЦЖ вызывает, в том числе, местный оксидативный стресс, который может модулировать противоопухолевый иммунный ответ. В одной из работ были исследованы 276 однонуклеотидных замен в 38 генах, задействованных в ответе на оксидативный стресс, на выборке из 421 пациента с НМРМП. Идентифицированы 4 SNP в гене *NEIL2*, ассоциированные с ответом на БЦЖ-терапию [39]. В цитотоксический эффект, возникающий при местном иммунном ответе на вакцину БЦЖ, вовлечен оксид азота (NO). Показано, что аллели длиной менее 13 CCTTT-пентануклеотидов в промоторном полиморфизме гена *NOS2* и генотипы TT и GG полиморфизмов rs2070744 и rs1799983 в гене *NOS3* ассоциированы с лучшей выживаемостью после БЦЖ-терапии НМРМП (см. табл. 1). Эти гены кодируют ферменты NO-синтазы, которые производят NO при конверсии аминокислоты аргинина в цитруллин [36].

Среди генов, непосредственно не относящихся к обеспечению функционирования иммунной системы, можно отметить ассоциацию эффективности БЦЖ-терапии с гомозиготами по нормальным аллелям гена *GSTT1*, относящегося к семейству глутатион-трансфераз, и полиморфизма в гене глутатион-пероксидазы *GPX1* (в отношении этого гена имеются противоречивые результаты), участвующих в детоксикации ксенобиотиков [33, 37, 38]. В более позднем исследовании выявлен неблагоприятный генотип AA полиморфизма rs7265992 в гене глутатион-синтазы (*GSS*), ассоциированный с рецидивом после

БЦЖ-терапии [32]. В метаанализе с рецидивом после БЦЖ-терапии также был ассоциирован генотип ТТ полиморфизма rs1799793 в гене *ERCC2*, участвующего в эксцизионной репарации [30]. Результаты исследования эпигенетического репрограммирования моноцитов в ответ на инстилляцию вакцины БЦЖ показали, что с рецидивом ассоциирован аллель С полиморфизма rs3759601 в гене *ATG2B*, участвующего в аутофагии [28]. Обобщенные сведения о генетических полиморфизмах, показавших ассоциацию с эффективностью БЦЖ-терапии, представлены в табл. 1.

Необходимо отметить, что очевидное преимущество SNP в виде легкости и дешевизны их генотипирования на современном уровне развития молекулярно-генетических технологий нивелируется, с одной стороны, возможной популяционной специфичностью выявленных ассоциаций, с другой — низкой пенетрантностью SNP и, как следствие, невысокой клинической значимостью. В связи с этим в последние годы исследователи чаще рассматривают другие типы биомаркеров.

Особенности метилирования генов у пациентов с разной эффективностью БЦЖ-терапии

Метилирование ДНК является одним из способов регуляции экспрессии генов. У человека метильная группа присоединяется к пиримидиновому кольцу цитозина в составе динуклеотида CG. Скопления CG-динуклеотидов в 5'-регуляторных областях генов образуют CpG-островки. Метилирование такого CpG-островка приводит к формированию компактной структуры хроматина и подавлению экспрессии гена, представляя собой эпигенетический уровень регуляции генной активности. В процессе канцерогенеза общий уровень метилирования генома снижается, что приводит к увеличению его нестабильности. В то же время локально гиперметируются CpG-островки в генах-супрессорах, что способствует их сайленсингу и стимулированию деления опухолевых клеток. Аберрантное метилирование происходит на разных стадиях канцерогенеза, в том числе, на начальных этапах развития опухоли. При НМРМП описано гиперметилование десятков генов-супрессоров, которое ассоциировано с прогрессией опухоли, а также может быть выявлено в осадке мочи или плазме крови в контексте разработки маркеров для неинвазивной диагностики заболевания. Вместе с тем, исследования метилирования как потенциального прогностического маркера эффективности БЦЖ-терапии крайне немногочисленны [40].

В работе М. Agundez и соавт. в материале опухоли исследованы 25 генов-супрессоров методом метилспецифической мультиплексной реакции амплификации лигированных зондов (MLPA) в группе промежуточного прогноза РМП (T1G3). Дифференциальное

метилирование было показано для генов *PAX6*, *MSH6*, *RBI*, *THBS1*, *PYCARD*, *TP73*, *ESR1*, *GATA5*. Статус метилирования этих генов позволял разделять пациентов после БЦЖ-терапии на группы низкого и высокого риска развития рецидива [41]. В работе других авторов аналогичным методом изучено метилирование панели генов-супрессоров у 82 пациентов с НМРМП высокой группы риска, получавших БЦЖ-терапию. Вероятность прогрессирования или рецидива была выше у пациентов с отсутствием метилирования генов *CDKN2B* ($p = 0,00312$) и *MUS81* ($p = 0,0191$) [42]. Также опубликованы работы, в которых показана ассоциация рецидива РМП с метилированием генов миодипина и *PMF1* [37]. Проблема анализа метилированных локусов в качестве лабораторных маркеров заключается в их низкой воспроизводимости. Частота метилирования во многом зависит от выбора анализируемого участка CpG-островка и дизайна праймеров (зондов), особенностей реакции амплификации (MLPA, метилспецифической полимеразной цепной реакции — МС ПЦР). Патогенетически изменения уровня метилирования генов в ткани мочевого пузыря лишь опосредованно связаны с действием вакцины БЦЖ. Более приближенным к механизму воздействия БЦЖ-терапии является оценка изменения экспрессии генов как на уровне матричной РНК, так и на уровне конечных белковых продуктов.

Экспрессионные генетические профили при проведении адъювантной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Первые белковые маркеры, ассоциированные с ответом на БЦЖ-терапию, были определены иммуноферментными методами в моче пациентов с НМРМП. Большинство из них представлены цитокинами, которые гиперэкспрессируются при индуцированном вакциной БЦЖ воспалении в стенке мочевого пузыря (IL-2, -6, -8, -10, -12; TRAIL, IFN γ и др.). Показано, что из широкой палитры анализируемых цитокинов только концентрация IL-2 достоверно ассоциирована с продолжительностью безрецидивного периода после БЦЖ-терапии в ряде независимых исследований [43].

G. Poli и соавт. опубликовали работу, посвященную оценке уровня экспрессии генов *NLRP3*, *NLRP4*, *NLRP9* и *NAIP* методом ПЦР в реальном времени в зависимости от проведения внутривезикулярной БЦЖ-терапии пациентам с НМРМП высокой группы риска прогрессирования. Семейство NOD-подобных рецепторов (*NLRP3*, *NLRP4*, *NLRP9*, *NAIP*) в организме человека вовлечено в воспалительный ответ и образование инфламмосом при контакте с бактериальным агентом, опосредованно стимулируя местный иммунитет. В исследование были включены 20 пациентов с Ta-T1 низкодифференцированным РМП, ранее не получавших БЦЖ-терапию. У больных брали

осадок мочи до операции, после нее и после каждой внутрипузырной инстиляции БЦЖ (индукционный курс — 6 введений). Медиана наблюдения составила 14 мес. Экспрессия генов *NLRP4* и *NLRP9* после операции значительно увеличилась, в то время как *NLRP3* и *NAIP* осталась без значимых изменений. Также экспрессия генов *NLRP4* и *NLRP9* до проведения БЦЖ-терапии была выше у пациентов с последующим рецидивом [44]. Другие авторы продемонстрировали, что в стенке мочевого пузыря после внутрипузырной инстиляции БЦЖ возрастает экспрессия генов цитокинов *TNFA* и *TOLLIP* [45].

Оценка экспрессии на уровне белка с помощью иммуногистохимического метода также позволила выявить некоторые прогностические маркеры. В частности, результаты исследования экспрессии белков теплового шока у 54 пациентов в группе T1G2/3 показали, что положительная окраска более 65 % клеток на HSP60 и <5 % на HSP70 ассоциирована с прогрессированием заболевания после БЦЖ-терапии [46]. С чувствительностью к БЦЖ-терапии ассоциирована гиперэкспрессия транскрипционного фактора E2F4 [35]. По данным метаанализа, включившего 11 оригинальных работ, гиперэкспрессия антигена ki-67 ассоциирована с временем до прогрессирования, но не с безрецидивной выживаемостью пациентов с НМРМП после БЦЖ-терапии [47].

Экспрессионные маркеры резистентности к химиотерапии менее изучены. В качестве примера модельных экспериментов можно привести работу на клеточной линии РМП М-RT4, в которой показана ассоциация гиперэкспрессии хемокина CXCL5 с резистентностью опухоли к митомицину С. Ее механизмы связаны с эпителиально-мезенхимальной трансформацией и активацией сигнального пути NFκB [48]. В образцах ткани РМП и клеточной культуре было изучено влияние микро-РНК на прогноз заболевания. Показано, что гиперэкспрессия miR-31 ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. Экспрессия miR-31 коррелировала с эффективностью внутрипузырной химиотерапии препаратом митомицин С. Эксперименты *in vitro* и на ксенографтных моделях позволили сделать вывод о том, что подавление роста опухолевых клеток miR-31 реализует через одну из основных своих мишеней — ген трансмембранного интегринового рецептора *ITGA5*, участвующий в регуляции пролиферации клеток мочевого пузыря при их взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса [49]. В целом экспрессионные профили пока не нашли широкого применения как предиктивные тесты при химио- и иммунотерапии НМРМП в силу их невысокой воспроизводимости и высокой себестоимости относительно других потенциальных молекулярно-генетических маркеров [50]. Отдельного внимания заслуживают изменения экспрессии генов

системы репарации, которые могут отражать степень нестабильности опухолевого генома.

Экспрессия генов системы репарации ДНК и микросателлитная нестабильность в контексте эффективности БЦЖ-терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В начале 2018 г. опубликовано исследование 67 пациентов, в котором оценивалась роль изменения экспрессии ключевых участников системы репарации MLH1, MSH2 и эпидермального фактора роста 2 (ERBB2, или HER-2) в прогнозировании течения низкодифференцированного РМП (T1) с помощью иммуногистохимического метода. Пациентов в дальнейшем разделили на 5 групп: 0 — нет повышения экспрессии; I — гиперэкспрессия одного из белков; II — гиперэкспрессия HER-2 или обоих белков репарации; III — экспрессия HER-2 и одного из белков репарации; IV — экспрессия HER-2 и обоих белков репарации. Безрецидивная выживаемость составила 100, 36, 32, 27 и 0 %, а выживаемость без прогрессирования — 100, 80, 73, 70 и 44 % в порядке увеличения номера группы соответственно. Кроме того, гиперэкспрессия HER-2 являлась предиктором выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости у всей когорты пациентов, в то время как экспрессия MLH1 — предиктором выживаемости без прогрессирования только в группе пациентов, получавших БЦЖ-терапию. Таким образом, был сделан вывод о том, что уровень экспрессии MLH1, MSH2 и HER-2 находится в обратной корреляции с выживаемостью без прогрессирования и рецидивом НМРМП [51].

РМП занимает 3-е место по частоте мутаций генов репарации среди других злокачественных опухолей. Однако эти мутации распределяются неравномерно в зависимости от типа повреждения, подтипа РМП, локализации в тех или иных генах. Подавляющее большинство мутаций происходят в первичном МИРМП или в прогрессирующем и метастазирующем РМП, а не в НМРМП. Наиболее часто точечные мутации локализованы в генах *RB1* (13 %), *ERCC2* (12 %), *ATM* (12 %), *BRCA2* (8 %), *FANCD2* (6 %), *BRCA1* (3 %), *MLH1* (3 %). Если рассматривать протяженные делеции и амплификации, то в числе часто мутируемых окажутся *RB1* (9,0 %), *FANCD2* (9,0 %), *BRCA2* (5,0 %), *PMS2* (4,0 %), *MLH1* (2,9 %), *ERCC2* (2,5 %), *PALB2* (2,5 %), *CHEK2* (2,5 %). Из приведенных списков видно, что при МИРМП чаще мутируют гены, отвечающие за репарацию одно- и двуцепочечных разрывов ДНК и эксцизионную репарацию. Не удивительно, что опухоли с соматическими мутациями этих генов более чувствительны к цисплатину, который вносит множественные повреждения в нуклеиновые кислоты и образует ДНК-аддукты. Однако для адьювантной терапии НМРМП эти данные имеют мало

практического значения. Изменение экспрессии генов репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*) может отражаться в эффективности репарирования ошибок репликации простых tandemных повторов (short tandem repeat (STR)). Это может быть обнаружено с помощью теста на микросателлитную нестабильность (microsatellite instability (MSI)). Однако в настоящее время частоту MSI в РМП оценивают на довольно низком уровне (<1 %), при общем довольно высоком уровне мутационной нагрузки более 8 мутаций на 1 м.п.н. [52, 53]. Таким образом, для оценки мутаций как прогностических критериев адьювантной терапии НМРМП вряд ли возможно просто генотипировать несколько точек в геномной ДНК, целесообразно исследовать полноэкзомный профиль или хотя бы секвенировать обоснованно составленную генную панель.

Мутационная нагрузка и ее прогностическая роль при иммунотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

При РМП в геноме опухолевых клеток происходят мутации практически всех известных типов. Довольно большое количество исследований опубликовано на тему хромосомных aberrаций при НМРМП. Однако лишь немногие из них затрагивают аспект их влияния на эффективность БЦЖ-терапии. В одной из работ показано, что делеция района 9p21 является неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциированным с резистентностью опухоли к БЦЖ-терапии [35]. Опубликована работа, в которой авторы провели флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) на клетках из осадка мочи у 114 пациентов с НМРМП промежуточного и высокого риска прогрессирования во время проведения БЦЖ-терапии. Для этого они использовали тест-систему UroVysion, которая анализирует изменения численности хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21. Показано, что положительный результат FISH на 3-м месяце инстилляции вакцины БЦЖ ассоциирован с рецидивом НМРМП. Вместе с тем, выбранный метод имеет ряд ограничений в интерпретации при пограничном уровне хромосомных aberrаций, малом количестве атипичных клеток в осадке мочи и некоторых других ситуациях [54].

