

ТОМ 15

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

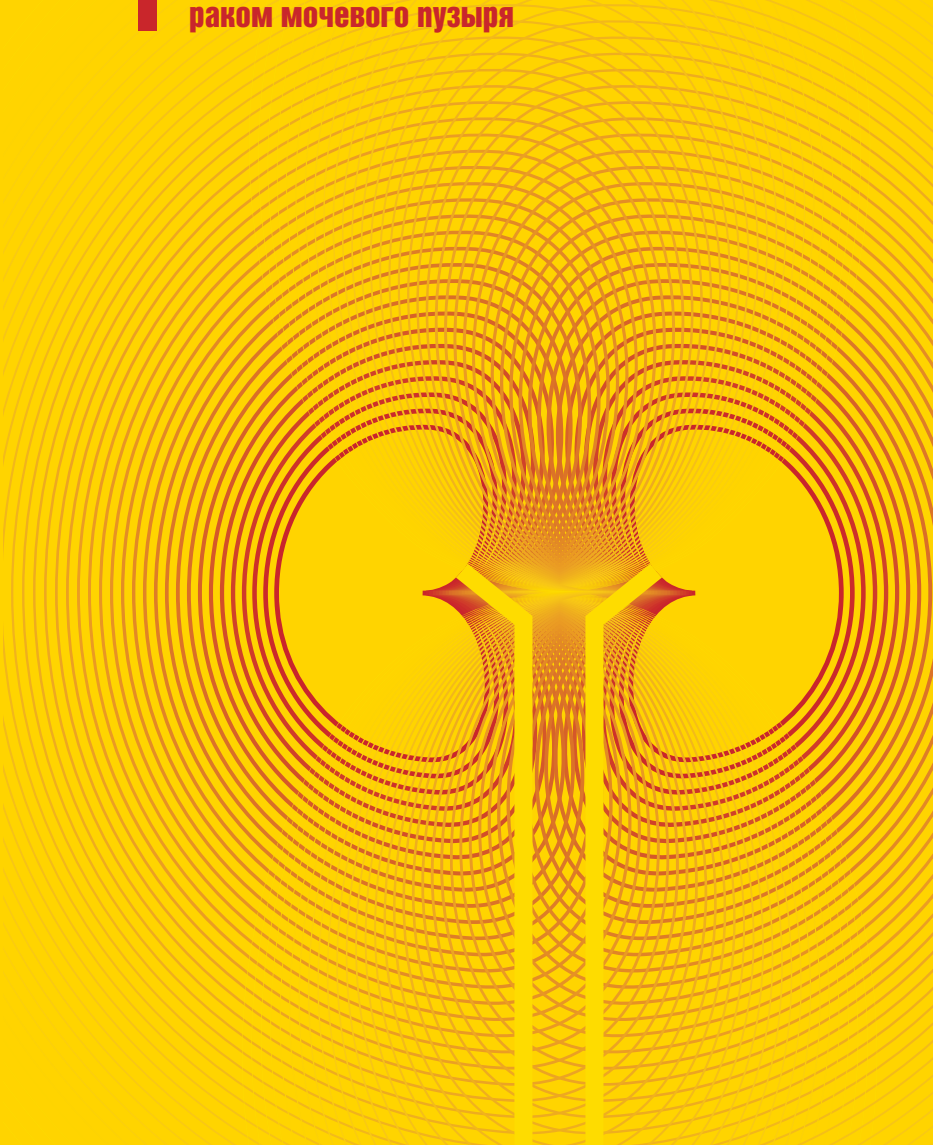
2019

Биомаркеры у больных раком почки

**Осложнения при различных вариантах
биопсии предстательной железы**

**Адъювантная внутривузырная химиотерапия
у больных немышечно-инвазивным
раком мочевого пузыря**

О
Н
К
О
У
Р
О
Л
О
Г
И
Я





Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы (мКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

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

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



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

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

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

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис групп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME



Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®



ОПДИВО® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ИЛИ ПЛОХИМ
ПРОГНОЗОМ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ

ОПДИВО®
(ниволумаб)

В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА (ПКР) У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®¹

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®, МНН: ниволумаб (nivolumab). Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. Механизм действия: ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимунабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF. В качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимунабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимунабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. Лекарственные взаимодействия: ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. Способ применения и дозы: Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимунабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимунаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак: – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространенный почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимунабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимунаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак легкого: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилимунабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимунаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. Побочные действия: чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. Срок годности: 2 года. Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

¹ Более подробная информация изложена в полной версии Инструкции по применению препарата ОПДИВО®.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219.



ПРИШЛО ВРЕМЯ СОХРАНЯТЬ ВАЖНОЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Применяйте **КСТАНДИ** в 1-й линии терапии мКРРПЖ, до химиотерапии, чтобы помочь пациенту продолжать делать то, что для него важно.

КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни.^{1,2,3}



АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16
Тел.: +7 (495) 737-07-56

ЗАЩИТИТЕ ЕГО ДРАГОЦЕННОЕ ВРЕМЯ **Кстанди**
ЭНЗЛУТАМИД

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кстанди

Регистрационный номер: ПП-003605. **Торговое название препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное название (МНН):** Энзалутамид. **Показания для применения:** Кстанди показан для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ препарата, противопоказано женщинам и детям; тяжелое нарушение функции печени. **С осторожностью.** Риск развития судорог: Кстанди следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих эпилептическими припадками или другими предрасполагающими факторами, включая, но не ограничиваясь, травмы головного мозга, инсульт, первичные опухоли головного мозга или метастазы в головной мозг, алкоголизм. Кроме того, риск развития судорог может быть повышен у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными средствами, которые снижают судорожный порог. **Синдром задней обратной энцефалопатии:** в ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии — это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами:** Кстанди является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамидом с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарин и курмариноподобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Печеночная недостаточность:** с осторожностью следует назначать пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по шкале Чайлд-Пью), так как существуют конечные данные о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку нет данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и энзалутамид выводится, главным образом, через печень, Кстанди не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания:** в исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ЛВЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. **Абсолютно противопоказана терапия может удлинить интервал QT** у пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией:** безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатической химиотерапией не установлены. Одновременное назначение энзалутамидом не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. **Вспомогательные вещества:** Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Способ применения и дозы, дозы:** рекомендуется суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Медикаментозная терапия с использованием аналога ЛПРП должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если пациент пропустил прием Кстанди в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Если у пациента развивается тошнота 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8:** по возможности, следует избегать одновременного применения Кстанди с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамидом необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамидом следует повысить до первоначального уровня. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертензия. Другие важные нежелательные реакции включают падения, неадекватные перемены, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов в группе энзалутамидом и у 0,1% пациентов в группе плацебо. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы:** нечасто: лейкопения, нейтропения. **Нарушения со стороны нервной системы:** нечасто: головная боль; часто: головная боль; нечасто: головная боль, потеря памяти, нарушение внимания, синдром беспокойных ног; нечасто: когнитивные расстройства, судороги; неизвестно: синдром задней обратной энцефалопатии. **Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:** часто: гинекомастия. **Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы:** очень часто: «приливы», гипертензия; неизвестно: удлинение интервала QT. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** нечасто: тошнота, рвота. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** часто: переломы***; неизвестно: миалгия, мышечный спазм, мышечная слабость, боль в спине. **Травмы, отравления и осложнения, вызванные применением лекарственных средств:** часто: падения. **Сообщения, полученные в пост-маркетинговый период.** ** Любые перемены, за исключением патологических. **Судороги:** В ходе клинических исследований III фазы судороги отмечались у 9 пациентов (0,4%) из 1671 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, и у 1 пациента ($< 0,1\%$), получавшего плацебо. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из обоих исследований III фазы исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В исследовании AFFIRM судороги наблюдались у шести из 800 пациентов (0,8%), которые принимали 160 мг энзалутамидом в сутки после перенесенной химиотерапии, в то время как у пациентов, получавших плацебо, судорог не наблюдалось. Потенциально способствующие факторы, которые могли увеличить риск развития судорог, присутствовали у некоторых из этих пациентов. В исследовании PREVAIL судороги наблюдались у одного из 871 пациента (0,1%), не получавших химиотерапии, которые принимали 160 мг энзалутамидом в сутки, и у одного пациента (0,1%), получавшего плацебо. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность ионных каналов ГАМК-рецепторов. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** **Индукторы и ингибиторы CYP2C8:** фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамидом и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 тембифенизила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC энзалутамидом увеличился на 326%, тогда как С_{max} энзалутамидом уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамидом плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличилась на 77%, а в то время как С_{max} увеличилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, тембифенизила) или индукторов (например, рифампицина) фермента CYP2C8, или применять их с осторожностью. Если пациенту необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамидом следует снизить до 80 мг один раз в день. **Индукторы и ингибиторы CYP3A4:** фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамидом. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) у здоровых добровольцами, АUC энзалутамидом увеличилась на 41%, а в то время как С_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамидом плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличился на 27%, тогда как С_{max} снова осталась без изменений. При совместном применении Кстанди с ингибиторами или индукторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукция ферментов:** энзалутамидом является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими общими лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2C9, CYP2C19, CYP1B1 и уридин-5'-фосфат глюкоксилирантсферилаза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка

множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамидом 160 мг один раз в день у больных раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АUC мидокалма (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АUC 5-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АUC омега-3 (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). АUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767, 1,02)), тогда как С_{max} снизилась на 4% (СГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,111)). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения печени после приема препарата выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамadol); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противогрибковые агенты (например, кабезитазол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин); антиэпилептические (например, карбамазепин, клозапин, фенитоин, примидон, вальпроэвая кислота); нейротропики (например, галоперидол); бета-блокаторы (например, биспролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); активные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); противораковые средства (например, диалезам, мидокалм, зопидем); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симvastatin); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамидом могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамидом, так некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамидом (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамидом. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8:** энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АUC или С_{max} пилотизама (субстрат CYP2C8). АUC пилотизама увеличилась на 20%, а в то время как С_{max} снизилась на 18%. Если субстрат CYP2C8 применяется совместно с Кстанди, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина:** данные *in vitro* показывают, что энзалутамидом может быть ингибитором эффективного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамидом на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамидом может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора-рецептора (пребен-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с Кстанди следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1)** — на основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирование BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT:** в связи с тем, что андрогенергическая терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызвать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дисопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, нубитилд), метадон, моксифлоксацин, нифедипин и др. **Влияние пищи на воздействие энзалутамидом:** прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамидом. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи.

1. Исследование (PREVAIL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное улучшение качества жизни у 40% пациентов при приеме энзалутамидом по сравнению с плацебо: 35,3 мес vs 31,3 мес соответственно (разница 4 мес, p<0.001). Адаптировано из Beer TM, et al. Eur Urol 2017;71:151–4. 2. Исследование (PREVAIL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное улучшение качества жизни у 40% пациентов при приеме энзалутамидом по сравнению с плацебо: 11,3 мес vs 5,6 мес соответственно (разница 5,7 мес, p<0.001). Адаптировано из Loriot Y et al. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509–521. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ПП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rlsnet.ru

XTD/2018/0006/RU/SEP/18/1/BORGE5

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

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.



www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

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

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

Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

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

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

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

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

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

Онкоурология. 2019.
Том 15. № 1. 1–144.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

1 **ТОМ 15**
'19

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 ГБУЗ «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)

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

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

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

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 уро-нефрологический центр» (Волгоград, Россия)

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

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

Стилиди Иван Сократович, 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)

МЕРОПРИЯТИЯ 2019

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

19 апреля

Конференция РООУ
в Южном федеральном
округе

КРАСНОДАР

Памятник Шурику
и Лидочке



6 сентября

Конференция РООУ
в Приволжском
федеральном округе

САМАРА

Музейно-выставочный
комплекс «Самара
Космическая»

3-4 октября

XIV Международный
Конгресс РООУ

МОСКВА

Парящий мост в парке
«Зарядье»



Тезисы на конгресс принимаются до 1 июня 2019 г.
включительно.