Большинство генетических нарушений при РМП представляют собой точечные мутации. Развитие технологий секвенирования следующего поколения (next generation sequencing (NGS)) привело к настоящей революции в молекулярной онкологии, позволило проводить глубокое профилирование соматических мутаций. Такие работы проведены и в отношении РМП. Главный итог этих исследований — НМРМП и МИРМП развиваются по двум разным механизмам. НМРМП развивается, преимущественно, через гиперплазию, для него характерны точечные мутации в онкогенах

FGFR3, *PIK3CA*, *ERBB2*, генах RAS-киназ, но практически не встречаются мутации *TP53*. Для МИРМП на начальных этапах свойственны мутации в генах ремоделирования хроматина и сегрегации хроматид (*ARID1A*, *UTX*, *KDM6A*, *EP300*, *ESPL1* и др.), что приводит к множественным одномоментным хромосомным перестройкам — хромотрипсису — и дальнейшему нарастанию геномной нестабильности, при этом отмечают высокую частоту мутаций *TP53* и *RBI* [55, 56]. На основании морфологических и иммуногистохимических характеристик, мутаций и профилей экспрессии генов выделяют подгруппы РМП, имеющие прогностическое значение: базальный, люминальный, p53-подобный и др., а также молекулярные профили TCGA (The Cancer Genome Atlas) — 4 подтипа РМП. Эта база данных международного онкологического консорциума содержит сведения о точечных мутациях, изменениях экспрессии структурных генов и регуляторных РНК, aberrантном метилировании генов в разных типах опухолей человека [55, 57].

Анализ соматических мутаций с использованием NGS позволил идентифицировать мутационные профили, которые ассоциированы с прогнозом НМРМП и вносят свой вклад в развитие заболевания независимо от адьювантной терапии, что необходимо учитывать при разработке прогностических классификаторов. В частности, опубликована работа, в которой исследовали 23 пациента из высокой группы риска T1G2/3, у 15 из них не было прогрессирования заболевания — группа ремиссии (медиана наблюдения 53 мес), у 8 выявлено прогрессирование — группа прогрессирования (pT2+ или N+). Медиана наблюдения до прогрессирования составила 9 мес. Дополнительно в исследование включена группа из 11 больных метастатическим РМП — метастатическая группа. Секвенирование показало, что наиболее часто в этой выборке РМП мутировали гены *TERT*, *TP53*, *RBI*, *PIK3CA*, *PTEN*, *KMT2D*, *ARID1A*. Достоверно различалась частота делеций *CDKN2A/B*: 6 % в группе ремиссии против 37 % в группе прогрессирования. С помощью NGS определена мутационная нагрузка в ДНК опухолевой ткани: в группе ремиссии — 15 мутаций/м.п.н.; в группе прогрессирования до БЦЖ-терапии и после нее — 12,8 и 10,1 мутаций/м.п.н. соответственно; в метастатической группе — 5,1 мутаций/м.п.н. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что чем выше уровень мутационной нагрузки в опухолевой ткани, тем выше эффективность от внутривезикулярной иммунотерапии [58].

В аналогичной работе секвенировали ДНК из 105 опухолей, полученных от пациентов с НМРМП. Наиболее часто мутации выявляли в генах *TERT*, *FGFR3*, *ERBB2*, генах репарации (суммарно до 30 % случаев). Показано, что мутации генов репарации

ассоциированы с возрастанием мутационной нагрузки. Интересно, что авторы выделили подгруппу пациентов, получавших БЦЖ-терапию. С рецидивом в этой подгруппе были ассоциированы мутации гена ремоделирования хроматина *ARID1A*, который часто мутирует в первичном МРМП [59]. В обзоре в том же 2017 г. определен перечень из 12 генов, мутации в которых ассоциированы с прогнозом НМРМП, и подтверждено прогностическое значение мутаций *ARID1A* и генов репарации в опухолях пациентов, получавших БЦЖ-терапию [60].

Особый интерес в контексте неинвазивной диагностики вызывает возможность проводить NGS мутаций с прогностическим значением во время или после БЦЖ-терапии по ДНК из осадка мочи. S.N. Scott и соавт. секвенировали панель из 341 гена, вовлеченного в канцерогенез, с чувствительностью до 2 % мутантных аллелей в ДНК из осадка мочи, полученной от 41 пациента с НМРМП высокой группы риска. В группу прогрессирования были отнесены 29 пациентов, в группу ремиссии — 12 (безрецидивная выживаемость 24 мес). Все пациенты получали внутривезикулярную БЦЖ-иммунотерапию. Мутации генов *RMB10* и *EPHA3* чаще встречались в группе ремиссии. Напротив, мутации генов *ARID1A*, *EP300*, *CDKN1A* чаще встречались в группе прогрессирования. Другими словами, определение мутаций с прогностическим значением в отношении БЦЖ-терапии методами NGS возможно и на материале осадка мочи [61]. Приведенные примеры относятся к исследованиям иммунотерапии НМРМП вакциной БЦЖ при локализованных формах заболевания. В последние годы к иммунотерапии РМП относят также быстро развивающуюся таргетную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Таргетная иммунотерапия рака мочевого пузыря: мишени и возможные генетические предикторы ответа

Таргетная терапия препаратами иммунных контрольных точек применяется, как правило, при местнораспространенных и метастатических формах РМП, а не при НМРМП, и, казалось бы, прямо не относится к теме обзора. Однако накапливаются данные о том, что ассоциированные с эффективностью БЦЖ-иммунотерапии генетические изменения могут иметь предиктивное значение и при таргетной иммунотерапии (табл. 2).

При РМП используют ингибиторы рецептора программируемой клинической смерти 1 (PD-1) — пембролизумаб, его лиганда 1-го типа (PD-L1) — атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и др., а также блокаторы антигена цитотоксических лимфоцитов 4 (CTLA4), например, ипилимумаб. Результаты клинических испытаний показали преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией 2-й линии

при резистентном уротелиальном раке, препараты атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб также рекомендованы для лечения цисплатин-рефрактерных опухолей [62, 63].

Механизм действия этих препаратов заключается в блокировании на уровне рецепторов или лигандов сигнальных путей в Т-лимфоцитах, которые снижают их цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток. Рецептор клеточной гибели PD-1 (CD279) экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках (макрофаги, дендритные клетки). Этот рецептор активируется лигандом PD-L1 (CD274) и, в меньшей мере, PD-L2, в синтезе которых принимают участие различные типы антигенпредставляющих, стволовых, лимфоцитарных и других клеток. После взаимодействия рецептора с лигандом происходит фосфорилирование его центрального домена, и в Т-лимфоците запускается сигнальный путь, приводящий к снижению продукции цитокинов, участвующих в противоопухолевом ответе. Рецептор CTLA4 также экспрессируется на Т-клетках и конкурирует с рецептором CD28 за связывание с лигандами семейства B7. После связывания CTLA4 с лигандом запускается сигнальный путь, направленный на подавление противоопухолевой активности Т-лимфоцита [64]. Показано, что экспрессия PD-L1 нарастает по мере прогрессии опухоли и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом РМП [65].

Можно предположить, что чем больше новых белков, отличных от нормальных клеток, будет экспрессировать опухолевая клетка, тем в большей мере она будет представлять собой мишень для иммунотерапии. Опухолевые неоантигены являются продуктом экспрессии мутировавших генов, поэтому чем больше мутаций, особенно, в генах репарации возникает в опухоли, тем более высокой ожидается чувствительность таких случаев к иммунотерапии, в том числе препаратами иммунных контрольных точек. Эта гипотеза нашла подтверждение при исследовании опухолей с относительно высокими частотами MSI, которая отражает инактивацию генов репарации неспаренных нуклеотидов. Причем ассоциация с чувствительностью к ингибиторам контрольных точек показана только для случаев выраженной MSI (MSI-H), в которых дополнительные аллели в опухоли образуют 2 и более из 5 исследованных STR-маркеров. Статус MSI-H признан достоверным предиктором эффективности пембролизумаба, его определение вошло в диагностические алгоритмы при назначении этого препарата независимо от типа опухоли. Однако наиболее достоверные и полные результаты применения пембролизумаба у пациентов с MSI-H относятся к колоректальному раку, при котором частота MSI составляет около 15 %. Имеет ли MSI такое же клиническое значение при РМП — сложный вопрос, так как часто-

Таблица 2. Молекулярные предиктивные маркеры при иммунотерапии рака мочевого пузыря

Table 2. Predictive molecular markers in immunotherapy of bladder cancer

Анализ Analysis	Метод Method	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
БЦЖ-терапия <i>BCG</i>			
Концентрация IL-2 в моче IL-2 level in urine	ИФА ELISA	Недорогой и относительно простой тест Inexpensive and relatively simple test	Низкая предиктивная ценность Low predictive value
Полиморфизмы (SNP) SNPs	ПЦР в различных модификациях Various types of PCR	Общедоступные и недорогие технологии генотипирования Widely accessible and inexpensive genotyping technologies	Низкая пенетрантность аллелей и генотипов Low allele and genotype penetrance
ЭП EP	Гибридизация на микрочипах, секвенирование транскриптома (NGS) Microarray hybridization, transcriptome sequencing (NGS)	Высокая прогностическая ценность панели маркеров в конкретных исследованиях High prognostic values of marker panels in certain studies	Высокая себестоимость, требования к качеству РНК в образце, низкая воспроизводимость High prime cost, requirements for sample RNA quality, low reproducibility
Метилирование ДНК DNA methylation	МС-ПЦР MS-PCR	Один метод анализа, основанный на ПЦР One analysis method based on PCR	Низкая предиктивная ценность, мало опубликованных работ Low predictive value, small number of published studies
Мутационная нагрузка Mutational load	NGS	Высокая прогностическая значимость High prognostic significance	Нет единых подходов к оценке мутационной нагрузки и ее пороговому уровню, пока относительно высокая себестоимость No general approach to evaluation of mutational load and its threshold value, high prime cost at the moment
Ингибиторы иммунных контрольных точек <i>Immune checkpoint inhibitors</i>			
Экспрессия PD-L1 PD-L1 expression	ИГХ IHC	Общедоступный и недорогой тест Widely accessible and inexpensive test	Низкая ценность положительного результата, дискордантность между антителами разных производителей Low value of a positive results, discordance between antibodies from different manufacturers
ЭП EP	«	«	«
Кластеры TCGA TCGA clusters	NanoString или ПЦР-РВ, ПЦР и секвенирование по Сэнгеру + гистология NanoString or RT-PCR, PCR and Sanger sequencing + histology	Высокая предиктивная ценность, согласуются с другими критериями прогноза High predictive value, agreement with other prognostic criteria	Необходимость использовать несколько разных молекулярных методов, относительно высокая себестоимость Use of several different molecular techniques, relatively high prime cost
Мутационная нагрузка Mutational load	Секвенирование генных панелей или экзома (NGS) Gene panel or exome sequencing (NGS)	Наиболее высокая прогностическая значимость, быстро развивающаяся технология Highest prognostic significance, quickly developing technology	«

Примечание. БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена; ИФА – иммуноферментный анализ; SNP – single nucleotide polymorphism; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭП – экспрессионный профиль генов; NGS – секвенирование следующего поколения; МС-ПЦР – метилспецифическая ПЦР; ИГХ – иммуногистохимический анализ; TCGA – The Cancer Genome Atlas; ПЦР-РВ – ПЦР в реальном времени; « – совпадает с идентичной характеристикой выше.

Note. BCG – Bacillus Calmette–Guerin; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; SNP – single nucleotide polymorphism; PCR – polymerase chain reaction; EP – gene expression pattern; NGS – next-generation sequencing; MS-PCR – methylation-specific PCR; IHC – immunohistochemical analysis; TCGA – The Cancer Genome Atlas; RT-PCR – real-time PCR; « – same as the characteristic in BCG table.

та MSI при РМП не превышает 1 % случаев и масштабных работ по изучению предиктивной ценности MSI применительно к иммунотерапии при этом заболевании не проводилось [66].

Поскольку РМП находится в числе первых 3 типов опухолей с наибольшим количеством мутаций в геноме (причем опухоли с сопоставимым количеством мутаций отвечают на ингибиторы иммунных контрольных точек), но с низкой частотой MSI, вполне резонно стоит вопрос: связан ли общий уровень мутационной нагрузки с ответом на таргетную иммунотерапию при РМП? На примере немелкоклеточного рака легкого, меланомы и РМП показано, что мутационная нагрузка коррелирует с ответом на ингибиторы PD-1/PD-L1: различия медиан в чувствительных и резистентных группах составили 12,4 против 6,4 мутаций на 1 млн п.н. В исследовании с условной градацией на 4 группы по мутационной нагрузке выраженный ответ наблюдался в 4-й группе с максимальной мутационной нагрузкой более 16 мутаций на 1 млн п.н. Таким образом, мутационная нагрузка является предиктором ответа на иммунотерапию РМП в целом как на БЦЖ-терапию, так и на ингибиторы иммунных контрольных точек [58, 67, 68]. Вместе с тем, внедрению теста на определение мутационной нагрузки в клиническую практику, помимо высокой стоимости анализа, пока препятствует ряд методических причин: нет общепринятого порогового уровня для разделения условно низкой и высокой мутационной нагрузки; в одних работах мутации нормированы на количество нуклеотидов в секвенированных геномных панелях, в других — на экзом с различной глубиной прочтений; в зависимости от разных способов подготовки библиотек и выбранной платформы NGS в секвенированных мутациях могут быть неудовлетворительно мало представлены те или иные классы мутаций (транслокации, химерные гены, протяженные делеции и т.д.); наконец, многое зависит от выбранных алгоритмов для аннотации найденных соматических и герминальных генетических вариантов.

Рассматривая другие молекулярно-генетические классификаторы, отметим, что с чувствительностью к атезолизумабу ассоциирован II кластер TCGA (характеризуется гиперэкспрессией генов дифференцировки уротелия — *FOXA1*, *GATA3*, *ERBB2*, *UPK3A*), а к ниволумабу — III кластер (в нем на высоком уровне находится экспрессия генов, более характерных для базального и SCCL-молекулярных подтипов РМП — *KRT5*, *KRT14*, *KRT6A*, *EGFR*) [69, 70].

Можно ли прогнозировать эффективность таргетной иммунотерапии только лишь на основе молекулярных мишеней? В целом гиперэкспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы ассоциирована с чувствительностью опухоли к ингибиторам PD-1/PD-L1. Однако при проведении

клинических исследований иммуногистохимический тест на экспрессию PD-L1 характеризовался низкой прогностической ценностью положительного результата. Это обусловлено разной аффинностью антител от различных производителей, отсутствием единого мнения о пороговом уровне экспрессии PD-L1 и типах клеток в препарате, в которых ее целесообразно оценивать [69, 71]. Представляют интерес исследования экспрессии PD-L1 при лечении НМРМП БЦЖ-терапией. Опубликована работа, в которой сравнивали экспрессию PD-L1, PD-L2 и CD8 до и после БЦЖ-терапии иммуногистохимическим методом в 22 случаях БЦЖ-резистентного НМРМП. Показано, что БЦЖ-терапия способствует увеличению экспрессии PD-L1, но не PD-L2. Другими словами, с одной стороны, БЦЖ-терапия стимулирует локальный противоопухолевый иммунитет, с другой — в части случаев она ассоциирована с гиперэкспрессией в опухоли сигнальных молекул, которые снижают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и помогают опухолевым клеткам избежать гибели [72]. Этот эффект БЦЖ-терапии был подтвержден также в модельных экспериментах на грызунах [73]. Возможно, комбинированная терапия БЦЖ-вакциной и ингибиторами PD-L1 дала бы более выраженный противоопухолевый эффект, но это является предметом дальнейших исследований.

Отметим, что в настоящее время проходят 5 клинических испытаний ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с НМРМП, резистентных к БЦЖ-терапии. Причем исследуют группы, не получавшие вакцину БЦЖ, резистентные к БЦЖ-терапии, с рецидивом в периоды после завершения БЦЖ-терапии, в качестве способа введения таргетных препаратов фигурируют и внутрипузырные инстилляции [74, 75]. Если эти исследования покажут эффективность таргетной иммунотерапии НМРМП, область применения прогностических тестов на основе определения мутационной нагрузки при РМП в будущем может значительно расшириться.

Заключение

Эффективность адьювантной терапии при НМРМП зависит, в том числе, от особенностей геномов опухолевой клетки и самого пациента. В первом случае речь идет о совокупности соматических мутаций, aberrантного метилирования и измененной экспрессии генов в опухоли, во втором — об унаследованных сочетаниях аллелей в генах иммунного ответа, биотрансформации ксенобиотиков. Исследования в этой области, в основном, сфокусированы на БЦЖ-терапии, а не на внутрипузырной химиотерапии, что объясняется большей эффективностью этого метода и тем фактом, что ряд предиктивных факторов оказался общим при БЦЖ-терапии НМРМП и таргетной терапии ингибиторами

иммунных контрольных точек при распространенных формах РМП. В построении прогностических молекулярных классификаторов адьювантной терапии целесообразно учитывать концентрацию провоспалительных цитокинов в моче (IL-2), клинические (время между ТУР и первой инстилляцией, дозы и режим БЦЖ-терапии), иммуногистохимические (PD-L1) и молекулярно-генетические факторы (мутационная нагрузка, в зависимости от показаний – полиморфизмы, экспрессионные профили, хромосомные aberrации, точковые мутации *ARID1A*, *CDKN2A/B*). Среди изученных к настоящему времени генетических

критериев прогноза иммунотерапии РМП многообещающим выглядит определение мутационной нагрузки, однако для внедрения этого теста необходим консенсус о методике расчета мутационной нагрузки, ее условном пороговом уровне для разделения пациентов по группам риска при иммунотерапии НМРМП. Таким образом, ассоциированные с ответом на адьювантную терапию НМРМП генетические факторы довольно разнообразны и представлены всеми типами структурно-функциональных нарушений генома человека при канцерогенезе, некоторые из них уже сейчас можно считать потенциальными маркерами прогноза.

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. Ferlay J., Soerjomataram I, Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
3. Comperat E., Larre S., Roupert M. et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466(5):589–94. DOI: 10.1007/s00428-015-1739-2. PMID: 25697540.
4. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737–45. DOI: 10.1001/jama.2011.1142. PMID: 21846855.
5. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2): 234–41. DOI: 10.1016/j.euro-uro.2012.07.033. PMID: 22877502.
6. Colt J.S., Friesen M.C., Stewart P.A. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med* 2014;71(10):667–74. DOI: 10.1136/oemed-2013-102056. PMID: 25201311.
7. Sylvester R.J., Oosterlinck W., Holmang S. et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa–pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69(2):231–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.050. PMID: 26091833.
8. Abern M.R., Owusu R.A., Anderson M.R. et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(4): 477–84. PMID: 23584348.
9. Huncharek M., McGarry R., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21(1B):765–9. PMID: 11299841.
10. Kaasinen E., Rintala E., Hellstrom P. et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2):167–74. PMID: 12160589.
11. Morales A., Eiding D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 2017;197(2S):S142–5. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.101. PMID: 28012770.
12. Fuge O., Vasdev N., Allchorne P., Green J.S. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Rep Urol* 2015;7:65–79. DOI: 10.2147/RRU.S63447. PMID: 26000263.
13. Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PMID: 19409692.
14. Bohle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682–6. PMID: 15072879.
15. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017;7:411–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-411-420. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO 2017;7:411–20. (In Russ.)].
16. Берников А.Н., Волкова М.И., Корякин О.Б. и др. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации. Научный совет Минздрава России, 2017, 57 с. ID: KP11. [Bernikov A.N., Volkova M.I., Koryakin O.B. et al. Bladder cancer: clinical guidelines. Scientific Council of the Ministry of Health of Russia, 2017, 57 p. (In Russ.)].
17. Brausi M., Oddens J., Sylvester R. et al. Side effects of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65(1):69–76. DOI: 10.1016/j.euro-uro.2013.07.021. PMID: 23910233.
18. Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11(3):153–62. DOI: 10.1038/nrurol.2014.15. PMID: 24492433.
19. Pettenati C., Ingersoll M.A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15(10):615–25. DOI: 10.1038/s41585-018-0055-4. PMID: 29991725.
20. Лелявин К.Б., Дворниченко В.В. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной BCG в комплексном лечении немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Сибирский медицинский журнал*

- 2010;(4):5–8. Russian. [Lelyavin K.B., Dvornichenko V.V. Intravesical immunotherapy with vaccine BCG in complex treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2010;(4):5–8. (In Russ.)].
21. Saluja M., Gilling P. Intravesical bacillus Calmette–Guerin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: a review. *Int J Urol* 2018;25(1):18–24. DOI: 10.1111/iju.13410. PMID: 28741703.
 22. Maruf M., Brancato S.J., Agarwal P.K. Nonmuscle invasive bladder cancer: a primer on immunotherapy. *Cancer Biol Med* 2016;13(2):194–205. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0020. PMID: 27458527.
 23. Wu C., Zhou X., Miao C. et al. Assessing the feasibility of replacing standard-dose Bacillus Calmette–Guerin immunotherapy with other intravesical instillation therapies in bladder cancer patients: a network meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(4):1298–312. DOI: 10.1159/000464432. PMID: 28278504.
 24. Patel S.G., Cohen A., Weiner A.B., Steinberg G.D. Intravesical therapy for bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(6):889–901. DOI: 10.1517/14656566.2015.1024656. PMID: 25773220.
 25. Deng X., Zhang X., Cheng Y. et al. XRCC1 polymorphisms associated with survival among Chinese bladder cancer patients receiving epirubicin and mitomycin C. *Tumour Biol* 2015;36(6):4591–96. DOI: 10.1007/s13277-015-3104-0. PMID: 25616696.
 26. Deng X., Yang X., Cheng Y. et al. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. DOI: 10.1038/srep14000. PMID: 26354850.
 27. Mittal R.D. Gene variants in predicting BCG response to urinary bladder cancer. *Indian J Clin Biochem* 2012;27(1):1–5. DOI: 10.1007/s12291-012-0191-1. PMID: 23277706.
 28. Buffen K., Oosting M., Quintin J. et al. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer. *PLoS Pathog* 2014;10(10):e1004485. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004485. PMID: 25356988.
 29. Williams S.B., Kamat A.M., Mmeje C. et al. Genetic variants in the inflammation pathway as predictors of recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette–Guerin. *Oncotarget* 2017;8(51):88782–91. DOI: 10.18632/oncotarget.21222. PMID: 29179475.
 30. Grotenhuis A.J., Dudek A.M., Verhaegh G.W. et al. Independent replication of published germline polymorphisms associated with urinary bladder cancer prognosis and treatment response. *Bladder Cancer* 2016;2(1):77–89. PMID: 27376129.
 31. Lima L., Ferreira J.A., Tavares A. et al. FASL polymorphism is associated with response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32(1):44.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.05.009. PMID: 23948181.
 32. Ke H.L., Lin J., Ye Y. et al. Genetic variation in glutathione pathway genes predict cancer recurrence in patients treated with transurethral resection and Bacillus Calmette–Guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4104–10. DOI: 10.1245/s10434-015-4431-5. PMID: 25851338.
 33. Kang H.W., Tchey D.U., Yan C. et al. The predictive value of GSTT1 polymorphisms in predicting the early response to induction BCG therapy in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32(4):458–65. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.10.013. PMID: 24411789.
 34. Lima L., Oliveira D., Ferreira J.A. et al. The role of functional polymorphisms in immune response genes as biomarkers of bacilli Calmette–Guerin (BCG) immunotherapy outcome in bladder cancer: establishment of a predictive profile in a Southern Europe population. *BJU Int* 2015;116(5):753–63. DOI: 10.1111/bju.12844. PMID: 24931268.
 35. Zhang N., Jiang G., Liu X. et al. Prediction of Bacillus Calmette–Guerin response in patients with bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor by using genetic variation based on genomic studies. *Biomed Res Int* 2016;2016:9859021. DOI: 10.1155/2016/9859021. PMID: 27896277.
 36. Ryk C., Koskela L.R., Thiel T. et al. Outcome after BCG treatment for urinary bladder cancer may be influenced by polymorphisms in the NOS2 and NOS3 genes. *Redox Biol* 2015;6:272–7. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.008. PMID: 26298202.
 37. Chiong E., Kesavan A., Mahendran R. et al. NRAMP1 and hGPX1 gene polymorphism and response to Bacillus Calmette–Guerin therapy for bladder cancer. *Eur Urol* 2011;59(3):430–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.031. PMID: 21163569.
 38. Lenormand C., Couteau J., Nouhaud F.X. et al. Predictive value of NRAMP1 and HGPX1 gene polymorphism for maintenance BCG response in non-muscle-invasive bladder cancer. *Anticancer Res* 2016;36(4):1737–43. PMID: 27069153.
 39. Wei H., Kamat A., Chen M. et al. Association of polymorphisms in oxidative stress genes with clinical outcomes for bladder cancer treated with Bacillus Calmette–Guerin. *PLoS One* 2012;7(6):e38533. DOI: 10.1371/journal.pone.0038533. PMID: 22701660.
 40. Kandimalla R., van Tilborg A.A., Zwarthoff E.C. DNA methylation-based biomarkers in bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2013;10(6):327–35. DOI: 10.1038/nrurol.2013.89. PMID: 23628807.
 41. Agundez M., Grau L., Palou J. et al. Evaluation of the methylation status of tumour suppressor genes for predicting Bacillus Calmette–Guerin response in patients with T1G3 high-risk bladder tumours. *Eur Urol* 2011;60(1):131–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.04.020. PMID: 21514719.
 42. Husek P., Pacovsky J., Chmelarova M. et al. Methylation status as a predictor of intravesical Bacillus Calmette–Guerin (BCG) immunotherapy response of high grade non-muscle invasive bladder tumor. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017;161(2):210–6. DOI: 10.5507/bp.2017.008. PMID: 28344356.
 43. Zuiverloon T.C., Nieuweboer A.J., Vekony H. et al. Markers predicting response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol* 2012;61(1):128–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.09.026. PMID: 22000498.
 44. Poli G., Cochetti G., Boni A. et al. Characterization of inflammation-related genes in urine sediments of patients receiving intravesical BCG therapy. *Urol Oncol* 2017;35(12):674.e19–24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.08.004. PMID: 28888400.
 45. Rahmat J.N., Esuvaranathan K., Mahendran R. Bacillus Calmette–Guerin induces rapid gene expression changes in human bladder cancer cell lines that may modulate its survival. *Oncol Lett* 2018;15(6):9231–41. DOI: 10.3892/ol.2018.8462. PMID: 29844825.
 46. Mano R., Zilber S., Di Natale R.G. et al. Heat shock proteins 60 and 70 are associated with long-term outcome of T1-stage high-grade urothelial tumors of the bladder treated with intravesical Bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 2018;36(12):531.e9–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.09.007. PMID: 30337218.
 47. He Y., Wang N., Zhou X. et al. Prognostic value of ki67 in BCG-treated non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2018;8(4):e019635. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019635. PMID: 29666128.
 48. Wang C., Li A., Yang S. et al. CXCL5 promotes mitomycin C resistance in non-muscle invasive bladder cancer by activating EMT and NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;498(4):862–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.071. PMID: 29545183.
 49. Xu T., Qin L., Zhu Z. et al. MicroRNA-31 functions as a tumor suppressor and in-