Отправить тезисы вы можете по электронной почте
на адрес: tezis@roou.ru

Подробная информация на сайте www.roou.ru

 **+7 (495) 988-89-92**

 **info@abvexpo.ru**

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.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2019.
Vol. 15. No 1. 1–144.
© PH "ABV-Press", 2019
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

1
VOL. 15
'19

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 Dmitry 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 Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Bakhodur Kamolov Sh., MD, PhD, Executive Director of Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

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

Greenberg Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

Nosov Dmitri A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Uronephrology 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.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, И.О. Горячева, А.А. Морозов, А.А. Алферов,
С.Д. Бежанова, И.А. Казанцева, В.В. Базаев, В.Б. Матвеев*

Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции 15

*Д.Г. Заридзе, Н.Н. Мазуренко, С.Д. Бежанова, Д.М. Максимович,
О.В. Шаньгина, В.А. Драудин-Крыленко, А.Ф. Мукерия, В.Б. Матвеев*

Прогностическая роль экспрессии маркера PBRM1 при светлоклеточном раке почки . . . 23

Д.В. Перлин, И.В. Александров, И.Н. Дымков, А.О. Шманев

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены при опухолевом тромбе из левой почки 32

Рецензия на статью «Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены при опухолевом тромбе из левой почки» 40

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

Сравнительный анализ ближайших результатов ретроперитонеоскопической и лапароскопической радикальной нефрэктомии при опухолях почки больших размеров 42

*Л.Ф. Писарева, Г.Н. Алексеева, Н.П. Ляхова, А.В. Дорошенко,
Н.В. Чердынцева, Е.Л. Чойнзонов*

Смертность населения от рака почки в Приморском крае 50

Рак предстательной железы

*В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, В.М. Сафронова, Н.В. Кокосадзе,
О.А. Халмурзаев, Б.Ш. Камолов, Л.Н. Любченко*

Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы 57

*А.А. Кельн, А.В. Зырянов, А.А. Измайлов, П.Б. Зотов,
В.Г. Знобищев, А.В. Пономарев*

Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы 66

Рецензия на статью «Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы» 75

П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Степанович, С.Л. Поляков

Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования 76

<i>Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн</i> Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике.	84
---	----

Рак мочевого пузыря

<i>А.В. Замятин, В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова, С.А. Берзин, А.В. Зырянов</i> Отдаленные результаты адъювантной внутривезикулярной химиотерапии с аквакомплексом глицеросольвата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска	92
<i>И.А. Рычков, Р.В. Горяев, В.Б. Матвеев, В.А. Черняев</i> Первый опыт применения блокады запирающего нерва в целях предотвращения спазма приводящих мышц бедра при трансуретральной резекции мочевого пузыря ..	101

ОБЗОРЫ

<i>М.В. Новикова, Б.П. Копнин, П.Б. Копнин</i> Сигнальный путь Notch: двоякая роль в опухолевой прогрессии и терапевтические возможности при раке мочевого пузыря	108
<i>Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут</i> Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы.	117
<i>В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.С. Ольшанская</i> Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения.	125

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А.М. Иванов, И.Я. Скворцов, В.В. Делекторская, В.А. Горбунова</i> Мелкоклеточный рак предстательной железы: случай из клинической практики ...	131
--	-----

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

<i>А.А. Киричек</i> Обзор материалов симпозиума по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO-GU) 2019 г.	137
---	-----

ЮБИЛЕЙ	142
---------------------	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	143
-------------------------------------	-----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*N.E. Kushlinskii, E.S. Gershtein, I.O. Goryatcheva, A.A. Morozov, A.A. Alferov,
S.D. Bezhanova, I.A. Kazantseva, V.V. Bazaev, V.B. Matveev*

**Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1
in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations 15**

*D.G. Zaridze, N.N. Mazurenko, S.D. Bezhanova, D.M. Maksimovich, O.V. Shangina,
V.A. Draudin-Krylenko, A.F. Mukeria, V.B. Matveev*

Prognostic role of PBRM1 marker expression in clear-cell renal-cell carcinoma 23

D.V. Perlin, I.V. Alexandrov, I.N. Dymkov, A.O. Shmanev

**Laparoscopic management renal cell carcinoma in left kidney
with tumor caval thrombus 32**

**Review of the article “Laparoscopic management renal cell carcinoma in left kidney
with tumor caval thrombus” 40**

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

**Comparative analysis of short-term results of retroperitoneoscopic
and laparoscopic radical nephrectomy for large kidney tumors 42**

*L.F. Pisareva, G.N. Alekseeva, N.P. Lyakhova, A.V. Doroshenko,
N.V. Cherdyntseva, E.L. Choyazonov*

Kidney cancer mortality in Primorsky Krai 50

Prostate cancer

*V.B. Matveev, A.A. Kirichek, V.M. Safronova, N.V. Kokosadze,
O.A. Khalmurzaev, B.Sh. Kamolov, L.N. Liubchenko*

The prognostic value of tumor PD-L1 status in patients with metastatic prostate cancer . . 57

*A.A. Keln, A.V. Zyryanov, A.A. Izmailov, P.B. Zotov,
V.G. Znobishchev, A.V. Ponomarev*

Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy 66

**Review of the article “Comparative analysis of adverse events using different methods
of prostate biopsy” 75**

P.D. Demeshko, S.A. Krasny, E.A. Stsepanovich, S.L. Polyakov

**Comparative analysis of long-term results of high-tech external beam therapy
and combined radiotherapy in patients with prostate cancer and high risk of progression 76**

<i>B. Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin</i> Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice	84
Urinary bladder cancer	
<i>A.V. Zamyatin, V.O. Mager, A.S. Orlov, K.A. Ilyin, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova, S.A. Berzin, A.V. Zyryanov</i> Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer	92
<i>I.A. Rychkov, R.V. Garyaev, V.B. Matveev, V.A. Chernyaev</i> The first experience of using obturator nerve block to prevent spasm of adductor muscles of the thigh during transurethral resection of bladder	101
REVIEWS	
<i>M.V. Novikova, B.P. Kopnin, P.B. Kopnin</i> Notch signaling pathway: dual role in tumour progression and therapeutic opportunities for bladder cancer	108
<i>N.N. Buevich, S.A. Protsenko, A.K. Nosov, S.A. Reva, A.S. Artemyeva, M.V. Berkut</i> The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature	117
<i>V.B. Matveev, M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya</i> Changing paradigm of immunooncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy	125
CLINICAL NOTES	
<i>A.M. Ivanov, I. Ya. Skvortsov, V.V. Delektorskaya, V.A. Gorbunova</i> Small cell prostate cancer: a clinical case	131
CONGRESS AND CONFERENS	
<i>A.A. Kirichek</i> Review of the proceedings of the 2019 Genitourinary Cancers Symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019)	137
JUBILEE	142
INFORMATION FOR AUTHORS	143

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 2019 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 70 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 Б.Г. Гулиеву, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.А. Носову, профессору А.М. Овечкину, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору И.Г. Русакову, профессору С.И. Ткачеву, профессору К.М. Фигурину, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. В.В. Капустину, д.м.н. В.И. Широкограду, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. К.М. Нюшко за тщательный анализ статей 1-го выпуска журнала за 2019 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 2019, the journal's pool of external reviewers consists of 70 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 are sincerely grateful to the reviewers: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor B.G. Guliev; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor D.A. Nosov; Professor A.M. Ovechkin; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor I.G. Rusakov; Professor S.I. Tkachev; Professor K.M. Figurin; M.I. Volkova, DMSc; V.V. Kapustin, DMSc; V.I. Shirokorad, DMSc; G.D. Efremov, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD, K.M. Nyushko, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2019.

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

Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции

Н.Е. Кушлинский¹, Е.С. Герштейн¹, И.О. Горячева¹, А.А. Морозов², А.А. Алферов¹, С.Д. Бежанова¹,
И.А. Казанцева², В.В. Базаев², В.Б. Матвеев¹

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

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

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский kne3108@gmail.com

Введение. Рак почки — одно из наиболее иммуночувствительных онкологических заболеваний. Значительный прорыв в этой области произошел в результате создания препаратов, направленных на подавление сигнального пути контрольных точек иммунитета — PD-1/PD-L, контролирующего в физиологических условиях аутоиммунную реакцию. Экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухоли изучают в качестве как предиктора эффективности соответствующей иммунотерапии, так и молекулярного маркера общего прогноза и выживаемости пациентов. С этой же целью можно использовать определение растворимых форм данных белков (sPD-1 и sPD-L1) в сыворотке крови.

Цель исследования — сравнительная оценка уровней содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови практически здоровых лиц, больных раком почки и пациентов с доброкачественными опухолями почки и анализ их взаимосвязи с основными клинико-морфологическими особенностями рака почки.

Материалы и методы. Обследовали 106 больных раком почки (64 мужчины и 42 женщины; возраст 33–81 год) и 11 пациентов с доброкачественными опухолями почки (3 мужчин и 8 женщин; возраст 29–84 года) почки. В контрольную группу вошли практически здоровые 19 мужчин и 18 женщин соответствующего возраста. У 57 больных диагностирована I, у 12 — II, у 15 — III и у 22 — IV стадии рака почки. Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови определяли с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа (Affimetrix, eBioscience, США).

Результаты. Содержание sPD-L1 в сыворотке крови первичных больных раком почки и пациентов с доброкачественными новообразованиями почки достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$). Уровень sPD-L1 достоверно возрастает с увеличением стадии заболевания ($p < 0,001$), индекса Т от 1 до 3, снижаясь при T4, достоверно выше при наличии метастазов в лимфатических узлах (N1 или N2), чем у больных с N0, повышен при наличии отдаленных метастазов, а также при опухолях степени злокачественности G₃₋₄ по сравнению с G₁₋₂. Уровни sPD-1 в обследованных группах достоверно не различались, не зависели от стадии рака почки, наличия метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах, но снижались при T4, по сравнению с показателями пациентов с менее распространенной первичной опухолью, и были достоверно ниже при светлоклеточном гистологическом варианте рака почки, чем при хромофобном и папиллярном.

Заключение. Уровень sPD-L1 при раке почки коррелирует с распространенностью процесса и степенью злокачественности опухоли и может рассматриваться в качестве перспективного маркера для мониторинга эффективности анти-PD1/PD-L1-терапии. Вопрос о клиническом значении sPD-1 требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: белки контрольных точек иммунитета, sPD-L1, sPD-1, почечно-клеточный рак, сыворотка крови

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции. Онкоурология 2019;15 (1):15–22.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-15-22

Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations

N.E. Kushlinski¹, E.S. Gershtein¹, I.O. Goryatcheva¹, A.A. Morozov², A.A. Alferov¹, S.D. Bezhanova¹,
I.A. Kazantseva², V.V. Bazaev², V.B. Matveev¹

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

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

Background. Renal cancer is one of the most immunosensitive oncologic diseases. A prominent breakthrough in this field was gained with the development of medications directed to the suppression of PD-1/PD-L1 immune check-point signaling pathway that in normal physiologic conditions controls autoimmune reactions. Tumor PD-1 and/or PD-L1 expression is investigated both as a predictor of corresponding immunotherapy efficiency, and as molecular markers of overall prognosis and patients' survival. This goal could be also attained by the measurement of soluble forms of these proteins (sPD-1 and sPD-L1) in blood serum.

Objective of the study — comparative evaluation of sPD-1 and sPD-L1 content in blood serum of practically healthy persons and patients with renal cancer and benign kidney tumors; analysis of the associations between these markers and clinical and pathologic characteristics of renal cancer.

Materials and methods. 106 renal cancer (64 male and 42 female; age 33–81 years) and 11 patients with benign kidney tumors (3 male and 8 female; age 29–84 years) were included in the study. Control group comprised 19 men and 18 women of matching age. 57 patients had stage I, 12 — II, 15 — III and 22 — stage IV renal cancer. Serum sPD-L1 and sPD-1 concentrations were measured using standard enzyme immunoassay kits (Affimetrix, eBioscience, USA).

Results. sPD-L1 levels in blood serum of patients with primary renal cancer and benign tumors were significantly higher than in control ($p < 0.0001$ and $p < 0.05$ respectively). sPD-L1 level significantly increased with disease stage ($p < 0.001$), with T index increase from 1 to 3 declining at T4, was significantly higher in patients with lymph node metastases (both N1, and N2) than in those without such lesions (N0); it was also increased in M⁺ patients, and in patients with grade III–IV in comparison to grade I–II tumors. sPD-1 levels did not differ significantly between study groups, did not depend on disease stage, presence of lymph node or distant metastases, but were decreased in patients with T4 as compared to those with less advanced primary tumor, and were significantly lower in patients with clear-cell than in those with chromophobic or papillary histologic variants.

Conclusion. Serum sPD-L1 in renal cancer patients correlates with disease progression and tumor grade, and can be regarded as promising marker for monitoring of anti-PD1/PD-L1 treatment efficiency. Potential clinical implications of sPD-1 require further investigations and analysis.

Key words: immune check-point proteins, sPD-L1, sPD-1, renal-cell cancer, blood serum

For citation: Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Goryatcheva I.O. et al. Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):15–22.

Введение

Рак почки занимает 3-е место среди опухолей мочеполовой системы, составляя около 3 % всех злокачественных новообразований у взрослого населения в мире. Длительное практически бессимптомное течение является причиной поздней диагностики рака почки: около 40 % пациентов на момент постановки диагноза имеют либо большую первичную опухоль, либо отдаленные метастазы. Кроме того, у 30 % пациентов с локализованным почечно-клеточным раком метастазы развиваются после хирургического удаления первичной опухоли. Возможности терапевтического лечения опухолей почки до недавнего времени были ограничены их низкой чувствительностью к стандартной химио- и лучевой терапии, а успехи в лечении, в первую очередь наиболее распространенного светлоклеточного варианта рака почки, достигнутые в последние годы, связаны с использованием антиангиогенных препаратов, ингибирующих активность рецепторов VEGF и некоторых других факторов роста, вовлеченных в процесс ангиогенеза [1].

Рак почки также считают одним из наиболее иммуночувствительных онкологических заболеваний, и в его комплексной терапии начали использовать неспецифические иммуномодуляторы, такие как интерлейкин 2 и интерферон α [2, 3]. Однако наиболее

значительный прорыв в этой области произошел в результате внедрения в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов, направленных на подавление активности сигнального пути так называемых контрольных точек иммунитета — PD-1/PD-L, который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность иммунного ответа, предотвращая аутоиммунную агрессию и повреждение собственных тканей [4].

Основные компоненты данного сигнального пути — белок программируемой клеточной гибели (programmed cell death protein) PD-1 — мембранный рецептор 1-го типа, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток, экспрессирующийся на их поверхности, — и 2 его лиганда PD-L1 и PD-L2. Наиболее важен PD-L1, известный также как кластер дифференцировки 274 (CD274) или гомолог B7 1-го типа (B7-H1). В норме он экспрессируется прежде всего на антигенпрезентирующих клетках, дендритных и макрофагоподобных клетках периферических органов, а также на клетках плаценты, островков поджелудочной железы и сетчатки. PD-L1 мРНК обнаруживается в существенно более широком спектре тканей, а индуцированная экспрессия PD-L1 может наблюдаться на Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках, клетках эпителия.

PD-1/PD-L1-путь стимулирует апоптоз антиген-специфичных Т-клеток в лимфатических узлах и одновременно подавляет апоптоз регуляторных супрессорных Т-клеток (Tregs). Активация PD-1/PD-L1-пути позволяет опухоли уйти от иммунного ответа посредством развития толерантности к Т-клеткам, активации апоптоза с последующим истощением пула эффекторных Т-клеток и усиления иммуносупрессивной функции Tregs. В связи с этим моноклональные антитела к PD-1 и PD-L1, предотвращающие их взаимодействие друг с другом и ингибирующие иммуносупрессивные эффекты, находят в последние годы активное применение в терапии многих онкологических заболеваний [5], в том числе почечно-клеточной карциномы [4, 6].

Помимо того, что экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухоли активно изучают в качестве предиктора эффективности соответствующей иммунотерапии [1], эти белки рассматривают и как молекулярные маркеры общего прогноза течения онкологических заболеваний и выживаемости пациентов. Продemonстрировано неблагоприятное влияние высокой активности PD-1/PD-L-пути на клиническое течение целого ряда опухолей [7–10], в том числе почечно-клеточной карциномы [11, 12].

К сожалению, результаты иммуногистохимического определения экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолях и изучения ее связи с эффективностью анти-PD-1-терапии в ряде крупных рандомизированных исследований оказались неоднозначными и зависящими от вида злокачественного новообразования [13–15]. Скорее всего, это связано с трудностями стандартизации иммуногистохимического тестирования, результаты которого зависят от техники подготовки образцов, применяемых антител, отличающихся по своей аффинности, специфичности и способности связываться с разными эпитопами исследуемых белков, а также от критериев, используемых при интерпретации полученных данных [14]. Одной из важнейших проблем иммуногистохимического тестирования PD-1 и PD-L1 является и то, что они экспрессируются не только на клетках самой опухоли, но и на инфильтрирующих ее клетках иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой тип экспрессии более клинически значим. Другая проблема — наличие не связанных с мембраной форм данных белков, которые могут давать ложноположительные результаты, при этом их роль в патогенезе опухолей пока не очень ясна.

В решении хотя бы части этих проблем важную роль может сыграть исследование растворимых форм PD-1 (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1), обнаруженных относительно недавно в периферической крови, в том числе онкологических больных [16]. Происхождение sPD-1 и sPD-L1 пока не установлено, однако,

как и растворимые формы других мембранных белков, они могут образовываться в результате 2 процессов: гидролитического отщепления внеклеточного домена или альтернативного сплайсинга мРНК нативной мембранной формы. Публикаций о роли sPD-1 и sPD-L1 пока немного, большинство из них суммированы в фундаментальном обзоре [16], а также в метааналитической работе [17], однако это направление активно развивается, и еще несколько работ опубликовано уже после выхода обзорных статей [18–21].

Цель исследования — сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови практически здоровых лиц, больных раком почки и пациентов с доброкачественными опухолями почки, а также анализ взаимосвязи уровня этих маркеров с основными клинико-морфологическими особенностями почечно-клеточного рака.

Материалы и методы

В исследование были включены 106 больных почечно-клеточным раком (64 мужчины и 42 женщины; медиана возраста 59 лет (33–81 год)) и 11 пациентов с доброкачественными новообразованиями почки (3 мужчин и 8 женщин; медиана возраста 52 года (29–84 года)), проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2015 г. При первичном поступлении обследовали 97 больных почечно-клеточным раком, на фоне прогрессирования заболевания — 9. Среди пациентов с доброкачественными новообразованиями у 6 была ангиомиолипома, у 3 — онкоцитомы и у 2 — кисты почек. В контрольную группу вошли практически здоровые 19 мужчин и 18 женщин (медиана возраста 49 лет (22–82 года)).

Гистологические варианты почечно-клеточного рака и доброкачественных новообразований почки выделяли согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (2016).

У 57 больных раком почки диагностирована I стадия заболевания, у 12 — II, у 15 — III и у 22 — IV. Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human PD-L1 Platinum ELISA и Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена. Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$. Во всех таблицах представлены показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Результаты

Содержание sPD-L1 в сыворотке крови первичных больных раком почки достоверно повышено по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,0001$). У пациентов, обследованных на фоне прогрессирования, уровень маркера также повышен, но различие не достигает уровня статистической значимости (табл. 1). Показатели пациентов с доброкачественными новообразованиями почки достоверно выше, чем таковые в контрольной группе ($p < 0,05$), но ниже, чем у первичных больных раком. Уровни sPD-1 во всех обследованных группах достоверно не различались. Значимых различий между содержанием sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови первичных и обследованных на фоне прогрессирования больных почечно-клеточным раком не обнаружено, поэтому дальнейший анализ клинико-морфологических корреляций проведен в общей группе из 106 пациентов.

Не выявлено значимой взаимосвязи уровня sPD-L1 с возрастом ни у пациентов, ни у лиц контрольной группы, хотя в литературе описано увеличение уровня этого маркера с возрастом [23]. Концентрация sPD-1 достоверно снижалась с возрастом только у лиц контрольной группы ($R = -0,38$; $p < 0,05$), но не у больных с опухолями почки. Среди больных раком почки уровень sPD-L1 в сыворотке крови мужчин был вдвое

выше, чем у женщин (медианы 32,1 и 17,9 пг/мл соответственно; $p < 0,05$), в контрольной группе такой закономерности не обнаружено. Содержание sPD-1 также было выше у мужчин, чем у женщин, но различие статистически значимо только при сравнении всей обследуемой выборки, включая контрольную группу (медианы 60,6 и 49,6 пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязи уровней исследуемых маркеров в сыворотке крови с основными показателями распространенности рака почки установлено (табл. 2), что уровень sPD-L1 достоверно возрастал с увеличением стадии заболевания ($p < 0,001$ по тесту Краскела–Уоллиса), на I стадии (медиана 17,8 пг/мл) практически не отличался от показателей пациентов с доброкачественными опухолями и контрольной группы (см. табл. 1), а на III–IV стадии превышал их соответственно в 2 и 3 раза по медиане. Более сложной оказалась взаимосвязь с размером и распространенностью первичной опухоли (индекс T): наиболее высокие уровни sPD-L1 отмечены при T2 (опухоль >7 см в диаметре, ограниченная почкой) и T3 (опухоль распространяется на главные вены или окружающую ткань, но не прорастает почечную фасцию), а при T4 (опухоль распространяется за пределы фасции Герота) происходило снижение маркера. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах независимо от их количества (N1 или N2) уровень sPD-L1 достоверно выше, чем у больных без регионарных метастазов (N0), он также повышен при наличии отдаленных метастазов (M+).

Концентрация sPD-1 достоверно не зависела от стадии почечно-клеточного рака, наличия метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах, но как и уровень sPD-L1, снижалась при распространении опухоли за пределы фасции Герота (T4)

Таблица 1. Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных с опухолями почки и лиц контрольной группы, пг/мл

Table 1. Serum sPD-L1 and sPD-1 levels in patients with renal cell carcinoma and control subjects, pg/ml

Обследованная группа Examined group	n	sPD-L1		sPD-1	
		медиана median	25–75 %	медиана median	25–75 %
Больные первичным раком почки (группа 1) Patients with primary renal cell carcinoma (group 1)	97	28,6 ¹	12,2–45,3	58,8	43,8–78,0
Больные раком почки на фоне прогрессирования (группа 2) Patients with progressive renal cell carcinoma (group 2)	9	18,1	10,7–35,2	58,2	52,1–63,2
Больные с доброкачественными опухолями почки (группа 3) Patients with benign kidney tumors (group 3)	11	19,3 ²	14,6–42,2	46,7	33,0–51,8
Контроль (K) Control (K)	37	13,0	0,9–19,3	55,4	39,2–67,2

¹ $p_{1-K} < 0,0001$; ² $p_{3-K} < 0,05$.

Таблица 2. Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных раком почки в зависимости от показателей распространенности опухоли, пг/мл

Table 2. Serum sPD-L1 and sPD-1 levels in patients with renal cell carcinoma depending on tumor advancement, pg/ml

Показатель распростра- ненности Advancement indicator	n	sPD-L1		sPD-1	
		медиана median	25–75 %	медиана median	25–75 %
Стадия: Stage:					
I	57	18,0	10,7–32,9	55,1	40,9–74,5
II	12	27,4	14,7–40,6	60,8	40,8–77,9
III	15	38,4 ¹	4,9–69,3	66,9	50,2–81,3
IV	22	41,6 ²	28,6–60,6	63,0	56,0–72,7
Размер и распространение первичной опухоли: Size and advancement of primary tumor:					
T1	55	18,0	10,7–32,5	55,0	41,5–74,5
T2	18	35,7 ³	27,0–46,9	66,7	48,5–79,9
T3	30	38,4 ⁴	17,7–66,5	63,7 ⁵	51,0–78,0
T4	3	25,3	20,9–32,1	27,7	11,6–61,9
Метастазы в лимфатиче- ских узлах: Lymph node metastases:					
N0	88	24,3	12,0–37,2	58,5	44,4–75,9
N1	8	42,0 ⁶	28,7–63,7	58,8	37,9–76,9
N2	10	40,5 ⁷	26,6–56,7	62,5	48,5–108
Отдаленные метастазы: Distant metastases:					
M0	95	26,6	11,9–38,7	58,6	43,8–79,9
M+	11	40,5 ⁸	26,9–65,7	62,9	45,5–69,7

¹ $p_{I-III} < 0,05$; ² $p_{I-IV} < 0,01$.

³ $p_{2-1} < 0,01$; ⁴ $p_{3-1} < 0,01$; ⁵ $p_{3-4} < 0,05$.

⁶ $p_{1-0} < 0,05$; ⁷ $p_{2-0} < 0,05$; ⁸ $p_{M+ - M0} < 0,05$.

по сравнению с показателями пациентов с менее распространенной первичной опухолью (различие между T3 и T4 достоверно; $p < 0,05$).

По гистологическому строению большинство злокачественных опухолей почки (85,0 %) представляли собой светлоклеточный, 6,4 % – хромофобный, 8,2 % – папиллярный рак. Достоверных различий сывороточных уровней sPD-L1 в зависимости от гистологического строения опухоли не обнаружено (табл. 3). Следует отметить только относительно более высокий уровень маркера при папиллярном раке 2-го типа, а также его статистически значимое повышение при опухолях III–IV (G_{3-4}) степени злокачественности по сравнению с I–II (G_{1-2}) ($p < 0,05$). Уровни sPD-1 не были связаны со степенью злокачественности рака почки, но были достоверно ниже при светлоклеточном гистологическом варианте, чем при хромофобном и папиллярном (см. табл. 3).