- creases sensitivity to mitomycin-C in urothelial bladder cancer by targeting integrin $\alpha 5$. *Oncotarget* 2016;7(19):27445–57. DOI: 10.18632/oncotarget.8479. PMID: 27050274.
50. Kamat A.M., Li R., O'Donnell M.A. et al. Predicting response to intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: are we there yet? A systematic review. *Eur Urol* 2018;73(5):738–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.003. PMID: 29055653.
 51. Sanguedolce F., Cormio A., Massenio P. et al. Altered expression of HER-2 and the mismatch repair genes MLH1 and MSH2 predicts the outcome of T1 high-grade bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(4):637–44. DOI: 10.1007/s00432-018-2593-9. PMID: 29362915.
 52. Abbosh P.H., Plimack E.R. Molecular and clinical insights into the role and significance of mutated DNA repair genes in bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018;4(1):9–18. DOI: 10.3233/BLC-170129. PMID: 29430503.
 53. Mouw K.W. DNA repair pathway alterations in bladder cancer. *Cancers (Basel)* 2017;9(4):E28. DOI: 10.3390/cancers9040028. PMID: 28346378.
 54. Liem E.I., Baard J., Cauberg E.C. et al. Fluorescence in situ hybridization as prognostic predictor of tumor recurrence during treatment with Bacillus Calmette–Guerin therapy for intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2017;34(10):172. DOI: 10.1007/s12032-017-1033-z. PMID: 28866819.
 55. Grivas P.D., Melas M., Papavassiliou A.G. The biological complexity of urothelial carcinoma: insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Semin Cancer Biol* 2015;35:125–32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.006. PMID: 26304731.
 56. Михайленко Д.С., Немцова М.В. Точковые соматические мутации в развитии рака мочевого пузыря: ключевые события канцерогенеза, диагностические маркеры и мишени для терапии. *Урология* 2016;(1):100–5. Russian [Mikhailenko D.S., Nemtsova M.V. Point somatic mutations in bladder cancer: key carcinogenesis events, diagnostic markers and therapeutic targets. *Urologiya = Urology* 2016;(1):100–5. (In Russ.)].
 57. Ren R., Tyryshkin K., Graham C.H. et al. Comprehensive immune transcriptomic analysis in bladder cancer reveals subtype specific immune gene expression patterns of prognostic relevance. *Oncotarget* 2017;8(41):70982–1001. DOI: 10.18632/oncotarget.20237. PMID: 29050337.
 58. Meeks J.J., Carneiro B.A., Pai S.G. et al. Genomic characterization of high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget* 2016;7(46):75176–84. DOI: 10.18632/oncotarget.12661. PMID: 27750214.
 59. Pietzak E.J., Bagrodia A., Cha E.K. et al. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *Eur Urol* 2017;72(6):952–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.032. PMID: 28583311.
 60. Pang K.H., Esperto F., Noon A.P. et al. Opportunities of next-generation sequencing in non-muscle invasive bladder cancer outcome prediction. *Transl Androl Urol* 2017;6(6):1043–8. DOI: 10.21037/tau.2017.10.04. PMID: 29354491.
 61. Scott S.N., Ostrovskaya I., Lin C.M. et al. Next-generation sequencing of urine specimens: a novel platform for genomic analysis in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma treated with bacille Calmette–Guerin. *Cancer Cytopathol* 2017;125(6):416–26. DOI: 10.1002/cncy.21847. PMID: 28339163.
 62. Волкова М.И., Гриднева Я.В., Ольшанская А.С. Иммунотерапия уротелиального рака: реалии и перспективы. *Онкоурология* 2017;13(4):16–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-16-24. [Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Ol'shanskaya A.S. Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):16–24. (In Russ.)].
 63. Dietrich B., Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol* 2018;10:7–16. DOI: 10.2147/RRU.S125635. PMID: 29417045.
 64. Горелов А.И., Симбирцев А.С., Журавский Д.А., Горелова А.А. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии. *Урологические ведомости* 2018;8(2):64–72. DOI: 10.17816/uroved8264-72. [Gorelov A.I., Simbircev A.S., Zhuravskiy D.A., Gorelova A.A. A review of the PD-1/PD-11 checkpoint in bladder cancer: from mediator of immune escape to target for treatment. *Urologicheskie vedomosti = Urological Statements* 2018;8(2):64–72. (In Russ.)].
 65. Huang Y., Zhang S.D., McCrudden C. et al. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. *Oncol Rep* 2015;33(6):3075–84. DOI: 10.3892/or.2015.3933. PMID: 25963805.
 66. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(2):e15–21. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000575. PMID: 28877075.
 67. Aggen D.H., Drake C.G. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):94. DOI: 10.1186/s40425-017-0299-1. PMID: 29157296.
 68. Kim H.S., Seo H.K. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol* 2018;59(5):285–96. DOI: 10.4111/icu.2018.59.5.285. PMID: 30182073.
 69. Felsenstein K.M., Theodorescu D. Precision medicine for urothelial bladder cancer: update on tumour genomics and immunotherapy. *Nat Rev Urol* 2018;15(2):92–111. DOI: 10.1038/nrurol.2017.179. PMID: 29133939.
 70. Wezel F., Vallo S., Roghmann F. et al. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Transl Androl Urol* 2017;6(6):1067–80. DOI: 10.21037/tau.2017.09.18. PMID: 29354494.
 71. Udall M., Rizzo M., Kenny J. et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol* 2018;13(1):12. DOI: 10.1186/s13000-018-0689-9. PMID: 29426340.
 72. Hashizume A., Umemoto S., Yokose T. et al. Enhanced expression of PD-L1 in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with Bacillus Calmette–Guerin. *Oncotarget* 2018;9(75):34066–78. DOI: 10.18632/oncotarget.26122. PMID: 30344922.
 73. Wang Y., Liu J., Yang X. et al. Bacillus Calmette–Guerin and anti-PD-L1 combination therapy boosts immune response against bladder cancer. *Oncotargets Ther* 2018;11:2891–9. DOI: 10.2147/OTT.S165840. PMID: 29844686.
 74. Stenehjem D.D., Tran D., Nkrumah M.A., Gupta S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Oncotargets Ther* 2018;11:5973–89. DOI: 10.2147/OTT.S135157. PMID: 30275703.
 75. Rouanne M., Roumiguie M., Houede N. et al. Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways. *World J Urol* 2018;36(11):1727–40. DOI: 10.1007/s00345-018-2332-5. PMID: 29855698.

Вклад авторов

Д.С. Михайленко: обзор литературы по всем разделам, написание большинства разделов статьи, составление плана обзора;
С.А. Сергиенко: написание раздела про метилирование и экспрессионные маркеры рака мочевого пузыря;
И.Н. Заборский: обзор публикаций по существующим прогностическим маркерам рака мочевого пузыря;
К.Н. Сафиуллин: написание раздела про адьювантную иммунотерапию рака мочевого пузыря;
С.А. Серебряный: подготовка таблиц и рисунка в обзоре;
Н.Ю. Сафронова: подготовка финальной версии рукописи перед публикацией;
М.В. Немцова: написание вводной части обзора;
А.Д. Каприн: составление общего плана статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна обзора и его частей.

Authors' contributions

D.S. Mikhaylenko: literature review for all sections, writing of most of the article sections, drafting of the review plan;
S.A. Sergienko: writing of the section on bladder cancer methylation and expression markers;
I.N. Zaborsky: review of the literature on existing prognostic markers for bladder cancer;
K.N. Safiullin: writing of the section on bladder cancer adjuvant immunotherapy;
S.A. Serebryany: making the review tables and figure;
N.Yu. Safronova: preparation of the final draft of the manuscript for publication;
M.V. Nemtsova: writing of the introductory section of the review;
A.D. Kaprin: drafting of the general plan of the article;
B.Ya. Alekseev: development of the design of the review and its parts.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Михайленко/D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
И.Н. Заборский/I.N. Zaborsky: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>
М.В. Немцова/M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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

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

Статья поступила: 12.11.2018. **Принята к публикации:** 23.12.2018.
Article received: 12.11.2018. **Accepted for publication:** 23.12.2018.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Арсенал имеющихся средств и методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) существенно увеличился за последние 5 лет. Несмотря на то что андрогендепривационная терапия по-прежнему остается основной, добавление доцетаксела или абиратерона улучшает результаты лечения пациентов с мГЧРПЖ и становится стандартом терапии. Выбор терапии для улучшения результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ становится все более сложной задачей, поскольку появились различные варианты лечения данной стадии заболевания. В настоящей статье представлен обзор клинических исследований, включавших андрогендепривационную терапию в сочетании с доцетакселом или абиратероном, и рекомендации по выбору терапии у пациентов с мГЧРПЖ. Простатэктомия и/или лучевая терапия являются стандартом лечения локализованного РПЖ среднего и высокого риска или местно-распространенного РПЖ, но при этом пока такие виды лечения пациентов с первично выявленным мГЧРПЖ не используют в рутинной практике в качестве одного из этапов. Недавние клинические данные подвергают сомнению этот постулат, и в статье приведен обзор литературы, касающийся комбинированного применения хирургического вмешательства или лучевой терапии вместе с системной терапией при мГЧРПЖ.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. Онкоурология 2018;14(4):139–49.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

The treatment landscape for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) has rapidly evolved over the past 5 years. Although androgen-deprivation therapy is still the backbone of treatment, the addition of docetaxel or abiraterone acetate has improved outcomes for patients with mHSPC and become standard of care. With multiple treatment options available for patients with mHSPC, treatment selection to optimize patient outcomes has become increasingly difficult. Here, we review the clinical trials involving androgen-deprivation therapy plus docetaxel or abiraterone and provide clinicians with guidelines for treatment. Although surgery and/or radiation are standard of care for localized, intermediate- and high-risk prostate cancer, these treatments are not routinely used as part of initial treatment plans for patients with de novo mHSPC. Recent clinical data are challenging that dogma, and we review the literature on the addition of surgery and radiation to systemic therapy for mHSPC.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, androgen-deprivation therapy, docetaxel, abiraterone, enzalutamide

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):139–49.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин. В 2017 г. в России было выявлено 40 785 новых случаев РПЖ. Таким образом, в нашей стране продолжился нарастающий тренд на увеличение количества впервые выявленных случаев заболевания. Также

важно отметить, что практически каждый 5-й пациент при постановке диагноза имеет метастатическое поражение [1]. В США РПЖ занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин, а метастатическая форма является 2-й по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований в стране [2]. Частота возникновения РПЖ в США начала

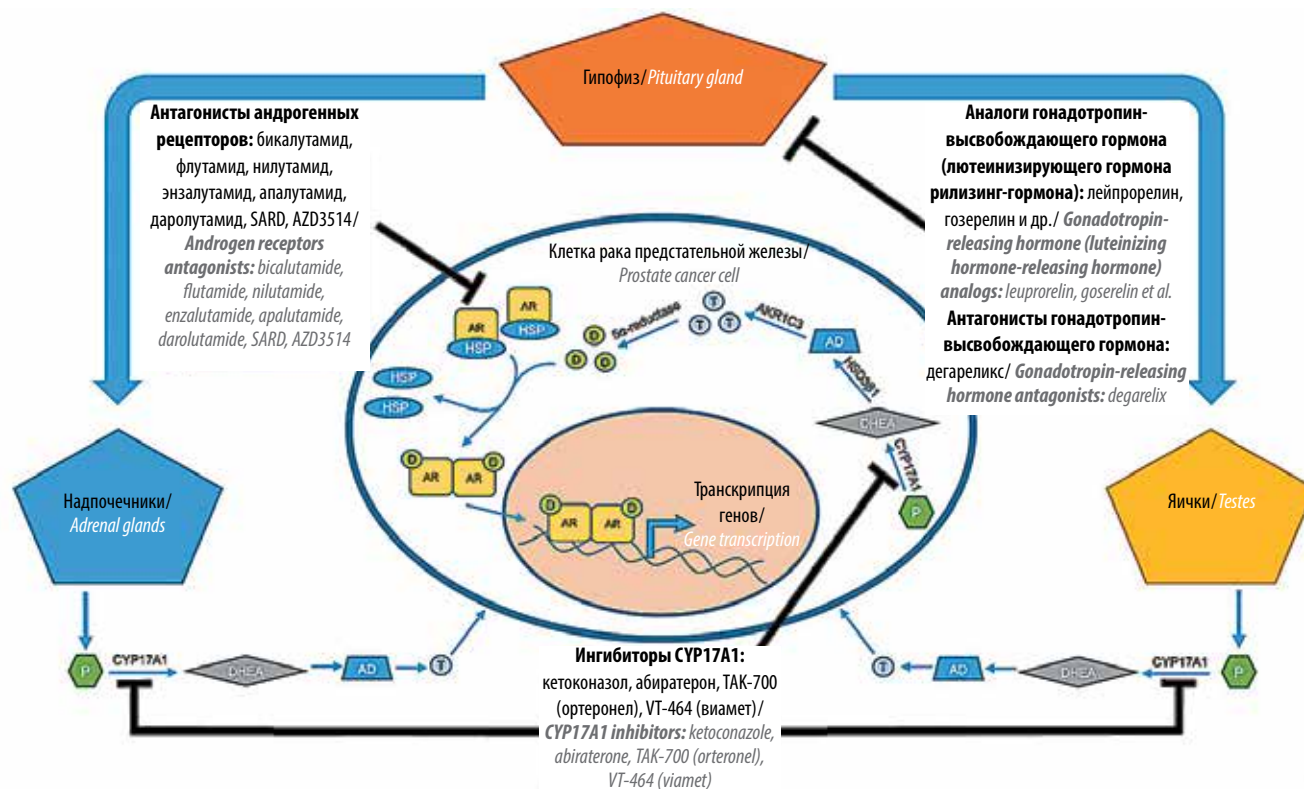
снижаться в 2000 г., темпы снижения стали еще выше, когда Специальная рабочая группа по профилактическим мероприятиям в США изменила свои рекомендации относительно использования в скрининге простатического специфического антигена (ПСА) в 2008 и 2011 гг. [2, 3]. Однако за тот же период в США частота возникновения метастатического РПЖ увеличилась, при этом, как минимум, в одном исследовании было показано, что частота возникновения новых случаев метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) в 2013 г. была, как минимум, на 72 % выше, чем в 2004 г. [4, 5]. Имеется ли специфическая связь увеличения частоты возникновения мГЧРПЖ с изменениями в рекомендациях по скринингу неизвестно, однако это увеличение является поводом для беспокойства, поскольку мГЧРПЖ, как правило, рассматривают как неизлечимое заболевание. Известно, что для локализованного РПЖ 5-летняя выживаемость составляет 100 %, а для мГЧРПЖ — всего 29,8 % [6].

За последние 5 лет терапия мГЧРПЖ претерпела существенные изменения. Основой лечения мГЧРПЖ остается андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на уменьшение количества андрогенов [7]. В 2013 г. по результатам исследования III фазы SWOG 9346, сравнивавшего постоянную и интермиттирующую АДТ, был поднят вопрос о роли интермиттирующей АДТ. Существенный прогресс в отношении результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ связан с добавлением новых агентов, доцетаксела или абиратерона, к АДТ в целях обеспечения ранней агрессивной терапии. За период с 2015 г. результаты 2 клинических исследований SCAARTED и STAMPEDE (группа С) продемонстрировали, что раннее применение 6 циклов доцетаксела в сочетании с АДТ увеличивает общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ [8–10]. Затем, в 2017 г., результаты 2 клинических исследований LATITUDE и STAMPEDE (группа G) показали, что раннее применение абиратерона в сочетании с преднизолоном и АДТ увеличивает общую выживаемость приблизительно также, как и использование доцетаксела в сочетании с АДТ [11, 12]. Данные этих клинических исследований впервые улучшили прогноз для пациентов с мГЧРПЖ, однако также они ставят перед врачами задачу по выбору оптимальной терапии для каждого пациента: только АДТ, АДТ в сочетании с доцетакселом и АДТ в сочетании с абиратероном. К настоящему моменту не опубликовано прямых сравнений АДТ в сочетании с доцетакселом или абиратероном. Помимо этого, возникает логичный вопрос, какова экономическая эффективность добавления как доцетаксела, так и абиратерона, к стандартной гормональной терапии. В настоящее время отсутствуют данные по этому поводу.

Андрогендепривационная терапия

При мГЧРПЖ рост и размножение клеток РПЖ происходят за счет высокого уровня андрогенов. Соответственно, приблизительно у 90 % пациентов с мГЧРПЖ достигается ответ на первичную АДТ [13]. АДТ при мГЧРПЖ работает за счет уменьшения продукции андрогенов яичками [14]. Существует несколько вариантов терапевтического воздействия, за счет которых возможна блокада продукции андрогенов яичками, включая билатеральную орхиэктомию, применение агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), а также антагонистов ЛГРГ [15]. Антиандрогены 1-го поколения, флутамид и бикалутамид, не рекомендуются в качестве монотерапии при мГЧРПЖ, однако эти лекарственные препараты часто используют перед началом терапии агонистами ЛГРГ в целях предотвращения феномена «вспышки опухоли». До 2015 г. максимальная андрогенная блокада с применением комбинации агониста ЛГРГ и антиандрогенов 1-го поколения была широко используемым режимом терапии при мГЧРПЖ. Максимальная андрогенная блокада с применением антиандрогенов 1-го поколения до сих пор может быть использована, однако данных, подтверждающих пользу такой терапии по сравнению только с АДТ, нет [16] (см. рисунок).

Для достижения баланса между эффективностью и качеством жизни пациента в недавних исследованиях был проведен поиск оптимальной схемы режима АДТ. В клиническом исследовании III фазы Юго-восточной онкологической группы (SWOG) с участием 3040 мужчин с мГЧРПЖ сравнивались 2 режима АДТ: интермиттирующая и постоянная АДТ [17]. Все пациенты в течение 7 мес получали АДТ в постоянном режиме, а затем были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в интермиттирующем или постоянном режиме, в том случае, если у них наблюдался ответ, определяемый по уровню ПСА. Первичными конечными точками в исследовании SWOG 9346 были не меньшие эффективность интермиттирующей АДТ в отношении общей выживаемости и качество жизни через 3 мес после рандомизации. Неудивительно, что интермиттирующая АДТ была связана с лучшим качеством жизни через 3 мес после рандомизации, но не позднее, из-за вариабельности периода времени «без терапии». Однако в исследовании не удалось доказать сопоставимость интермиттирующей и постоянной АДТ по показателю общей выживаемости (5,1 года по сравнению с 5,8 года; отношение рисков (ОР) 1,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,23). Полученные результаты не позволили сделать какой-либо определенный вывод. Тем не менее исследование SWOG 9346 поставило под сомнение целесообразность интермиттирующей АДТ у пациентов с мГЧРПЖ и определило постоянную АДТ в качестве



Пути синтеза андрогенов с указанием лекарственных средств, которые на них воздействуют
Androgen production pathways and drugs that affect them

предпочтительной стратегии при лечении данного заболевания. Результаты нескольких клинических исследований указывают на то, что более агрессивная терапия может обеспечить лучшие результаты лечения пациентов с мГЧРПЖ. Так, в подгруппе из 1345 пациентов из исследования SWOG 9346 более низкие значения уровня ПСА после 7 мес непрерывной АДТ явились фактором прогнозирования увеличения медианы общей выживаемости [18]. В частности, для 383 (25 %) пациентов с уровнем ПСА выше 4 нг/мл медиана общей выживаемости составила 13 мес, тогда как для 602 (45 %) пациентов с уровнем ПСА менее 0,2 нг/мл – 75 мес.

Результаты исследования PR-7 у мужчин с биохимическим рецидивом РПЖ показали, что более низкие значения уровня тестостерона были прогностическим фактором для увеличения онкоспецифической выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности. У пациентов, не достигших снижения концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл в течение первого года лечения, было отмечено достоверное увеличение риска смерти от РПЖ (от 20 до 50 нг/дл: ОР 2,08; 95 % ДИ 1,28–3,38; ≥ 50 нг/дл: ОР 2,93; 95 % ДИ 0,70–12,30) и времени до развития кастрационной резистентности (от 20 до 50 нг/дл: ОР 1,62; 95 % ДИ 1,20–2,18; ≥ 50 нг/дл: ОР 1,90; 95 % ДИ 0,77–4,70) [19].

Данные этих исследований указывают на то, что более глубокая андрогенная депривация может улучшить результаты лечения у пациентов с мГЧРПЖ [20]. Тем не менее не все аналоги ЛГРГ продемонстрировали одинаковую эффективность в достижении минимального уровня тестостерона при проведении кастрационной терапии [21–23].

Как показали результаты многочисленных клинических исследований, проведенных с одним из наиболее изученных на сегодняшний день аналогов ЛГРГ, препаратом Элигард (депо-форма лейпрорелина ацетата), терапия данным лекарственным средством ассоциирована с достижением оптимальных предельно низких кастрационных значений тестостерона у большинства пациентов [24]. Особенностью и преимуществом лейпрорелина-депо (Элигард) являются применение системы атригель и наличие двойной дозировки действующего вещества по сравнению с традиционными аналогами ЛГРГ. Перед введением лиофилизат лейпрорелина смешивается с биodeградирующим полимером (атригель). После инъекции в подкожной клетчатке препарат взаимодействует с межклеточной жидкостью, что приводит к осаждению полимера и затвердеванию препарата. Это обеспечивает лучшую фармакокинетику и постоянную концентрацию препарата в крови, а также позволяет снизить частоту

инъекций до 4 или 2 раз в год при использовании 3- или 6-месячной депо-формы препарата соответственно [25, 26]. По данным клинических исследований, средняя концентрация тестостерона при использовании депо-форм препарата Элигард была ниже 20 нг/дл и составила 6,1; 10,1 и 12,6 нг/дл для 1-, 3- и 6-месячной формы соответственно. При этом более 90 % пациентов (94, 90 и 96 % для 1-, 3- и 6-месячной формы соответственно) достигли снижения концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл в течение 6 нед лечения. Таким образом, препарат Элигард является эффективным методом АДТ у больных метастатическим и гормоно-рефрактерным РПЖ [27].

Андрогендепривационная терапия в сочетании с доцетакселом

К настоящему времени эффективность АДТ в сочетании с доцетакселом была изучена в 3 клинических исследованиях: CHAARTED, STAMPEDE (группа С) и GETUG-AFU 15.

В клиническом исследовании III фазы CHAARTED 790 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с доцетакселом или только АДТ [8]. Доцетаксел без ежедневного применения преднизона вводили каждые 3 нед, в общей сложности 6 циклов. В исследовании было показано увеличение медианы общей выживаемости на 13,6 мес в группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (57,6 мес по сравнению с 44,0 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80). Комбинация АДТ с доцетакселом также увеличивала медиану времени до прогрессирования по сравнению с применением только АДТ (20,2 мес по сравнению с 11,7 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,51–0,72). При этом применение доцетаксела приводило к увеличению токсичности терапии, профиль которой отличался от профиля токсичности АДТ, и у 29,3 % пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, были зарегистрированы те или иные нежелательные явления III–IV степеней тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были нейтропения (12,1 %) и утомляемость (4,1 %). Также в исследовании CHAARTED был проведен анализ результатов общей выживаемости в зависимости от степени распространенности метастазов [28]. Было показано, что комбинированная терапия АДТ в сочетании с доцетакселом имела преимущество только у пациентов со значительной распространенностью метастатического процесса, определяемой как наличие висцеральных метастазов или, как минимум, 4 очагов поражения в костях, при этом один или несколько очагов должны находиться вне тел позвонков и тазовых костей (медиана общей выживаемости 51 мес по сравнению с 34 мес; ОР 0,63; 95 % ДИ

0,50–0,79), тогда как для пациентов с незначительной распространенностью процесса результаты терапии при применении только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом были сопоставимыми (медиана общей выживаемости 64 мес по сравнению с «не достигнуто»; ОР 1,04; 95 % ДИ 0,70–1,55).

GETUG-AFU 15, проведенное перед исследованием CHAARTED, было клиническим исследованием III фазы, в котором 385 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом [29]. В группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, не было отмечено достоверного увеличения медианы общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (58,9 мес по сравнению с 54,2 мес; ОР 1,01; 95 % ДИ 0,75–1,36). Кроме того, до применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, были зарегистрированы 4 случая смерти, связанных с терапией. После публикации результатов CHAARTED в исследовании GETUG-AFU 15 был проведен анализ ретроспективно собранных данных, касающихся связи общей выживаемости со степенью распространенности заболевания [30]. При значительной распространенности метастатического процесса был отмечен не достигший уровня статистической значимости тренд в сторону увеличения общей выживаемости в группе АДТ + доцетаксел (39,8 мес по сравнению с 35,1 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,56–1,09), при незначительной распространенности процесса различий в отношении общей выживаемости не выявлено («не достигнуто» по сравнению с 83,4 мес; ОР 1,02; 95 % ДИ 0,67–1,55).

С учетом противоречивых данных, полученных в CHAARTED и GETUG-AFU 15, в исследовании STAMPEDE (группа С) была поставлена цель дополнительно изучить вопрос о том, действительно ли применение АДТ в сочетании с доцетакселом увеличивает выживаемость пациентов с мГЧРПЖ. В исследовании STAMPEDE 2962 мужчины с местно-распространенным РПЖ или мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ (группа А), АДТ в сочетании с золедроновой кислотой (группа В), АДТ и доцетаксел (группа С) или АДТ, доцетаксел и золедроновую кислоту (группа Е) [8]. Как и в исследовании CHAARTED, в группе С исследования STAMPEDE применение АДТ в сочетании с доцетакселом привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости по сравнению с использованием только АДТ (81,0 мес по сравнению с 71,3 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,93). АДТ в сочетании с доцетакселом также увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению с применением только АДТ (37 мес по сравнению с 20 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,53–0,70). У пациентов,

получающих АДТ в сочетании с доцетакселом, чаще отмечались нежелательные явления III–IV степеней тяжести по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (39 % по сравнению с 17 %), помимо этого, в группе С был зарегистрирован 1 случай смерти, связанный с терапией. К сожалению, в исследовании STAMPEDE не представлены данные об исходах лечения в зависимости от объема метастатического поражения [31].

В метаанализе, который включал исследования CHAARTED, STAMPEDE (группа С/Е) и GETUG-AFU 15, было подтверждено, что применение АДТ в сочетании с доцетакселом достоверно увеличивает медианы общей выживаемости (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,68–0,87) и выживаемости без прогрессирования заболевания (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,58–0,70) по сравнению с использованием только АДТ. Результаты этих исследований и последующего метаанализа позволили окончательно одобрить АДТ в сочетании с доцетакселом в качестве стандарта терапии для пациентов с мГЧРПЖ со значительной распространенностью метастатического процесса [32].

Андрогендепривационная терапия в комбинации с абиратероном и преднизолоном

Как и доцетаксел, абиратерон был первоначально зарегистрирован в качестве препарата, предназначенного для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [33–35]. Абиратерон является нестероидным, необратимым ингибитором фермента CYP17A1, таким образом, он ингибирует синтез андрогенов как в гонадах, так и вне гонад. К настоящему моменту опубликованы 2 клинических исследования применения абиратерона при мГЧРПЖ: LATITUDE и STAMPEDE (группа G). Одно исследование, PEACE-1, в настоящее время продолжается.