Обсуждение

Таким образом, уровень sPD-L1 – растворимой формы ключевого лиганда белка контролируемой

клеточной гибели PD1 – в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком повышен по сравнению с контрольной группой, увеличивается по мере нарастания распространенности процесса, а также при опухолях высокой степени злокачественности. Эти данные соответствуют результатам единственной опубликованной до настоящего времени работы, посвященной исследованию sPD-L1 (sB7-H1) у больных светлоклеточным раком почки [24], в которой продемонстрировано также уменьшение выживаемости пациентов с высоким уровнем sB7-H1.

Повышение сывороточной концентрации sPD-L1 и его связь с распространенностью процесса отмечены также у больных раком желудка, печени, немелкоклеточным раком легкого, некоторыми видами лимфом [16]. Для этих заболеваний продемонстрировано неблагоприятное влияние высоких уровней sPD-L1 на выживаемость пациентов. В то же время данные по плоскоклеточному раку головы и шеи противоречивы, а при раке поджелудочной железы и раке шейки матки достоверного увеличения уровня sPD-L1 и его

Таблица 3. Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных раком почки в зависимости от гистологического строения и степени злокачественности опухоли, пг/мл

Table 3. Serum sPD-L1 and sPD-1 levels in patients with renal cell carcinoma depending on tumor histological structure and malignancy, pg/ml

Показатель распространенности Advancement indicator	n	sPD-L1		sPD-1	
		медиана median	25–75 %	медиана median	25–75 %
Гистологическое строение: Histological structure:					
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	90	26,8	12,2–40,7	55,4	40,9–72,6
хромофобный рак chromophobe carcinoma	7	18,0	12,2–47,1	76,0 ¹	60,6–209
папиллярный рак 1-го типа papillary type 1	6	27,7	12,2–33,6	97,1 ²	79,9–123
папиллярный рак 2-го типа papillary type 2	3	77,2	29,6–78,8	87,0 ³	72,7–107
Степень злокачественности: Malignancy grade:					
G ₁	8	23,8	4,9–79,3	74,4 ⁴	50,6–118
G ₂	60	24,7	10,7–36,0	55,1	40,9–75,8
G _{1–2}	68	24,3 ⁵	10,7–36,0	56,8	42,7–78,0
G ₃	17	32,1	19,5–69,3	62,4	37,9–79,9
G ₄	14	35,5	9,3–51,0	62,6	53,1–73,2
G _{3–4}	31	32,3	18,1–56,7	62,4	45,5–73,9

¹ $p_{ce vs xp} < 0,01$; ² $p_{ce vs pap1} < 0,001$; ³ $p_{ce vs pap2} < 0,05$; ⁴ $p_{G1 vs G2} < 0,05$; ⁵ $p_{G1-2 vs G3-4} < 0,05$.

¹ $p_{cl vs chr} < 0,01$; ² $p_{cl vs pap1} < 0,001$; ³ $p_{cl vs pap2} < 0,05$; ⁴ $p_{G1 vs G2} < 0,05$; ⁵ $p_{G1-2 vs G3-4} < 0,05$.

Примечание. Степень злокачественности оценивали только для светлоклеточного и папиллярного рака.

Note. Malignancy grade was evaluated only for clear-cell and papillary carcinomas.

взаимосвязи с клинико-морфологическими факторами не выявлено [16].

В отличие от лиганда, уровень растворимого рецептора sPD-1 практически не зависит от распространенности и степени злокачественности рака почки, но связан с его гистологическим строением — он значительно ниже при наиболее распространенном светлоклеточном варианте, чем при других типах рака почки. Исследований, посвященных клиническому значению sPD-1 при почечно-клеточном раке, до настоящего времени не опубликовано. Описано повышение уровня sPD-1 на фоне успешного лечения больных немелкоклеточным раком легкого эрлотинибом, его взаимосвязь с риском развития гепатоцеллюлярного рака у больных гепатитом С, а при исследовании больных раком поджелудочной железы, шейки матки, головы и шеи взаимосвязи уровней sPD-1 с распространенностью процесса и прогнозом заболевания не обнаружено [16].

Необходимо отметить, что по большинству локализаций опубликованы только единичные исследования (особенно это касается sPD-1), в которых использованы разнообразные тест-системы. В частности, X. Frigola и соавт. [24], изучавшие sB7-H1 при раке почки, использовали систему, разработанную непосредственно в их лаборатории, тогда как представленное нами ис-

следование выполнено с помощью стандартизованных наборов реагентов для иммуноферментного анализа. Все это приводит к значительному разбросу получаемых результатов, невозможности на данном этапе определить четкие пороговые значения для предиктивных, прогностических и диагностических целей.

Заключение

Результаты исследования sPD-L1, накопившиеся за последние несколько лет, свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения роли этого маркера при опухолях различных локализаций. На основании этих данных, включая результаты настоящего исследования, можно предположить, что циркулирующий в крови sPD-L1, связываясь с PD-1 на лимфоцитах, способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа и прогрессированию заболевания, хотя существование такого механизма пока не доказано. Более сложным и неоднозначным представляется вопрос о клиническом значении sPD-1, который требует дальнейшего накопления материала и его анализа. Особый интерес может представлять изучение динамики сывороточных маркеров сигнального пути контрольных точек иммунитета на фоне специфической анти-PD-1/PD-L-терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ainsworth N.L., Lee J.S., Eisen T. Impact of anti-angiogenic treatments on metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2009;9(12):1793–805. DOI: 10.1586/era.09.144. PMID: 19954291.
2. Bracarda S., Porta C., Boni C. et al. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol* 2013;63(2):254–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. PMID: 22964169.
3. Procopio G., Verzoni E., Bracarda S. et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results of the ROSORC trial. *Ann Oncol* 2013;24(12):2967–71. DOI: 10.1093/annonc/mdt375. PMID: 24063860.
4. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67. [Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Cancer Urology* 2018;14(2):54–67. (In Russ.)].
5. Hamanishi J., Mandai M., Matsumura N. et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol* 2016;21(3):462–73. DOI: 10.1007/s10147-016-0959-z. PMID: 26899259.
6. Massari F., Santoni M., Ciccicarese C. et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):114–21. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013. PMID: 25586601.
7. Sacher A.G., Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1217–22. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0639. PMID: 27310809.
8. Tsang J.Y., Au W.L., Lo K.Y. et al. PD-L1 expression and tumor infiltrating PD-1+ lymphocytes associated with outcome in HER2+ breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(1):19–30. DOI: 10.1007/s10549-016-4095-2. PMID: 28058578.
9. Wang Y., Lin J., Cui J. et al. Prognostic value and clinicopathological features of PD-1/PD-L1 expression with mismatch repair status and desmoplastic stroma in Chinese patients with pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017;8(6):9354–65. DOI: 10.18632/oncotarget.14069. PMID: 28030840.
10. Zhu X., Lang J. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2016;142(1):184–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002. PMID: 27063803.
11. Kim K.S., Sekar R.R., Patil D. et al. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2018;7(4):e1413519. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1413519. PMID: 29632730.
12. Erlmeier F., Weichert W., Schrader A.J. et al. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2017;34(6):99. DOI: 10.1007/s12032-017-0961-y. PMID: 28432616.
13. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S. et al. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2017;22(4):629–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1122-1. PMID: 28382562.
14. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A. et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(5):275–87. DOI: 10.1038/nrc.2016.36. PMID: 27079802.
15. Yun S., Vincelette N.D., Green M.R. et al. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med* 2016;5(7):1481–91. DOI: 10.1002/cam4.732. PMID: 27167347.
16. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget* 2017;8(57):97671–82. DOI: 10.18632/oncotarget.18311. PMID: 29228642.
17. Ding Y., Sun C., Li J. et al. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol* 2017;86(5):361–7. DOI: 10.1111/sji.12596. PMID: 28930374.
18. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K. et al. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2018;24(4):896–905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664. PMID: 29233903.
19. Guo X., Wang J., Jin J. et al. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol* 2018;11(3):779–85. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.012. PMID: 29698935.
20. Kim H.J., Park S., Kim K.J. et al. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;129(1):130–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.027. PMID: 19954291.
21. Huang X., Zhang W., Zhang Z. et al. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer* 2018;9(14):2525–31. DOI: 10.7150/jca.25011. PMID: 30026851.
22. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, Lyon, 2016.
23. Chen Y., Wang Q., Shi B. et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine* 2011;56(2):231–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2011.06.004. PMID: 21733718.
24. Frigola X., Inman B.A., Lohse C.M. et al. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1915–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0250. PMID: 21355078.

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, руководство выполнением работы, редактирование рукописи;
Е.С. Герштейн: обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов лабораторных исследований, написание текста рукописи;
И.О. Горячева, А.А. Алферов: выполнение иммуноферментных исследований sPD-1, sPD-L1;
А.А. Морозов: анализ данных историй болезни;
С.Д. Бежанова, И.А. Казанцева: пересмотр и анализ гистологических препаратов;
В.В. Базасев, В.Б. Матвеев: клиническая работа с пациентами, сбор материала для исследования.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii: developing the research design, job management, article editing;
E.S. Gershtein: reviewing of publications of the article's theme, analysis of laboratory results, article writing;
I.O. Goryatcheva, A.A. Alferov: immunoassay studies sPD-1, sPD-L1;
A.A. Morozov: case study data analysis;

S.D. Bezhanova, I.A. Kazantseva: revision and analysis of histological preparations;
V.V. Bazaev, V.B. Matveev: clinical work with patients, collection of material for the study.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

И.О. Горячева/I.O. Goryatcheva: <https://orcid.org/0000-0001-5522-291X>

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

А.А. Алферов/A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>

С.Д. Безжанова/S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>

И.А. Казанцева/I.A. Kazantseva: <https://orcid.org/0000-0002-3091-1513>

В.В. Базаев/V.V. Bazaev: <https://orcid.org/0000-0003-0124-1001>

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: 20.09.2018. Принята к публикации: 23.01.2019.

Article received: 20.09.2018. Accepted for publication: 23.01.2019.

Прогностическая роль экспрессии маркера PBRM1 при светлоклеточном раке почки

Д.Г. Заридзе, Н.Н. Мазуренко, С.Д. Бежанова, Д.М. Максимович, О.В. Шаньгина,
В.А. Драудин-Крыленко, А.Ф. Мукерия, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Оксана Валентиновна Шаньгина oshangina@mail.ru

Введение. Светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) является наиболее частым гистологическим типом рака этой локализации. Выделяют 16 генов, нарушения которых играют значительную роль в канцерогенезе скПКР. Вторым по частоте генетических нарушений в скПКР после гена-супрессора VHL является ген PBRM1, который мутирует в 40–50 % случаев скПКР. **Цель исследования** — анализ влияния нарушений экспрессии белка PBRM1 на выживаемость пациентов со скПКР.

Материалы и методы. В исследование были включены 137 пациентов с впервые выявленным и гистологически верифицированным диагнозом скПКР. Для каждого участника исследования были собраны детальная медицинская информация и данные анкетирования. От всех больных до начала лечения были получены образцы крови и удаленной во время хирургической операции опухолевой ткани. Все пациенты ежегодно прослеживаются в целях получения актуальной информации об их жизненном статусе, динамике заболевания, лечении. Минимальное время наблюдения — 22 мес, максимальное — 128 мес, среднее — 61,8 мес, медиана — 48 мес. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии PBRM1 было выполнено по стандартной методике с поликлональными кроличьими антителами PBI[NIN2] N-term (GeneTex 100781) в разведении 1:50, проявление проводилось с использованием DAB. Белковый продукт гена PBRM1 дикого типа в норме функционирует и выявляется в ядре. Отсутствие ядерной экспрессии PBRM1 указывает на генетические или эпигенетические нарушения.

Результаты. Специфическая для рака почки выживаемость статистически достоверно ниже у больных, в опухолевых клетках которых нет экспрессии белка PBRM1. Наилучшая 5- (84 %) и 10-летняя (84 %) выживаемость отмечена у больных с диффузной ядерной экспрессией белка PBRM1. Различия в выживаемости этих больных и тех, у которых нет экспрессии белка PBRM1, статистически высоко достоверны ($p = 0,004$). Нами впервые проведен анализ выживаемости больных скПКР с фокальной ядерной экспрессией PBRM1. У этих пациентов выживаемость ниже, чем у больных с диффузной экспрессией, но выше, чем у больных с отсутствием ядерной экспрессии PBRM1 ($p = 0,02$). Цитоплазматическая экспрессия PBRM1 на выживаемость не влияет.

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты указывают на прогностическую значимость активности гена PBRM1, нарушение функции которого встречается почти в половине случаев скПКР. ИГХ-исследование является адекватным, надежным и доступным методом для определения экспрессии белка PBRM1 и, соответственно, может применяться на практике. Особенно следует отметить благоприятное течение и прогноз болезни у пациентов с I–II стадиями скПКР, у которых сохранена ядерная экспрессия белка PBRM1: 5-летняя выживаемость у них составляет 100 %. Это наблюдение крайне важно для принятия решения по тактике лечения таких больных.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, выживаемость, экспрессия, ген PBRM1

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мазуренко Н.Н., Бежанова С.Д. и др. Прогностическая роль экспрессии маркера PBRM1 при светлоклеточном раке почки. Онкоурология 2019;15(1):23–31.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-23-31

Prognostic role of PBRM1 marker expression in clear-cell renal-cell carcinoma

D.G. Zaridze, N.N. Mazurenko, S.D. Bezhanova, D.M. Maksimovich, O.V. Shangina,
V.A. Draudin-Krylenko, A.F. Mukeria, V.B. Matveev

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

Background. Clear-cell renal-cell carcinoma (CCRCC) is the most common histological type of cancer of this localization. Changes in 16 genes were identified as significant in carcinogenesis of CCRCC. After VHL suppressor gene, PBRM1 gene is the second by frequency of genetic abnormalities in CCRCC and it is mutated in 40–50 % cases of CCRCC.

The study objective is to analyze the effect of abnormalities in PBRM1 protein expression on survival of patients with CCRCC.

Materials and methods. The study included 137 patients with newly diagnosed and histologically confirmed CCRCC. For all study participant, detailed medical history and questionnaire data were acquired. Prior to treatment, blood samples and tumor tissue removed during surgery were obtained from all patients. All patients are annually followed up for current information on their life status, disease dynamics, treatment.

Minimal follow-up time is 22 months, maximal is 128 months, mean is 61.8 months, median is 48 months. Immunohistochemical (IHC) testing of PBRM1 expression was performed using standard technique with polyclonal rabbit antibodies PB1[N1N2] N-term (GeneTex 100781) with 1:50 dilution, DAB staining. Normally, protein product of the wild type PBRM1 gene is functioning and can be detected in the nucleus. Absence of nuclear expression of PBRM1 points to genetic or epigenetic abnormalities.

Results. Renal cancer-specific survival is significantly lower in patients without expression of the PBRM1 protein in tumor cells. The longest 5- (84 %) and 10-year (84 %) survival was observed in patients with diffuse nuclear expression of the PBRM1 protein. Difference in survival of these patients compared to patients without PBRM1 protein expression is statistically significant ($p = 0.004$). We have performed an analysis of the association between survival of patients with CCRCC and focal nuclear PBRM1 expression. In these patients, survival is lower than in patients with diffuse expression but higher than in patients without nuclear expression of PBRM1 ($p = 0.02$). Cytoplasmic expression of PBRM1 doesn't affect survival.

Conclusion. The obtained results point to prognostic value of PBRM1 gene activity which is abnormal in almost half of all CCRCC cases. IHC testing is an appropriate, reliable and affordable method for determination of PBRM1 protein expression and therefore can be used in practice. Favorable course and prognosis in patients with stage I–II CCRCC and preserved nuclear expression of the PBRM1 protein should be noted: 5-year survival for these patients is 100 %. This observation is crucial for making decisions on treatment of these patients.

Key words: clear-cell renal-cell carcinoma, survival, expression, PBRM1 gene

For citation: Zaridze D.G., Mazurenko N.N., Bezhanova S.D. et al. Prognostic role of PBRM1 marker expression in clear-cell renal-cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):23–31.

Введение

Ежегодно в мире регистрируют около 300 тыс. новых случаев рака почки и более 134 тыс. смертей от этого заболевания. В последние годы заболеваемость раком почки в мире ежегодно увеличивается на 3–5 %, а смертность уменьшается [1, 2]. В России в 2017 г. зарегистрированы 13 556 заболевших мужчин и 11 223 женщины, умерли 5180 мужчин и 3206 женщин [3]. Заболеваемость раком почки в России, как и в других странах мира, растет. С 1990 г. заболеваемость данной патологией среди мужчин выросла почти в 4 раза, среди женщин — в 2 раза. В то же время смертность имеет тенденцию к снижению [4, 5]. С учетом значительного роста заболеваемости раком почки исследование прогноза этой патологии в зависимости от различных морфологических, клинических, молекулярных и других параметров весьма актуально.

Наиболее частым (80–85 %) гистологическим типом рака почки является светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) [6]. Прогноз при ранних, локализованных формах скПКР (I и II стадии) достаточно благоприятен, и показатели 5-летней выживаемости составляют 70 %, однако при наличии отдаленных метастазов (IV стадия) они не превышают 10 % [2]. Представляется важным определение прогностических молекулярно-генетических маркеров прогрессирования скПКР.

Выделяют 16 генов, нарушения которых играют значительную роль в канцерогенезе почечно-клеточного рака. Нарушения гена-супрессора *VHL*, участвующего в активации VHL-HIF-пути, — раннее и наиболее частое событие в канцерогенезе почечно-клеточного рака [7]. Вторым по частоте генетических нарушений в скПКР является ген *PBRM1* [8, 9]. Этот ген расположен на хромосоме 3 в локусе 3p21

и кодирует белок BAF180 (BRG1-associated factor 180) или PBRM1, который является 2мDa-компонентом нуклеосом-ремоделирующего комплекса SWI/SNF. Комплекс SWI/SNF использует аденозинтрифосфат для мобилизации нуклеосом, вызывая вставку или удаление гистонов от хроматина. Таким образом, SWI/SNF вовлечен в регуляцию генов при многих клеточных процессах, включая клеточный цикл, репарацию ДНК, клеточную смерть, метаболизм, контроль клеточной пролиферации, дифференцировки и канцерогенез. Этот комплекс — ключевой регулятор экспрессии генов через ассоциацию с большим числом факторов. Мутации в генах, входящих в комплекс SWI/SNF, выявляют в 20 % опухолей разной локализации [10]. Выяснилось, что нарушения гена *VHL* недостаточны для активации HIF1/STAT3-сигнального пути, так как белок PBRM1 противодействует эффекту потери функции VHL в развитии скПКР [11].

Несмотря на то что нарушения *PBRM1* характерны для скПКР, сведения о его прогностической роли недостаточны и противоречивы [12–17]. Наличие мутаций *PBRM1* связано с инвазивностью скПКР. Однако связи между мутационным статусом *PBRM1* и безрецидивной и общей выживаемостью пациентов не выявлено [12, 14]. В то же время показано, что отсутствие или низкая экспрессия PBRM1 коррелирует с прогрессированием заболевания и низкой общей выживаемостью пациентов скПКР [15–17].

По данным баз COSMIC и MutDB, в гене *PBRM1* насчитывается 715 мутаций [18], которые выявляют секвенированием по Сэнгеру [12] либо полноэкзомным или полногеномным секвенированием нового поколения (NGS) [11, 14, 18]. Однако наиболее часто об инактивации гена *PBRM1* судят по результатам анализа экспрессии белкового продукта PBRM1

с использованием иммуногистохимического (ИГХ) метода. При сравнении данных ИГХ- и генетического анализа была выявлена положительная корреляция экспрессии PBRM1 в ядре с наличием гена дикого типа [19], что позволяет использовать ИГХ для определения экспрессии PBRM1 при исследованиях большого количества наблюдений [15–17, 20].

Цель исследования — анализ влияния нарушения экспрессии белка PBRM1 на выживаемость пациентов со скПКР.

Материалы и методы

В исследование были включены 137 пациентов, которые находились на лечении в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с впервые выявленным и гистологически верифицированным диагнозом скПКР. Больные были отобраны из базы данных молекулярно-эпидемиологического исследования рака почки, проводимого в отделе эпидемиологии и профилактики злокачественных опухолей с 2007 г. по настоящее время. Для каждого участника исследования были собраны детальная медицинская информация и данные анкетирования (медицинский и семейный анамнез, образ жизни, профессиональная занятость и др.). От всех

больных до начала лечения были получены образцы крови и удаленной во время хирургической операции опухолевой ткани. Для изготовления парафиновых блоков фрагменты опухолевой ткани фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и заливали парафином. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинизировали по стандартной схеме. ИГХ-исследование экспрессии PBRM1 было выполнено по стандартной методике с поликлональными кроличьими антителами PB1[N1N2] N-term (GeneTex 100781) в разведении 1:50, проявление проводилось с использованием DAB. Внутренним положительным контролем служила окраска лимфоцитов, стромальных фибробластов или эндотелиальных клеток на том же срезе. Все пациенты ежегодно прослеживаются в целях получения актуальной информации об их жизненном статусе, динамике заболевания, лечении, причинах смерти.

Статистические методы. Оценивали 5- и 10-летнюю специфическую для рака почки выживаемость (cancer specific survival) методом Каплана–Майера [21]. Метод предполагает разделение пациентов на 2 группы: в 1-ю включены умершие от скПКР, во 2-ю — живые на момент последнего прослеживания и бывшие из прослеживания (умершие от других

Таблица 1. Распределение пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком по полу, возрасту и стадии заболевания в зависимости от типа экспрессии PBRM1

Table 1. Distribution of patients with clear-cell renal-cell carcinoma by sex, age and disease stage depending on PBRM1 expression type

Характеристика Characteristic	Ядерная экспрессия Nuclear expression	Цитоплазматическая экспрессия Cytoplasmic expression	Экспрессии нет No expression	Всего Total
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	48 (35,0)	18 (13,2)	71 (51,8)	137 (100)
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%):				
<60 лет <60 years	24	14	43	81 (59,1)
≥60 лет ≥60 years	24	4	28	56 (40,9)
<i>p</i> (χ^2)	0,12			
Стадия, <i>n</i> (%): Stage, <i>n</i> (%):				
I–II	20	3	20	43 (31,4)
III–IV	28	15	51	94 (68,6)
<i>p</i> (χ^2)	0,11			
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%):				
мужской male	33	12	46	91 (66,4)
женский female	15	6	25	46 (33,6)
<i>p</i> (χ^2)	0,90			

Таблица 2. Экспрессия белка PBRM1 в исследуемых группах

Table 2. PBRM1 protein expression in the studied groups

Тип экспрессии белка PBRM1 PBRM1 protein expression type	Пациенты, умершие от светлоклеточного почечно-клеточного рака (n = 50) Patients who died of clear-cell renal-cell carcinoma (n = 50)	Цензурированные пациенты (n = 87) Censored patients (n = 87)	Всего Total
Ядерная Nuclear	11	37	48
Цитоплазматическая Cytoplasmic	8	10	18
Нет экспрессии No expression	31	40	71
Нет ядерной экспрессии No nuclear expression	39	50	89
Ядерная (I и II стадии) Nuclear (stage I and II)	1	19	20
Нет ядерной экспрессии (I и II стадии) No nuclear expression (stage I and II)	7	16	23
Ядерная (III и IV стадии) Nuclear (stage III and IV)	10	18	28
Нет ядерной экспрессии (III и IV стадии) No nuclear expression (stage III and IV)	32	34	66
Диффузная ядерная Diffuse nuclear	4	28	32
Фокальная ядерная Focal nuclear	7	9	16

причин, недоступные для контакта). Вторая группа обозначена как «цензурированные наблюдения» (censored observations).

Для сравнения показателей выживаемости пациентов с различной экспрессией PBRM1 использовали *log-rank*-тест (Savage, Mantel-Cox). Гетерогенность сравниваемых групп оценивали методом χ^2 . Использовали пакет статистических программ STATA [22].

Результаты

Характеристика 137 пациентов с впервые выявленным скПКР представлена в табл. 1. Преобладали мужчины (66,4 %) и пациенты моложе 60 лет (59,1 %), у 68,6 % больных была III–IV стадия скПКР.

Причиной смерти 50 пациентов был скПКР. Во 2-й группе 2 из 87 пациентов умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (время прослеживания 26 и 31 мес), 2 — от другой злокачественной опухоли (время прослеживания 30 мес (рак поджелудочной железы) и 111 мес (рак яичников)), 83 пациента были живы на момент последнего прослеживания (2017–2018 гг.). Представленные данные о жизненном статусе больных и причинах смерти основаны на их ежегодном просле-

живании. Минимальное время прослеживания — 22 мес, максимальное — 128 мес, среднее — 61,8 мес, медиана — 48 мес.

Экспрессия белка PBRM1. Белковый продукт гена *PBRM1* дикого типа в норме функционирует и выявляется в ядре. Отсутствие ядерной экспрессии PBRM1 указывает на генетические или эпигенетические нарушения. Ядерная экспрессия белка PBRM1 имела место в 48 наблюдениях, цитоплазматическая — в 18 и не зависела от пола, возраста и стадии скПКР (см. табл. 1). Распределение типа экспрессии белка PBRM1 в зависимости от группы наблюдения представлено в табл. 2.