В клиническом исследовании III фазы LATITUDE 1199 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с абиратероном (1000 мг/сут) и преднизолоном (5 мг/сут) либо только АДТ [11]. Для включения в исследование мужчины с мГЧРПЖ должны были иметь как минимум 2 прогностических фактора, указывающих на высокий уровень риска, в том числе сумму баллов по шкале Глисона 8 или более, наличие как минимум 3 очагов поражения в костях либо висцеральных метастазов. Исследование LATITUDE обладало достаточной мощностью для оценки 2 первичных конечных показателей: медианы общей выживаемости и выживаемости без рентгенологически подтвержденного прогрессирования. Применение АДТ в сочетании с абиратероном привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости («не достигнуто» по сравнению с 34,7 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76) и медианы

выживаемости без рентгенологически подтвержденного прогрессирования (33,0 мес по сравнению с 14,8 мес; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,39–0,55). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести чаще встречались у пациентов, получавших АДТ в сочетании с абиратероном (63 % по сравнению с 48 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести у пациентов, получавших абиратерон, были связанная с минералокортикоидными эффектами гипертензия (20 %), гипокалиемия (11 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (5 %).

Интересно отметить, что в 2017 г. исследование STAMPEDE (группа G), данные которого были представлены одновременно с результатами исследования LATITUDE на ежегодном конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO), продемонстрировало сходные преимущества применения абиратерона у пациентов с мГЧРПЖ. Клиническое исследование III фазы STAMPEDE (группа G) включало несколько когорт пациентов с распространенным РПЖ, в том числе с отдаленными и регионарными метастазами, местно-распространенным заболеванием высокого риска [12]. В общей сложности 1917 мужчин с распространенным РПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с 1000 мг абиратерона и 5 мг преднизона либо только АДТ. У 941 из 1917 мужчин диагноз мГЧРПЖ был установлен впервые. В исследовании было продемонстрировано достоверное преимущество применения АДТ в сочетании с абиратероном над использованием только АДТ в отношении показателей общей выживаемости (83 % по сравнению с 76 %; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76) и выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 3-летнего периода (75 % по сравнению с 45 %; ОР 0,29; 95 % ДИ 0,25–0,34). Частота возникновения нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была выше у пациентов, получавших АДТ в сочетании с абиратероном, чем у пациентов, получавших только АДТ (47 % по сравнению с 33 %). На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2018 г. были представлены обновленные результаты исследования STAMPEDE (группа G), продемонстрировавшие эффективность АДТ в сочетании с абиратероном и у пациентов с незначительной распространенностью метастатического процесса [36]. В настоящее время на основании результатов, полученных в клинических исследованиях LATITUDE и STAMPEDE (группа G), АДТ в сочетании с абиратероном и преднизолоном рекомендуют как стандарт терапии при мГЧРПЖ независимо от объема метастатического поражения. Однако результаты, полученные при наблюдении за пациентами с неметастатическим РПЖ, не являются адекватными для установления преимущества добавления абиратерона к АДТ.

Третье клиническое исследование III фазы, изучающее применение АДТ в сочетании с абиратероном, в настоящее время продолжается. В исследование PEACE-1 были рандомизированы 916 пациентов с мГЧРПЖ в одну из 4 групп: АДТ ± доцетаксел; АДТ + абиратерон и преднизон ± доцетаксел; АДТ + лучевая терапия ± доцетаксел; АДТ + лучевая терапия + абиратерон и преднизон ± доцетаксел. Исследование PEACE-1 поможет лучше понять, могут ли доцетаксел и абиратерон давать синергетический эффект при лечении мГЧРПЖ.

Новые исследуемые комбинации для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

С учетом знаний о том, что более глубокая блокада сигнальных путей андрогенового рецептора ведет к улучшению результатов лечения мГЧРПЖ, а также недавних успехов применения доцетаксела и абиратерона в настоящее время ведутся исследования нескольких новых комбинаций АДТ + ингибиторы сигнальной оси андрогенов.

Энзалутамид — антиандроген 2-го поколения, который связывает андрогенные рецепторы с более высокой аффинностью, чем бикалутамид, и предотвращает транслокацию андрогенных рецепторов в ядро клетки. Энзалутамид используется в качестве терапии 1-й и 2-й линий (после доцетаксела) для лечения метастатического и нематастатического КРПЖ [37–40]. В настоящее время проходят 2 клинических исследования III фазы, изучающих применение АДТ в сочетании с энзалутамидом у пациентов с мГЧРПЖ: ENZA-MET и ARCHES (см. таблицу). В исследование ENZA-MET (NCT02446405) рандомизированы более 1000 пациентов с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ + энзалутамид ± доцетаксел либо АДТ + нестероидный антиандроген ± доцетаксел. Результаты исследования ENZA-MET, ожидающиеся к 2020 г., покажут, является ли применение энзалутамида в сочетании АДТ более эффективным, чем стандартная максимальная андрогенная блокада, и дает ли энзалутамид в сочетании с АДТ синергетический эффект с доцетакселом. Цель исследования ARCHES (NCT02677896) — изучение эффективности энзалутамида в сочетании с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ. Исследование ARCHES предусматривает рандомизацию 1100 пациентов в группы, получающие АДТ + энзалутамид ± доцетаксел либо АДТ + плацебо ± доцетаксел. Результаты исследования ARCHES ожидаются в 2019 г.

Апалутамид (ARN-509) является еще одним антиандрогеном 2-го поколения. Недавно в исследовании SPARTAN у мужчин с нематастатическим КРПЖ апалутамид продемонстрировал увеличение показателей выживаемости и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США у этой группы пациентов [41]. В настоящее время проводится исследование применения АДТ в сочетании с апалутамидом для лечения мГЧРПЖ в клиническом исследовании III фазы TITAN (NCT02489318). Ранее в клиническом исследовании II фазы применения апалутамида были продемонстрированы приемлемые безопасность и эффективность, что стало основой для дальнейших исследований использования этого препарата при мГЧРПЖ и нематастатическом КРПЖ [42]. Исследование TITAN предусматривает рандомизацию 1000 пациентов с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ в сочетании с апалутамидом по сравнению с применением только АДТ (см. таблицу). Цель исследования TITAN — изучение эффективности апалутамида в сочетании со стандартной терапией при мГЧРПЖ. Результаты исследования TITAN ожидаются в 2020 г.

Даролутамид (ODM-201) также представляет собой антиандроген 2-го поколения [43]. Даролутамид в настоящее время не зарегистрирован в качестве лекарственного препарата, предназначенного для лечения РПЖ. Однако в клиническом исследовании I/II фазы с участием 134 мужчин с прогрессирующим мГЧРПЖ было показано, что даролутамид имеет приемлемый профиль токсичности [44]. Исследование III фазы ARASENS (NCT02799602) предусматривает рандомизацию 1300 мужчин с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ в сочетании с доцетакселом, даролутамидом или плацебо (см. таблицу). Результаты исследования ARASENS ожидаются в 2022 г.

Роль местной терапии при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

В настоящее время облучение предстательной железы или радикальная простатэктомия не рекомендуется для лечения пациентов с метастатическим РПЖ. При некоторых распространенных злокачественных заболеваниях, таких как метастатический почечно-клеточный рак, наблюдается увеличение выживаемости пациентов в результате циторедуктивной операции, которую рассматривают как стандарт терапии для таких пациентов [45]. Это привело к повышенному интересу к роли местной терапии при мГЧРПЖ. Несмотря на то что опубликованные работы имеют серьезные ограничения, ранние результаты этого подхода при мГЧРПЖ являются многообещающими и требуют проведения дальнейших исследований.

Первоначально в 2 ретроспективных исследованиях, направленных на формирование гипотезы и проведенных по данным из базы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), было показано, что локальная терапия в сочетании с системным лечением улучшает показатели выживаемости при метастатическом РПЖ. В 1-м анализе SEER 8185 пациентов

Продолжающиеся клинические исследования III фазы по оценке антиандрогенов 2-го поколения для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Continued phase III clinical trials evaluating the 2nd generation antiandrogens for treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Название исследования Trial name	Группы Groups	Число пациентов Number of patients	Первичный конечный показатель Primary endpoint	Идентификатор в системе ClinicalTrials.gov ClinicalTrials.gov ID	Ожидаемая дата получения результатов Estimated primary completion date
PEACE-1	АДТ ± доц, ± ЛТ, ± аби ADT ± doc, ± RT, ± abi	916	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT01957436	2020
SWOG 1216	АДТ + ТАК-700 по сравнению с бикалутамидом ADT + TAK-700 compared to bicalutamide	1304	ОБ OS	NCT01809691	2020
ARASENS	АДТ + доц + ODM-201 по сравнению с плацебо ADT + doc + ODM-201 compared to placebo	1300	ОБ OS	NCT02799602	2022
ENZA-MET	АДТ ± доц + энз по сравнению с НСАА ADT ± doc + enz compared to NSAA	1100	ОБ OS	NCT02446405	2020
ARCHES	АДТ ± доц + энз по сравнению с плацебо ADT ± doc + enz compared to placebo	1100	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT02677896	2019
STAMPEDE ARM J	АДТ ± доц, ± ЛТ, ± аби + энз ADT ± doc ± RT, ± abi + enz	1800	ОБ OS	NCT00268476	2020
TITAN	АДТ ± апа ADT ± apa	1000	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT02489318	2020

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; доц – доцетаксел; ЛТ – лучевая терапия; аби – абиратерона ацетат; рВБП – выживаемость без прогрессирования, подтвержденного рентгенологически; ОБ – общая выживаемость; энз – энзалутамид; НСАА – нестероидный антиандроген; апа – апалутамид.

Note. ADT – androgen deprivation therapy; doc – docetaxel; RT – radiation therapy; abi – abiraterone acetate; XPFS – X-ray confirmed progression-free survival; OS – overall survival; enz – enzalutamide; NSAA – non-steroid antiandrogen; apa – apalutamide.

с РПЖ IV стадии проходили лечение в период с 2004 по 2010 г. [46]. Из этой когорты 245 (3,0 %) пациентам была проведена радикальная простатэктомия, а 129 (1,6 %) – брахитерапия. Оставшиеся пациенты, не получившие подобной терапии, относились к более возрастной группе ($p < 0,001$) и имели сумму баллов по шкале Глисона 7 или менее ($p < 0,001$). Общая 5-летняя и онкоспецифическая выживаемость были выше среди пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия (67,4 и 75,8 % соответственно) и брахитерапия (52,6 и 61,3 % соответственно) по сравнению с пациентами, не получавшими локальную терапию (22,5 и 48,7 % соответственно; $p < 0,001$). Из-за использования базы данных SEER это исследование имеет существенные ограничения, включая отсутствие учета того, получали ли пациенты АДТ,

а также тот факт, что менее 5 % всей когорты пациентов получили местное лечение [47]. В 3-м проспективном исследовании была использована Национальная онкологическая база данных для подтверждения результатов, полученных в предыдущем исследовании SEER [48]. В этой базе данных из 6382 мужчин с впервые диагностированным мГЧРПЖ 538 (8,4 %) мужчин получали АДТ в сочетании с лучевой терапией, а оставшиеся мужчины только АДТ. Для мужчин, получавших АДТ в сочетании с лучевой терапией, в многофакторном анализе было показано достоверное увеличение общей выживаемости (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,55–0,71).

Для устранения влияния ограничений, связанных с предыдущими исследованиями SEER, были объединены результаты 2 баз данных SEER и Medicare [49].

Такой дизайн исследования позволил авторам учесть сопутствующие медицинские состояния, получить информацию о АДТ, типе использованной лучевой терапии (паллиативная, локальная лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения или конформное облучение). Многофакторный анализ, учитывающий эти факторы, показал, что применение радикальной простатэктомии (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,27–0,85) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,24–0,61) приводило к улучшению канцерспецифической выживаемости. Поскольку 3 первых исследования были основаны на базе данных SEER из США, было проведено ретроспективное исследование по материалам Мюнхенского регистра онкологических пациентов для оценки влияния радикальной простатэктомии на выживаемость при мГЧРПЖ [50]. Радикальной простатэктомии подверглись 75 (5 %) из 1538 мужчин с мГЧРПЖ. В этой группе было отмечено увеличение общей выживаемости в пределах 5-летнего периода по сравнению с группой, которая не подверглась хирургическому лечению (55 % по сравнению с 21 %; $p < 0,01$). Наконец, в серии «случай – контроль» из 140 мужчин с мГЧРПЖ была проведена рандомизация, в ходе которой 38 мужчин были распределены в группу лучевой терапии предстательной железы, 39 – в группу паллиативной лучевой терапии и 63 – в группу без лучевой терапии [51]. У пациентов, получивших лучевую терапию, было отмечено увеличение общей выживаемости в пределах 3-летнего периода по сравнению с другими группами (69 % по сравнению с 43 %; $p = 0,004$), при этом не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления III степени тяжести со стороны мочеполовой системы.

В рамках конгресса ESMO 2018 были доложены результаты проспективного исследования STAMPEDE, которые продемонстрировали увеличение показателей общей выживаемости (с 73 до 81 % через 3 года) у пациентов с мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса при применении дистанционной лучевой терапии на предстательную железу в сочетании с АДТ по сравнению с использованием только АДТ (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,52–0,90; $p = 0,007$) [52].

Таким образом, лучевую терапию в настоящее время следует рассматривать как стандарт лечения у мужчин с впервые выявленным мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса.

Заключение

1. В настоящее время АДТ считается эффективной при снижении концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл (0,7 нмоль/л). Уровень тестостерона должен рутинно мониторироваться 1 раз в 3–6 мес у пациентов на фоне АДТ. Если уровень тестостерона выше кастрационного,

можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или на хирургическую орхиэктомию.