На рис. 1 представлены микрофотографии срезов образцов скПКР, обработанных антителами PB1 к PBRM1. Выявлено несколько вариантов ИГХ-окрашивания: а) ядерное диффузное окрашивание, когда экспрессия PBRM1 имеет место почти во всех опухолевых клетках (см. рис. 1а); б) ядерное фокальное окрашивание — ядерная экспрессия исследуемого белка PBRM1 наблюдается не во всех, а только в части клеток (см. рис. 1б); в) отсутствует ядерная экспрессия, однако отмечается диффузное цитоплазматическое окрашивание с антителами PB1 (см. рис. 1в);

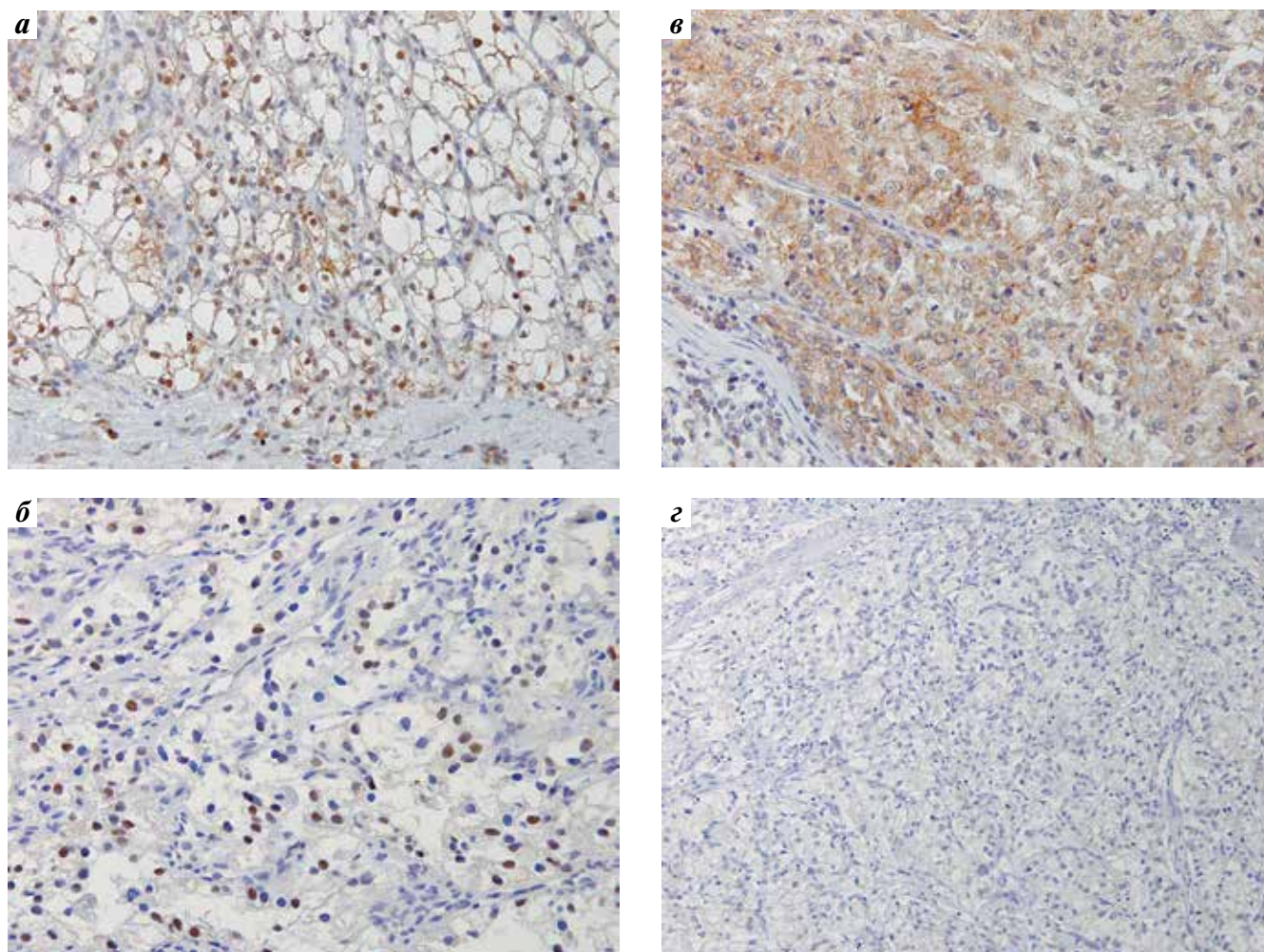


Рис. 1. Клетки светлоклеточного почечно-клеточного рака: а – диффузная ядерная экспрессия *PBRM1* ($\times 400$); б – фокальная ядерная экспрессия *PBRM1* ($\times 400$); в – диффузное цитоплазматическое окрашивание с антителами *PBI* ($\times 400$); г – отсутствие окрашивания с антителами *PBI* ($\times 200$)

Fig. 1. Clear-cell renal-cell carcinoma cells: а – diffuse nuclear expression of *PBRM1* ($\times 400$); б – focal nuclear expression of *PBRM1* ($\times 400$); в – diffuse cytoplasmic staining with *PBI* antibodies ($\times 400$); г – absence of staining with *PBI* antibodies ($\times 200$)

г) отсутствует как ядерное, так и цитоплазматическое окрашивание (см. рис. 1г).

Все пациенты со скПКР были разделены на 4 подгруппы: 1-я – с ядерной диффузной экспрессией *PBRM1*, 2-я – с ядерной фокальной экспрессией, 3-я – с цитоплазматической экспрессией и 4-я – с отсутствием экспрессии.

На рис. 2 представлена специфическая для скПКР выживаемость в зависимости от наличия в опухоли диффузной ядерной экспрессии или полного отсутствия экспрессии *PBRM1*. У больных с диффузной ядерной экспрессией 5- (84 %) и 10-летняя (84 %) выживаемость статистически достоверно ($p = 0,004$) выше, по сравнению с больными, у которых нет экспрессии белка *PBRM1* (5- и 10-летняя выживаемость – 57 и 37 % соответственно).

Выживаемость в 2 группах больных скПКР, в опухолевых клетках которых присутствовала или отсут-

ствовала ядерная экспрессия *PBRM1* (фокальная и диффузная), представлена на рис. 3. Показатели 5- и 10-летней выживаемости в группе больных, у которых отсутствовала ядерная экспрессия, составили соответственно 59 и 43 %, в группе с ядерной экспрессией – 77 и 70 % соответственно. Различия в выживаемости между этими 2 группами статистически достоверно ($p = 0,03$).

У больных с I–II стадиями скПКР наличие ядерной экспрессии (диффузной и фокальной) статистически ($p = 0,02$) достоверно увеличивает показатели 5- и 10-летней выживаемости (рис. 4). В группе из 20 больных с наличием ядерной экспрессии белка *PBRM1* 1 пациент умер от скПКР в самом конце периода наблюдения, что и объясняет резкое «падение» кривой выживаемости. У больных с III–IV стадиями заболевания ядерная экспрессия *PBRM1* на выживаемость не повлияла (графически не представлено).

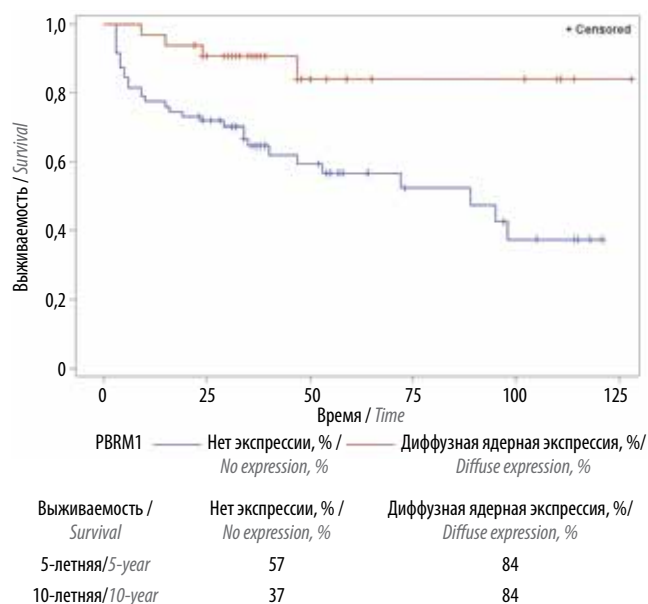


Рис. 2. Выживаемость больных светлоклеточным почечно-клеточным раком с диффузной ядерной экспрессией PBRM1 и полным ее отсутствием (p (log-rank) = 0,004)

Fig. 2. Survival of patients with clear-cell renal-cell carcinoma with diffuse nuclear expression of PBRM1 and its absence (p (log-rank) = 0.004)

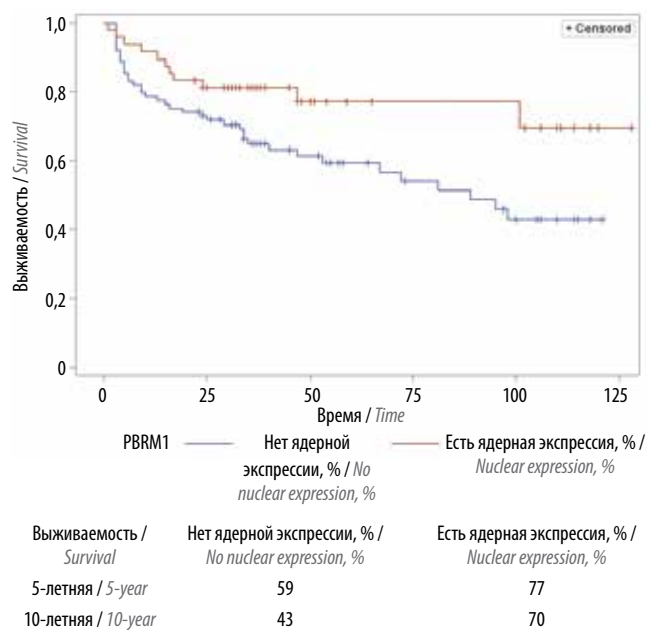


Рис. 3. Выживаемость больных светлоклеточным почечно-клеточным раком в зависимости от наличия ядерной (диффузной и фокальной) экспрессии PBRM1 (p (log-rank) = 0,03)

Fig. 3. Survival of patients with clear-cell renal-cell carcinoma depending on the presence of nuclear (diffuse and focal) expression of PBRM1 (p (log-rank) = 0.03)

Анализ результатов экспрессии белка PBRM1 в цитоплазме опухолевых клеток не выявил ее связи с выживаемостью больных скПКР. Показатели 5- и 10-летней выживаемости больных с цитоплаз-

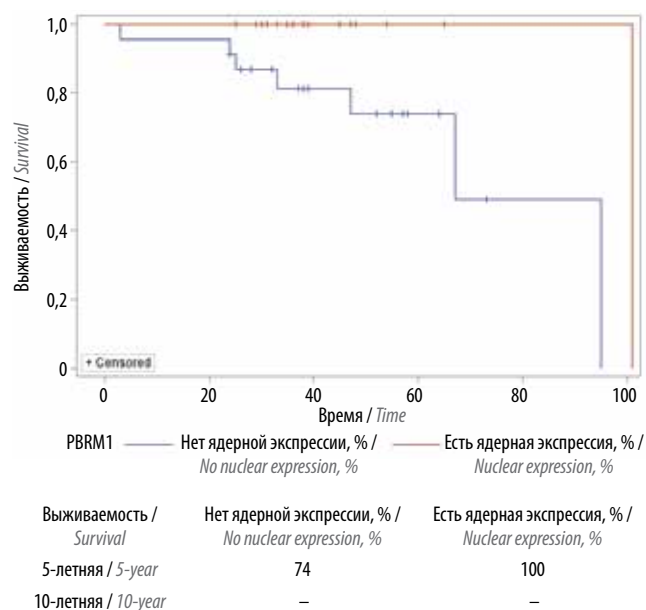


Рис. 4. Выживаемость больных светлоклеточным почечно-клеточным раком I–II стадий в зависимости от наличия ядерной (диффузной и фокальной) экспрессии PBRM1 (p (log-rank) = 0,02)

Fig. 4. Survival of patients with stage I–II clear-cell renal-cell carcinoma depending on the presence of nuclear (diffuse and focal) expression of PBRM1 (p (log-rank) = 0.02)

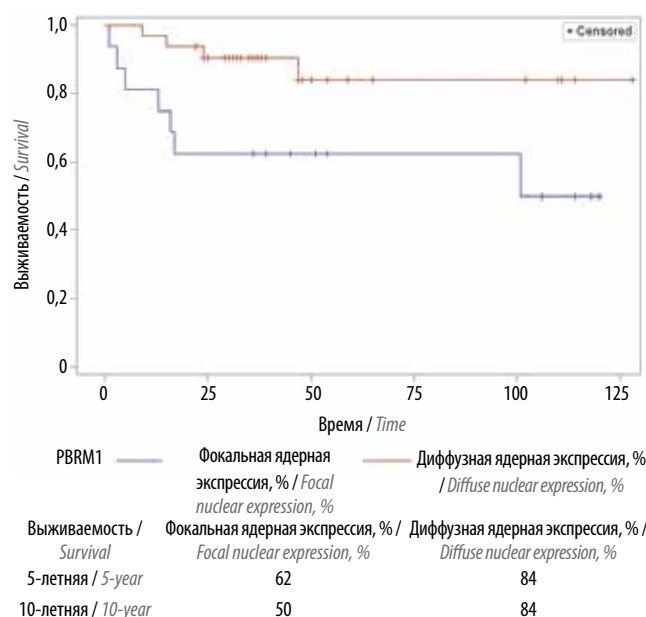


Рис. 5. Выживаемость больных светлоклеточным почечно-клеточным раком в зависимости от вида ядерной экспрессии PBRM1 (p (log-rank) = 0,02)

Fig. 5. Survival of patients with clear-cell renal-cell carcinoma depending on the type of nuclear expression of PBRM1 (p (log-rank) = 0.02)

тической экспрессией составили 66 и 53 % соответственно, что статистически не отличается от таковых (57 и 37 %) у больных с полным отсутствием экспрессии PBRM1 (графически не представлено).