2. АДТ в сочетании с 6 циклами доцетаксела рассматривается как стандарт терапии при мГЧРПЖ со значительной распространенностью метастатического процесса на основании данных клинических исследований CHAARTED, STAMPEDE (группа C) и GETUG-AFU 15.
3. АДТ в сочетании с абиратерона ацетатом (продолжают до прогрессирования заболевания) считают стандартом терапии для всех пациентов с мГЧРПЖ на основании данных клинических исследований LATITUDE и STAMPEDE (группа G).
4. В целях отбора пациентов для применения АДТ в сочетании с доцетакселом или АДТ в сочетании с абиратероном требуются прогностические биомаркеры. До тех пор, пока они не установлены, АДТ в сочетании с доцетакселом можно рассматривать как вариант терапии для пациентов с мГЧРПЖ, у которых имеется более 4 метастазов, которые находятся в хорошем функциональном состоянии, хотя бы продолжительность терапии была меньше, либо имеют затруднения с доступом к дорогостоящим лекарственным средствам; АДТ в сочетании с абиратерона ацетатом можно рассматривать как вариант терапии для пациентов, у которых имеется менее 4 метастазов, либо которые не способны/не желают переносить потенциальные токсические воздействия химиотерапии. Специфичные для пациента сопутствующие заболевания и состояния также могут служить ограничивающим фактором при выборе терапии. Например, применения абиратерона в сочетании с преднизолоном желательнее избегать у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями печени, остеопорозом, трудно поддающейся контролю гипертонией, а использования доцетаксела – у пациентов с нейропатией или с высоким риском миелосупрессии.
5. В нескольких клинических исследованиях III фазы ведется изучение новых комбинаций АДТ с антиандрогенами 2-го поколения, включая энзалутамид, апалутамид и даролутамид, без кортикостероидов для лечения мГЧРПЖ.
6. Добавление лучевой терапии к системному лечению увеличивает выживаемость пациентов с мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса и должно стать новым стандартом терапии данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 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 2017 (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. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
3. Jemal A., Fedewa S.A., Ma J. et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054–61. DOI: 10.1001/jama.2015.14905. PMID: 26575061.
4. Weiner A.B., Matulewicz R.S., Eggener S.E., Schaeffer E.M. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(4):395–7. DOI: 10.1038/pcan.2016.30. PMID: 27431496.
5. Dalela D., Sun M., Diaz M. et al. Contemporary trends in the incidence of metastatic prostate cancer among US men: results from nationwide analyses. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.04.012. PMID: 28753893.
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts. Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accessed January 7, 2018.
7. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):948–51, discussion 952. PMID: 11905923.
8. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
9. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
10. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормончувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(1):63–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68. [Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):63–8. (In Russ.)].
11. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. PMID: 28578607.
12. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51.
13. Massie C.E., Lynch A., Ramos-Montoya A. et al. The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis. *EMBO J* 2011;30(13):2719–33. DOI: 10.1038/emboj.2011.158. PMID: 21602788.
14. Harris W.P., Mostaghel E.A., Nelson P.S. et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6(2):76–85. DOI: 10.1038/ncpuro1296. PMID: 19198621.
15. Clinton T.N., Woldu S.L., Raj G.V. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(8):825–32. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328056. PMID: 28480768.
16. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77. PMID: 10744594.
17. Hussain M., Tangen C.M., Berry D.L. et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1212299. PMID: 23550669.
18. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984–90. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246. PMID: 16921051.
19. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973. PMID: 25732157.
20. Hahn A.W., Hale P., Rathin N. et al. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2017;27(6):559–65. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000443. PMID: 28816716.
21. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61. PMID: 11711355.
22. Morote J., Esquena S., Abascal J.M. et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135–8. DOI: 10.1159/000093907. PMID: 16888418.
23. Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int* 2007;100 Suppl 1:6–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.6976.x. PMID: 17593202.
24. Schulman C., Alcaraz A., Berges R. et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. *BJU Int* 2007;100 Suppl 1:1–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06967.x. PMID: 17593201.
25. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447. PMID: 14996640.
26. Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):25–31. PMID: 12667884.
27. Shore N.D., Chu F., Moul J. et al. Polymer-delivered subcutaneous leuprolide acetate formulations achieve and maintain castrate concentrations of testosterone in four open-label studies in patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(2):239–44. DOI: 10.1111/bju.13482. PMID: 26991743.
28. Sweeney C., Chen Y., Liu G. et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer: E3805 CHARTED trial. *Ann Oncol* 2016;27(suppl_6):243–65.

29. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
30. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU 15 Trial. *Eur Urol* 2016;70:256–62.
31. Sridhar S.S., Sweeney C.J. It is time to harmonize the design and conduct of clinical trials in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(2):263–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.025. PMID: 26683759.
32. Vale C.L., Burdett S., Ryzewska L.H.M. et al. STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17:243–56.
33. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
34. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и гормон-резистентного рака предстательной железы. *Российский медицинский журнал* 2016;(8):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D. et al. Current strategy of drug therapy of metastatic and hormone-resistant prostate cancer. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
35. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
36. Hoyle A. Role of AAP + ADT in low- and high-risk mHNPC. *ESMO* 2018. Oral LBA4.
37. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
38. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1410239. PMID: 25354111.
39. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гормон-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(3):109–10. [Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Rusakov I.G. et al. Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):109–10. (In Russ.)].
40. Hussain M., Karim Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494.
41. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. SPARTAN, a phase 3 doubleblind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(6 suppl): abstr 1611.
42. Rathkopf D.E., Antonarakis E.S., Shore N.D. et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3544–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2509. PMID: 28213364.
43. Shore N.D. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(9):945–52. DOI: 10.1080/14656566.2017.1329820. PMID: 28490267.
44. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. ARADES study group. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2. PMID: 24974051.
45. Lenis A.T., Salmasi A.H., Donin N.M. et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36(2): 78.e21–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.030. PMID: 29128421.
46. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012. PMID: 24290503.
47. Tosoian J.J., Gorin M.A., Ross A.E. et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017;14(1):15–25. DOI: 10.1038/nrurol.2016.175. PMID: 27725639.
48. Rusthoven C.G., Jones B.L., Flaig T.W. et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2835–42. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4788. PMID: 27325855.
49. Satkunasingam R., Kim A.E., Desai M. et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-Medicare analysis. *J Urol* 2015;194:378–85.
50. Gratzke C., Engel J., Stief C.G. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014;66(3):602–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.009. PMID: 24821581.
51. Cho Y., Chang J.S., Rha K.H. et al. Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS One* 2016;11(1):e0147191. DOI: 10.1371/journal.pone.0147191. PMID: 26807740.
52. Parker E.R. Radiotherapy to the primary tumour for men with newly-diagnosed mPCa: survival results from STAMPEDE. *ESMO* 2018. Oral LBA5.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
 И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.
Authors' contributions
 R.A. Gafanov: article writing;
 A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
 I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.А. Гафанов/R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

А.Г. Дзидзария/A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

И.Б. Кравцов/I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>

С.В. Фастовец/S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

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

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

Редкий случай цистаденомы семенного пузырька у больного раком поперечной ободочной кишки

С.И. Ачкасов¹, М.С. Лихтер¹, О.А. Майновская¹, И.И. Муратов¹, К.Р. Сайфутдинова²

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Салыма Адилы, 2;

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

Контакты: Ильгиз Ильдусович Муратов muratov7@mail.ru

Первичные опухоли семенных пузырьков (СП) в рутинной практике врача-уролога встречаются редко. Их выявление крайне затруднительно в связи с отсутствием ранних признаков заболевания. Поэтому, как правило, образования СП являются случайной находкой при инструментальных методах исследования. Первичные поражения СП могут носить доброкачественный характер. В поисковых системах Medline, PubMed и Google Scholar нами были найдены описания 25 клинических случаев цистаденом СП, в то время как в отечественной литературе подобных публикаций не обнаружено. Основными диагностическими методами являются компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография и тонкоигольная биопсия. Объем операции варьирует от резекции СП и везикулэктомии до цистпростатвезикулэктомии с ортотопической деривацией мочи и низкой передней резекцией прямой кишки. В связи с тем, что первичное поражение СП является довольно редкой патологией, до сих пор нет единого мнения в отношении объема оперативного вмешательства.

Ввиду редкости заболевания и отсутствия описания в отечественной литературе нам представляется интересным продемонстрировать клиническое наблюдение больного с цистаденомой левого СП.

Ключевые слова: цистаденома семенного пузырька, опухоли семенных пузырьков, везикулэктомия, цистпростатвезикулэктомия

Для цитирования: Ачкасов С.И., Лихтер М.С., Майновская О.А. и др. Редкий случай цистаденомы семенного пузырька у больного раком поперечной ободочной кишки. Онкоурология 2018;14(4):150–4.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-150-154

A rare case of cystadenoma of the seminal vesicle in a patient with cancer of the transverse colon

S.I. Achkasov¹, M.S. Likhter¹, O.A. Maynovskaya¹, I.I. Muratov¹, K.R. Sayfutdinova²

¹A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

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

Primary tumors of the seminal vesicles (SVs) are uncommon in the routine practice of urologists. Their diagnosis is complicated by an absence of early signs of the disease. Therefore, usually SVs tumors are detected accidentally during instrumental examinations. Primary tumors of the SVs can be benign. In the Medline, PubMed, and Google Scholar databases we have found 25 descriptions of clinical cases of cystadenomas of the SVs, while in Russian medical literature no publications on the topic can be found. The main diagnostic methods are contrast-enhanced computed tomography, magnetic resonance imaging, and fine needle biopsy. Surgery scale varies from SV resection and vesiculectomy to vesicle resection with prostatectomy and orthotopic neobladder reconstruction and lower anterior resection of the rectum. Considering that primary SV tumors are a rare pathology, there's no consensus on the scale of surgical intervention.

In view of the rarity of the disease and lack of its descriptions in Russian medical literature, we find it interesting to demonstrate a clinical observation of a patient with cystadenoma of the left SV.

Key words: seminal vesicle cystadenoma, seminal vesicle tumors, vesiculectomy, vesicle resection with prostatectomy

For citation: Achkasov S.I., Likhter M.S., Maynovskaya O.A. et al. A rare case of cystadenoma of the seminal vesicle in a patient with cancer of the transverse colon. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):150–4.

Введение

Новообразования семенных пузырьков (СП) являются редкой патологией. В литературе описано 60 случаев первичного рака СП [1]. Первая публикация

на эту тему датируется 1925 г. [2]. В отечественной литературе В.Б. Матвеев и соавт. в 2015 г. представили клинический случай плоскоклеточного рака СП [3].

Первичные поражения СП могут носить доброкачественный характер. В поисковых системах Medline, PubMed и Google Scholar нами были найдены описания 25 клинических случаев цистаденом СП, в то время как в отечественной литературе подобных публикаций не обнаружено [4]. Впервые доброкачественное поражение СП было описано в 1951 г. у пациента 47 лет [5].

Анализ данных литературы позволяет констатировать, что средний возраст пациентов при постановке диагноза составлял 46,5 года (23–79 лет). Основными жалобами были боль внизу живота, в области промежности, затрудненное мочеиспускание вплоть до его задержки, гематурия, гематоспермия, уменьшение объема эякулята, бесплодие, болезненная дефекация [6]. Данная симптоматика может быть характерна для другого редкого врожденного заболевания — синдрома Циннера, впервые описанного в 1914 г. А. Zinzer [7]. Принципиальным отличием от первичных доброкачественных новообразований СП является врожденный характер заболевания, включающего ипсилатеральную аплазию почки, обструкцию семявыносящего протока с развитием вследствие этого кисты СП за счет постепенного накопления секрета в СП [8]. Как правило, при пальцевом ректальном исследовании образования СП недоступимы. При трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) новообразования СП следует дифференцировать с опухолями предстательной железы (ПЖ), мочевого пузыря, врожденными кистами мюллерова протока, опухолями прямой кишки. Основными методами, позволяющими установить диагноз, являются компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) и тонкоигольная биопсия под ультразвуковым контролем [9].

Если при синдроме Циннера лечение целесообразно начинать с симптоматической терапии или консервативных мероприятий, и лишь при отсутствии эффекта от лечения выполнять малоинвазивные хирургические вмешательства, то основным методом лечения опухолевидных образований СП ряд авторов считают оперативное вмешательство [10–12]. Объем операции варьирует от резекции СП и везикулэктомии до цистпростатвезикулэктомии с ортотопической деривацией мочи и низкой передней резекцией прямой кишки [11]. В связи с тем, что первичное поражение СП является редко встречающейся патологией, до сих пор нет единого мнения в отношении объема оперативного вмешательства.

Ввиду редкости заболевания и отсутствия описания в отечественной литературе нам представляется интересным продемонстрировать клиническое наблюдение больного с цистаденомой левого СП.

Клинический случай

Пациент А., 79 лет, обратился в ГНЦК им. А.Н. Рыжих в феврале 2018 г. с жалобами на затрудненную

дефекацию. Результаты комплексного обследования: состояние удовлетворительное, артериальное давление 130/70 мм рт. ст., частота пульса составляет 72 удара в минуту, частота дыхания — 17 в минуту. Пальпация живота безболезненна. Печень пальпировалась у края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание самопроизвольное, затрудненное, без рези. При осмотре перианальной области расчесов, мацераций не выявлено. При пальцевом ректальном исследовании тонус сфинктера был несколько снижен, волевые усилия сохранены. На высоте пальца по передней полуокружности определялась смещенная вправо ПЖ, увеличенная до 4 × 5 см, плотная при пальпации, срединная междолевая бороздка сглажена.

Основные лабораторные показатели анализов крови и мочи в пределах референсных значений. Уровень общего простатического специфического антигена составлял 8 нг/мл (данное исследование назначено за 5 дней до госпитализации врачом районной поликлиники и выполнено через сутки после ректального исследования, что было абсолютно не оправдано у пациента 79 лет). Результаты колоноскопии: в проксимальной трети поперечной ободочной кишки обнаружены крупная экзофитная опухоль до 6,0 см в диаметре, перекрывающая весь просвет кишки, на широком основании, плотно-эластичной консистенции и 2 полипа в сигмовидной кишке до 2,5 см в диаметре.

По данным патогистологического исследования биопсийного материала из крупного экзофитного образования получена ворсинчатая аденома с умеренной и участками тяжелой степенью дисплазии. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза (15.03.2018): в брюшной полости органической патологии нет, в полости малого таза определяется внекишечное образование размером 12,3 × 9,6 × 7,8 см с ровными контурами, неправильной формы и неоднородной, преимущественно солидного характера структурой, смещающее вправо ПЖ, увеличенную до 6,2 × 4,8 × 5,2 см. СП четко не прослеживаются (рис. 1).

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза (14.03.2018): между мочевым пузырем и прямой кишкой находится кистозное образование неправильной формы с наличием перегородок размером 10,0 × 7,5 × 11,0 см и объемом до 442 мл. В мочевом пузыре и ПЖ патологических образований не обнаружено (рис. 2).

В целях уточнения характера образования было выполнено ТРУЗИ: в параректальной клетчатке по левой и передней полуокружностям расположено многокамерное кистозное образование с тонкостенными перегородками и множественными полостями размерами от 7 до 25 × 20 мм (рис. 3).

Окончательно высказаться о характере кистозного образования в полости таза было затруднительно. На основании комплексного обследования больному был



Рис. 1. Компьютерная томограмма больного А.: аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции. Стрелкой обозначено кистозное образование
 Fig. 1. Computed tomography of the patient A.: axial (a) and sagittal (b) projections. Arrow indicates cystic tumor

установлен диагноз: малигнизировавшаяся ворсинчатая опухоль поперечной ободочной кишки сTxNxM0 6,0 см в диаметре. Внеорганный опухоль малого таза? размером 120 × 97 × 79 мм. Опухоль левого СП?

Вероятно, данные вопросы после выполнения МРТ малого таза и биопсии образования могли быть сняты. Однако наличие опухоли поперечной ободочной кишки явилось жизненным показанием к операции, во время которой можно было выяснить характер образования СП и при необходимости осуществить интраоперационную биопсию.

Пациент был прооперирован 19 марта 2018 г. При интраоперационной ревизии в проекции дистальной трети поперечной ободочной кишки определялась опухоль размером 6 × 6 см, визуальна не прорастающая висцеральную брюшину. Ободочная кишка проксимальнее

опухоли была нерасширенной. В полости малого таза слева от ПЖ обнаружена опухоль левого СП размером 10 × 11 см, тесно прилежащая к передней стенке прямой кишки, мочевому пузырю и левому мочеточнику. Принято решение выполнить хирургическое вмешательство в объеме резекции поперечной ободочной кишки с везикулэктомией слева. Произведена мобилизация поперечной ободочной кишки с пересечением левых ветвей средних и левых ободочных сосудов. Кишка резецирована на 10 см проксимальнее и дистальнее опухоли с формированием трансверзо-трансверзоанастомоза конец-в-конец. Затем визуализирован и мобилизован левый мочеточник, смещенный опухолью СП к срединной линии. Пораженный СП удален единым блоком с резекцией стенки мочевого пузыря вблизи от устья левого мочеточника и резекцией передней стенки прямой кишки. Перед ушиванием



Рис. 2. Ультразвуковое исследование органов малого таза пациента А. Стрелкой обозначено кистозное образование
 Fig. 2. Ultrasound examination of the lower pelvic organs of the patient A. Arrow indicates cystic tumor

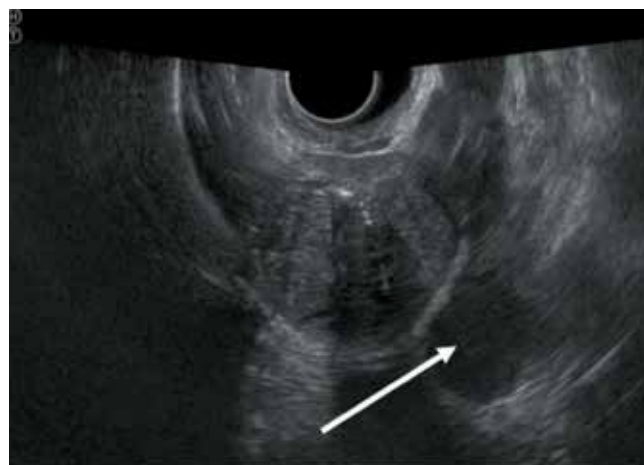


Рис. 3. Трансректальное ультразвуковое исследование пациента А. Стрелкой обозначено кистозное образование
 Fig. 3. Transrectal ultrasound examination of the patient A. Arrow indicates cystic tumor

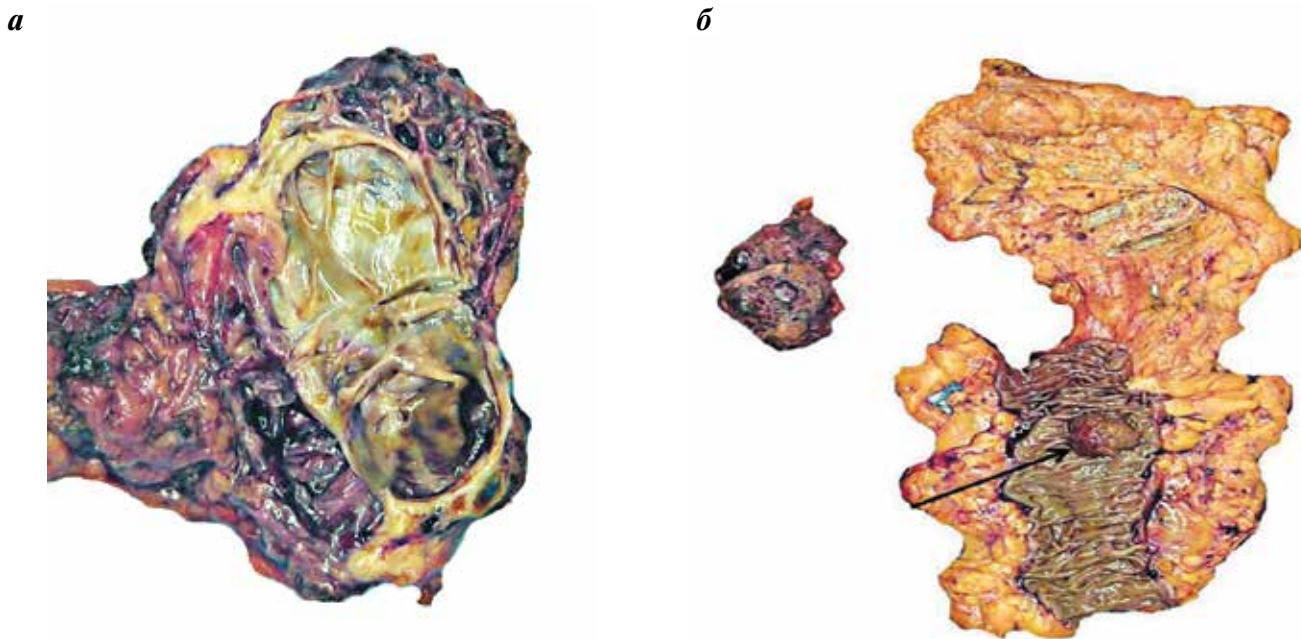


Рис. 4. Фотографии макропрепарата пациента А.: а – цистаденома семенного пузыря; б – резецированный участок поперечной ободочной кишки с опухолью. Стрелкой обозначен рак поперечной ободочной кишки
Fig. 4. Photos of the patient's A. microslide: а – cystadenoma of the seminal vesicle; б – resected part of the transverse colon with a tumor. Arrow indicates cancer of the transverse colon

дефекта стенки мочевого пузыря было проведено стентирование левого мочеточника, так как зона резекции проходила в 0,5 см от устья левого мочеточника. Таким образом, больному была выполнена резекция поперечной ободочной кишки с везикулэктомией, резекцией стенки мочевого пузыря в области левого устья и резекцией передней стенки прямой кишки.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата была выявлена цистаденома СП размером 7,0 × 4,0 × 3,5 см с умеренно выраженной атипией эпителия в части кистозных полостей. В поперечной ободочной кишке имелась экзофитная опухоль, имеющая строение умеренно дифференцированной аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой. Края резекции кишки интактны, лимфоваскулярной инвазии нет. В 17 исследованных лимфатических узлах брыжейки и в клетчатке большого сальника опухолевый рост не наблюдался (рис. 4).

В послеоперационном периоде отмечалась незначительная гематурия, купированная консервативной терапией. На 22-е сутки больной был выписан под наблюдение онколога и уролога по месту жительства. Наружный стент левого мочеточника удален на 40-е сутки. В связи с наличием у пациента затрудненного мочеиспускания, обусловленного увеличенной ПЖ, назначена консервативная терапия альфа 1-адреноблокаторами и рекомендовано интермиттирующее пережатие эпицистостомы. Больной мочился самостоятельно. Объем остаточной мочи составлял 300–400 мл, который на фоне лечения уменьшился до 10 мл. На 50-е сутки послеоперационного

периода эпицистостомический катетер удален, мочеиспускание восстановлено. Результаты контрольных лабораторных анализов крови находились в пределах референсных значений. Уровень общего простатического специфического антигена составил 3 нг/мл. Через 3 мес пациенту была ликвидирована илеостомия и тем самым восстановлена непрерывность кишечника.

Обсуждение

Доброкачественные образования СП, как правило, являются случайными находками при инструментальных методах исследования. Выявление первичного новообразования СП остается затруднительным из-за отсутствия ранних признаков заболевания, что и подтверждает продемонстрированный нами клинический случай. Новообразование левого СП было случайно обнаружено при компьютерной томографии с контрастированием. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, малого таза, ТРУЗИ природу находки определить не удалось, в связи с чем в диагностическую программу можно было дополнительно включить МРТ и тонкоигольную биопсию. Однако с учетом наличия у пациента малигнизированного ворсинчатого образования поперечной ободочной кишки, достигающего 6 см в диаметре, которое технически невозможно удалить эндоскопическим путем, было показано проведение simultaneous оперативного вмешательства с удалением новообразования СП.

По данным большинства исследований лечение доброкачественных образований СП должно быть оперативным даже у бессимптомных пациентов. Прогноз лечения по результатам мировой литературы хороший, до сих пор было выявлено только 2 случая рецидива заболевания через 2 и 3 года соответственно [12, 13].

Заключение

Нами приведено первое клиническое наблюдение цистаденомы СП у больного с опухолью поперечной ободочной кишки в России, которое отражает специфические сложности диагностики и лечения пациентов с данным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lorber G., Pizov G., Gofrit O.N., Pode D. Seminal vesicle cystadenoma: a rare clinical perspective. *Eur Urol* 2011;60(2):388–91. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.022. PMID: 19660852.
2. Lyon O. Primary cancer of the left seminal vesicle. *J Urol* 1925;13:477.
3. Матвеев В.Б., Скворцов И.Я., Атаев А.А. и др. Плоскоклеточный рак семенного пузырька. Обзор литературы и описание клинического случая. *Онкоурология* 2015;(4):89–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-89-95. [Matveev V.B., Skvortsov I.Ya., Ataev A.A. et al. Squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. Review of the related literature and case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;(4):89–95. (In Russ.)].
4. Gil A.O., Yamakami L.Y., Genzini T. Cystadenoma of the seminal vesicle. *Int Braz J Urol* 2003;29(5):434–6. PMID: 15745590.
5. Soule E.H., Dockerty M.V. Cystadenoma of the seminal vesicle, a pathologic curiosity: report of a case and review of the literature concerning benign tumors of the seminal vesicle. *Mayo Clinic Proc* 1951;26(22):406–14. PMID: 14883202.
6. Lee C.B., Choi H.J., Cho D.H., Ha U.S. Cystadenoma of the seminal vesicle. *Int J Urol* 2006;13(8):1138–40. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01511.x. PMID: 16903949.
7. Zinner A. Ein fall von intravesikaler Samenblasenzyste. *Wien. med. Wschr.*, 1914. Bd. 64. Pp. 605–609.
8. Зубков А.Ю., Антонов Н.А. Клинический случай синдрома Циннера. *Практическая медицина* 2018;1(112):161–2. [Zubkov A.Yu., Antonov N.A. Clinical case of Zinner syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2018;1(112):161–2. (In Russ.)].
9. Campi R., Serni S., Raspollini M.R. et al. Robot-assisted laparoscopic vesiculectomy for large seminal vesicle cystadenoma: a case report and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5): 369–73. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.02.011. PMID: 25862321.
10. Васильев А.О., Говоров А.В., Колонтарев К.Б. и др. Опыт лечения пациентов с синдромом Циннера. *Проблемы репродукции* 2014;2(20):72–7. [Vasiliev A.O., Govorov A.V., Kolontarev K.B. et al. The experience of treating the patients with Zinner's syndrome. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2014;2(20):72–7. (In Russ.)].
11. Baschinsky D.Y., Niemann T.H., Maximo C.B., Bahnson R.R. Seminal vesicle cystadenoma: a case report and literature review. *Urology* 1998;51(5):840–5. PMID: 9610606.
12. Mazur M.T., Myers J.L., Maddox W.A. Cystic epithelial-stromal tumor of the seminal vesicle. *Am J Surg Pathol* 1987;11(3):210–7. PMID: 3030148.
13. Bullock K.N. Cystadenoma of the seminal vesicle. *J R Soc Med* 1988;81(5):294–5. DOI: 10.1177/014107688808100520. PMID: 3385715.

Вклад авторов

С.И. Ачкасов: выполнение хирургического вмешательства, редактирование статьи;
М.С. Лихтер: выполнение хирургического вмешательства, разработка дизайна исследования;
О.А. Майновская, К.Р. Сайфутдинова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.И. Муратов: написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.I. Achkasov: performing surgery, article editing;
M.S. Likhter: performing surgery, developing the research design;
O.A. Maynovskaya, K.R. Sayfutdinova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.I. Muratov: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.И. Ачкасов/S.I. Achkasov: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>
М.С. Лихтер/M.S. Likhter: <https://orcid.org/0000-0003-1627-5394>
О.А. Майновская/O.A. Maynovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071>
И.И. Муратов/I.I. Muratov: <https://orcid.org/0000-0002-0925-2680>
К.Р. Сайфутдинова / K.R. Sayfutdinova: <https://orcid.org/0000-0001-6532-8507>

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: 11.07.2018. Принята к публикации: 22.09.2018.

Article received: 11.07.2018. Accepted for publication: 22.09.2018.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.