На рис. 5 представлена группа из 48 больных скПКР с ядерной экспрессией *PBRM1*, из которых в 32 случаях наблюдалось диффузное ядерное окрашивание, а в 16 — фокальное. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных с диффузной ядерной экспрессией статистически достоверно выше, чем у пациентов с фокальной ядерной экспрессией ($p = 0,02$). У больных с диффузной ядерной экспрессией 5- и 10-летняя выживаемость составляет 84 %, а у больных с фокальной экспрессией — 62 и 50 % соответственно.

Обсуждение

Белковый продукт *PBRM1* дикого типа функционирует в ядре, и его ИГХ-выявление — надежный метод для определения отсутствия нарушений гена *PBRM1* [15–17, 19]. Простота и доступность метода позволяют использовать его для анализа большого числа пациентов со скПКР [17, 20]. Потеря экспрессии *PBRM1* достоверно чаще встречается при скПКР, чем при папиллярном, хромофобном или онкоцитарном почечно-клеточном раке [23]. Частота мутаций гена *PBRM1* в скПКР варьирует от 29 [12] до 57 % [24], причем данные по разным когортам пациентов различаются. Скорее всего, это объясняется тем, что скПКР представлен несколькими молекулярно-генетическими подтипами, один из которых выступает в качестве «драйверного» гена *PBRM1* [25].

Отсутствие экспрессии белка *PBRM1* встречается примерно в 70 % случаев скПКР и коррелирует с поздними стадиями заболевания ($p < 0,0001$), низкими уровнем дифференцировки опухоли ($p = 0,0002$) и выживаемостью пациентов ($p = 0,025$) [15]. Показано, что экспрессия белка *PBRM1* с высокой степенью достоверности связана с локальной прогрессией опухоли ($p < 0,001$), стадией заболевания ($p < 0,001$) и размером опухоли ($p = 0,002$). Таким образом, отсутствие ядерной экспрессии *PBRM1* является плохим прогностическим признаком. Пятилетняя выживаемость пациентов с экспрессией ядерного белка достоверно выше (87,3 %), чем у пациентов со скПКР, в опухолевых клетках которых белок *PBRM1* отсутствует (66,7 %) ($p = 0,048$) [16]. У пациентов со сниженной экспрессией отмечена меньшая как специфическая для рака почки выживаемость ($p < 0,001$), так и выживаемость без прогрессирования ($p < 0,001$). Многофакторный анализ с включением в модель доказанных прогностических факторов показал, что отсутствие экспрессии *PBRM1* является независимым от других факторов прогностическим маркером низкой выживаемости без прогрессирования ($p = 0,007$). У больных с I и II стадиями, но не с III и IV, отсутствие ядерной экспрессии *PBRM1* связано со значительно меньшей как специфической для рака почки выживаемостью, так и выживаемостью без прогрессирования. В обоих случаях различия в показателях выживаемости больных

в зависимости от ядерной экспрессии белка *PBRM1* статистически достоверны ($p < 0,001$). При многофакторном анализе с включением факторов, влияющих на прогноз, различия в специфической для рака почки выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от экспрессии *PBRM1* у больных с I и II стадиями сохранились ($p = 0,038$ и $0,003$ соответственно) [17].

В то же время в ряде исследований связи активности *PBRM1* с выживаемостью больных скПКР не обнаружено, независимо от того, оценивалась ли экспрессия белка *PBRM1* методом ИГХ или изучался мутационный статус *PBRM1* [12, 13, 20].

В представленной работе ядерная экспрессия *PBRM1* в опухолевых клетках скПКР выявлена в 48 (35 %) случаях. Соответственно в 65 % опухолей ядерная экспрессия *PBRM1* отсутствовала, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях. Отсутствие ядерной экспрессии *PBRM1*, по опубликованным данным, наблюдается в 55–70 % случаев скПКР [15, 19, 25, 26]. Отсутствие экспрессии гена может быть обусловлено как его мутациями, так и эпигенетическими нарушениями регуляции экспрессии. Необходимо отметить, что в нашем исследовании не выявлено различия в ядерной экспрессии белка *PBRM1* в зависимости от стадии заболевания. Однако специфическая для рака почки выживаемость пациентов с I–II стадиями достоверно коррелировала с экспрессией *PBRM1* ($p = 0,02$), в отличие от пациентов с III–IV стадиями ($p = 0,27$). Полученные данные подтверждают предположение о том, что на поздних стадиях прогрессии вклад гена *PBRM1* маскируется нарушениями других генов [10, 20].

Нами выявлена неоднородность группы из 48 больных с ядерной экспрессией *PBRM1*. У 32 пациентов с диффузной ядерной экспрессией отмечены наилучшие показатели 5- (84 %) и 10-летней (84 %) выживаемости, которые достоверно отличаются ($p = 0,004$) от таковых у больных с отсутствием экспрессии *PBRM1* (57 и 37 % соответственно). У 16 пациентов наблюдалась фокальная ядерная экспрессия, т. е. экспрессия имела место лишь в части опухолевых клеток, и их 5- и 10-летняя выживаемость статистически достоверно ниже (63 и 50 % соответственно; $p = 0,02$), чем у больных с диффузной ядерной экспрессией *PBRM1* (84 и 84 % соответственно), но выше, чем у пациентов с отсутствием экспрессии *PBRM1* (57 и 37 % соответственно).

Описанные в нашей работе 2 типа ядерной экспрессии *PBRM1*, а именно диффузная и фокальная, указывают на внутриопухолевую гетерогенность скПКР и могут рассматриваться как субклональное нарушение. В опубликованных работах клональные нарушения, связанные с мутациями гена *PBRM1*, выявлены в 50–60 % случаев скПКР. Реже встречаются субклональные нарушения [26–28], причем

клональные и субклональные нарушения, как и в нашей работе, могут быть выявлены ИГХ-методом [28]. Нами впервые проведен анализ выживаемости больных скПКР с фокальной ядерной экспрессией PBRM1. У этих пациентов выживаемость ниже, чем у больных с диффузной экспрессией, но выше, чем у больных с отсутствием ядерной экспрессии PBRM1.

В некоторых опубликованных работах встречается описание цитоплазматической экспрессии PBRM1. Однако больные с таким типом экспрессии белка PBRM1 при анализе выживаемости авторами не учитывались [15, 19, 23]. Проведенный нами анализ 18 случаев скПКР показал, что экспрессия продукта PBRM1 в цитоплазме не влияет на выживаемость: показатели выживаемости этих больных не отличались от таковых у больных с отсутствием экспрессии PBRM1.

Заключение

Таким образом, нами описаны и проанализированы данные по влиянию разных типов экспрессии PBRM1 в опухолевых клетках скПКР на специфическую для рака почки выживаемость. Полученные результаты указывают на прогностическую значимость активности гена *PBRM1*, нарушение функции которого встречается почти в половине случаев скПКР. ИГХ-исследование является адекватным, надежным и доступным методом для определения экспрессии и, соответственно, может применяться на практике. Особенно следует отметить благоприятное течение и прогноз болезни у пациентов с I–II стадиями скПКР, у которых сохранена ядерная экспрессия белка PBRM1: 5-летняя выживаемость у них составляет 100 %. Это наблюдение крайне важно для принятия решения по тактике лечения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332. PMID: 26742998.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. J Clin Oncol 2018;29:JCO2018791905. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905. PMID: 30372394.
3. 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.)].
4. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии 2017;4(2):8–25. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prevention of malignant neoplasms. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in molecular oncology 2017;4(2):8–25. (In Russ.)].
5. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.Б. Молекулярная эпидемиология рака почки. Онкоурология 2018;14(3):107–19. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-107-119. [Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shan'gina O.V., Matveev V.B. Molecular epidemiology of renal cancer. Oncourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):107–19. (In Russ.)].
6. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029. PMID: 26935559.
7. Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2163–72. DOI: 10.1097/01.ju.0000096060.92397.ed. PMID: 14634372.
8. Varela L., Tarpey P., Raine K. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene *PBRM1* in renal carcinoma. Nature 2011;469(7331):539–42. DOI: 10.1038/nature09639 PMID: 21248752.
9. Scelo G., Riazalhosseini Y., Greger L. et al. Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. Nat Commun 2014;29(5):5135. DOI: 10.1038/ncomms6135. PMID: 25351205.
10. Liao L., Testa J.R., Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet 2015;208(5):206–14. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.02.008. PMID: 25873528.
11. Nargund A.M., Pham C.G., Dong Y. et al. The SWI/SNF Protein PBRM1 restrains VHL-loss-driven clear cell renal cell carcinoma. Cell Rep 2017;18(12):2893–906. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.074. PMID: 28329682.
12. Hakimi A.A., Chen Y.B., Wren J. et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2013;63(5):848–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.005. PMID: 23036577.
13. Sato Y., Yoshizato T., Shiraishi Y. et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. Nat Genet 2013;45(8):860–7. DOI: 10.1038/ng.2699. PMID: 23797736.
14. Kapur P., Peña-Llopis S., Christie A. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. Lancet Oncol 2013;14(2):159–67. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70584-3. PMID: 23333114.
15. Pawlowski R., Mühl S.M., Sulser T. et al. Loss of PBRM1 expression is associated with renal cell carcinoma progression. Int J Cancer 2013;132(2):E11–7. DOI: 10.1002/ijc.27822. PMID: 22949125.
16. da Costa W.H., Rezende M., Carneiro F.C. et al. Polybromo-1 (PBRM1), a SWI/SNF complex subunit is a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. BJU Int 2014;113(5b):E157–63. DOI: 10.1111/bju.12426. PMID: 24053427.
17. Nam S.J., Lee C., Park J.H., Moon K.C. Decreased PBRM1 expression predicts unfavorable prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol 2015;33(8):340.e9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.010. PMID: 26003625.
18. Piva F., Giulietti M., Occhipinti G. et al. Computational analysis of the mutations in BAP1, PBRM1 and SETD2 genes reveals the impaired molecular processes in renal cell carcinoma. Oncotarget 2015;6(31):32161–8. DOI: 10.18632/oncotarget.5147. PMID: 26452128.
19. Peña-Llopis S., Vega-Rubín-de-Celis S., Liao A. et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. Nat Genet 2012;44(7):751–9. DOI: 10.1038/ng.2323. PMID: 22683710.
20. Joseph R.W., Kapur P., Serie D.J. et al. Clear cell renal cell carcinoma subtypes identified by BAP1 and PBRM1 expression.

- J Urol 2016;195(1):180–7. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.113. PMID: 26300218.
21. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Stat Assoc 1958;53:457–81.
 22. Stata Statistical Software. Release 14.0. College Station, TX: Stata Corporation.
 23. Ho T.H., Kapur P., Joseph R.W. et al. Loss of PBRM1 and BAP1 expression is less common in non-clear cell renal cell carcinoma than in clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol 2015;33(1):23.e9–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.10.014. PMID: 25465300.
 24. Eckel-Passow J.E., Serie D.J., Cheville J.C. et al. BAP1 and PBRM1 in metastatic clear cell renal cell carcinoma: tumor heterogeneity and concordance with paired primary tumor. BMC Urol 2017;17(1):19. DOI: 1186/s12894-017-0209-310. PMID: 28327121.
 25. Casuscelli J., Vano Y., Fridman W.H., Hsieh J.J. Molecular classification of renal cell carcinoma and its implication in future clinical practice. Kidney Cancer 2017;1(1):3–13. DOI: 10.3233/KCA-170008. PMID: 30334000.
 26. Gerlinger M., Horswell S., Larkin J. et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. Nat Genet 2014;46(3):225–33. DOI: 10.1038/ng.2891. PMID: 24487277.
 27. Sankin A., Hakimi A.A., Mikkilineni N. et al. The impact of genetic heterogeneity on biomarker development in kidney cancer assessed by multiregional sampling. Cancer Med 2014;3(6):1485–92. DOI: 10.1002/cam4.293. PMID: 25124064.
 28. Jiang W., Dulaimi E., Devarajan K. et al. Intratumoral heterogeneity analysis reveals hidden associations between protein expression losses and patient survival in clear cell renal cell carcinoma. Oncotarget 2017;8(23):37423–34. PMID: 28445125.

Вклад авторов

Д.Г. Заридзе: разработка дизайна исследования, анализ обзора публикаций по теме статьи, получение данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Н.Н. Мазуренко: разработка дизайна экспериментальной части исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 С.Д. Бежанова: проведение иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани;
 Д.М. Максимович: статистический анализ полученных данных;
 О.В. Шаньгина, А.Ф. Мукерия: разработка дизайна эпидемиологической части исследования, организация и контроль сбора данных для исследования, прослеживание больных, анализ полученных данных;
 В.А. Драудин-Крыленко: сбор эпидемиологической и медицинской информации у больных, получение опухолевой ткани, хранение и обработка базы данных;
 В.Б. Матвеев: организация и контроль сбора данных для исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.G. Zaridze: developing the research design, analysis of the review of publications on the topic of the article, obtaining data, analysis of the obtained data, article writing;
 N.N. Mazurenko: design of experimental part of the study, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
 S.D. Bezhanova: immunohistochemical testing of tumor tissue samples;
 D.M. Maksimovich: statistical analysis of the data;
 O.V. Shangina, A.F. Mukeria: design of epidemiological part of the study, organization and management of data accumulation, patient follow up, analysis of the obtained data;
 V.A. Draudin-Krylenko: gathering of epidemiological and medical information from patients, tumor tissue acquisition, database storage and processing;
 V.B. Matveev: organization and management of data accumulation, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Заридзе/D.G. Zaridze: <https://orcid.org/0000-0002-2824-3704>
 Н.Н. Мазуренко/N.N. Mazurenko: <https://orcid.org/0000-0003-4767-6983>
 С.Д. Бежанова/S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>
 Д.М. Максимович/D.M. Maksimovich: <https://orcid.org/0000-0001-7560-5088>
 О.В. Шаньгина/O.V. Shangina: <https://orcid.org/0000-0003-2431-068X>
 В.А. Драудин-Крыленко/V.A. Draudin-Krylenko: <https://orcid.org/0000-0003-2205-8345>
 А.Ф. Мукерия/A.F. Mukeria: <https://orcid.org/0000-0007-6847-9795>
 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: 29.01.2019. **Принята к публикации:** 28.02.2019.

Article received: 29.01.2019. **Accepted for publication:** 28.02.2019.

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены при опухолевом тромбе из левой почки

Д.В. Перлин^{1, 2}, И.В. Александров^{1, 2}, И.Н. Дымков^{1, 2}, А.О. Шманев²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

²ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86

Контакты: Дмитрий Владиславович Перлин dyperlin@mail.ru

Введение. Хирургическое лечение пациентов с опухолевым тромбом в нижней полой вене (НПВ) II–III уровней, исходящим из левой почечной вены, в большинстве случаев все еще остается большой открытой операцией, сопровождающейся осложнениями у 38 % пациентов и периоперационной смертностью 4–10 %. Объем оперативного вмешательства подразумевает выполнение тромбэктомии из НПВ, радикальной нефрэктомии и ипсилатеральной лимфаденэктомии. В последние годы постепенно увеличивается число центров, внедряющих лапароскопические методики радикальных правосторонних нефрэктомий с тромбэктомией. Однако о выполнении подобных операций при тромбах в НПВ, исходящих из левой почки, можно встретить лишь единичные сообщения.

Цель исследования — показать воспроизводимость и относительную безопасность методики лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ опухолевого тромба, исходящего из левой почки.

Материалы и методы. В настоящей статье представлены описание методики и собственный опыт выполнения лапароскопических радикальных нефрэктомий с тромбэктомией из НПВ у 3 пациентов с опухолевым тромбом II–III уровней, исходящим из левой почки. У 1 пациента на момент операции были выявлены отдаленные метастазы, у другого — прорастание опухоли в хвост поджелудочной железы. Период наблюдения после операции составляет 4–26 мес.

Результаты. Конверсий к открытой хирургии не было. Максимальный размер опухоли составлял от 5 до 16 см. Протяженность опухолевого тромба в НПВ составляла 2,4–7,0 см. Объем кровопотери — 300–2500 мл. Одному пациенту в послеоперационном периоде потребовались гемотрансфузии. Через 5 мес 1 пациент умер от прогрессирования заболевания, остальные живы без признаков рецидива.

Заключение. Представленные наблюдения позволяют говорить о воспроизводимости и относительной безопасности предлагаемой методики, позволяющей соблюсти принципы онкологии и сосудистой хирургии. Операция не приводит к серьезным периоперационным осложнениям и сопровождается довольно благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Безусловно, необходимо накопление большего числа наблюдений для оценки онкологической эффективности методики.

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

Для цитирования: Перлин Д.В., Александров И.В., Дымков И.Н., Шманев А.О. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены при опухолевом тромбе из левой почки. Онкоурология 2019;15(1):32–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-32-39

Laparoscopic management renal cell carcinoma in left kidney with tumor caval thrombus

D.V. Perlin^{1, 2}, I.V. Alexandrov^{1, 2}, I.N. Dymkov^{1, 2}, A.O. Shmanev²

¹Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshykh Bortsov Ploshchad, Volgograd 400131, Russia;

²Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhsky 404120, Russia

Background. Treatment of level II–III inferior vena cava (IVC) tumor thrombus for left renal cell carcinoma is among the most challenging open urologic oncologic surgeries with 38 % complications and 4–10 % mortality rate. There are increasing numbers of centers using a right side laparoscopic radical nephrectomy with thrombectomy at last years but only few reports about laparoscopic management of IVC thrombus from left kidney.

The study objective is to demonstrate reproducibility and relative safety of laparoscopic radical nephrectomy with thrombectomy of IVC tumor thrombus originating from the left kidney.

Materials and methods. We describe the method and present the initial series of full laparoscopic level II–III IVC thrombectomy in three patients with tumor in left kidney. One patient had been diagnosed distant metastases before operation, the another — pancreas involvement in the tumor process. The follow up time consist 4–26 months after surgery.

Results. All procedures completed without conversion to open surgery. Tumor sizes were 5–16 cm, length of thrombus in IVC — 2.4–7.0 cm. Volume of blood loss ranged from 300 to 2500 ml. One patient received blood transfusion after surgery. One patient have died because of distant metastases 5 months after surgery. Two others were alive at 4 and 26 months follow-up without signs of progression.

Conclusion. *Laparoscopic IVC tumor thrombectomy for level II–III thrombi in cases of left kidney cancer is feasible, safe. This kind of procedure doesn't lead to serious perioperative complications and can gain a quicker recovery after surgery. It needs more operations and longer follow-up for evaluation oncological efficiency.*

Key words: *laparoscopic thrombectomy, tumor thrombus, vena cava inferior, kidney cancer*

For citation: *Perlin D.V., Alexandrov I.V., Dymkov I.N., Shmanev A.O. Laparoscopic management renal cell carcinoma in left kidney with tumor caval thrombus. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):32–9.*

Введение

В большинстве случаев лечение пациентов с опухолевым тромбом в нижней полой вене (НПВ) II–III уровней, исходящим из почечной вены, включающее выполнение тромбэктомии из НПВ, радикальной нефрэктомии и ипсилатеральной лимфаденэктомии, все еще остается большой открытой операцией, требующей рассечения мышц живота, иногда даже торакoабдоминального разреза для получения адекватного доступа и контроля кровотока по основным магистральным сосудам и их ветвям [1, 2]. У пациентов без метастазов радикальное хирургическое лечение позволяет достигать 5-летней канцер-специфической выживаемости около 65 % [2, 3]. При этом послеоперационные осложнения развиваются у 38 % пациентов, а периоперационная смертность составляет 4–10 % [4].

В последние годы эндоскопические методы, широко применяемые в урологической практике, получили определенное развитие при тромбэктомии опухолевых тромбов в НПВ [5]. В 1-й декаде нового столетия появились первые сообщения о лапароскопических операциях по удалению тромбов I–II уровней из НПВ [6]. Причем, в отличие от многих других методик, в течение длительного периода было опубликовано очень немного сообщений по этой теме. Робот-ассистированные операции при опухолевых тромбах описаны лишь в 2011–2015 гг. [7, 8], а лапароскопическая тромбэктомия при тромбе IV уровня впервые была выполнена в 2015 г. [9]. Постепенно увеличивающееся число центров продолжают накапливать опыт лапароскопических радикальных правосторонних нефрэктомий с тромбэктомией. Однако о выполнении подобных операций при тромбах в НПВ, исходящих из левой почки, сообщили лишь несколько центров [5, 10].

Опираясь на алгоритм действий, используемый в нашей клинике при выполнении открытых радикальных нефрэктомий с тромбэктомией из НПВ по поводу опухоли левой почки, а также на уже имеющийся опыт лапароскопических операций при тромбах, исходящих из правой почки, мы попытались пошагово воспроизвести все отработанные технические приемы при полностью лапароскопических вмешательствах слева.

Цель исследования — показать воспроизводимость и относительную безопасность предлагаемой методики лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ опухолевого тромба, исходящего из левой почки.

Материалы и методы

Мы представляем наблюдение 3 пациентов с печечно-клеточным раком и опухолевым тромбом в НПВ II–III уровней, исходящим из левой почечной вены. Период наблюдения после операции составляет 4–26 мес. У 1 пациента на момент операции выявлено прорастание опухоли хвоста поджелудочной железы, у другого — отдаленные метастазы.

Методика операции. В основу предлагаемой лапароскопической методики положен принцип, хорошо отработанный в открытой хирургии: «сначала тромб, затем почка». При любой локализации опухоли пациента укладывали на левый бок с легким разгибанием в поясничной области. Порты устанавливали, как при правосторонней нефрэктомии: 1-й (12 мм) — в правом подреберье по средне-ключичной линии, 2-й (10 мм — для камеры) — параумбиликально, 3-й (12 мм) — в правой подвздошной области, 4-й (5 мм — для ретракции печени) — под мечевидным отростком.

После мобилизации восходящей ободочной и двенадцатиперстной кишки визуализировали НПВ и выполняли лимфодиссекцию в аортокавальной зоне. Параллельно лигировали и пересекали аппаратом LigaSure правую гонадную вену и все поясничные вены в интересующей области. Таким же образом лигировали и пересекали правую надпочечниковую вену и 3–4 короткие печеночные вены (рис. 1). Визуализировали, выделяли правую почечную артерию и подводили под нее пластиковый турникет (рис. 2). После контроля протяженности тромба с помощью лапароскопического ультразвукового датчика циркулярно мобилизовали НПВ дистальнее и проксимальнее опухолевого тромба и подводили под нее пластиковые турникеты с формированием петли. Концы турникетов проводили через 1,5–2,0 см отрезки уретрального катетера Нелатон (20 Ch) и фиксировали клипсами Hem-o-Lock (рис. 3).

Последовательно осторожно выделяли переднюю и заднюю поверхность левой почечной вены.



Рис. 1. Пересечение коротких печеночных вен
Fig. 1. Transection of the short hepatic veins



Рис. 2. Выделение правой почечной артерии
Fig. 2. Exposure of the right renal artery

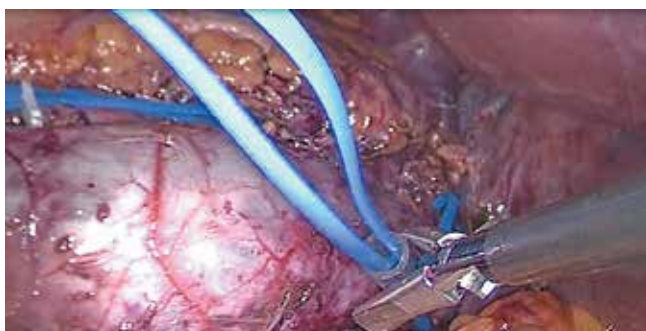


Рис. 3. Подведение петли турникета под нижнюю полую вену краниальнее тромба
Fig. 3. Placement of the tourniquet loop under the inferior vena cava cranially from the thrombus

Мобилизовали, клипировали и пересекали левую почечную артерию.

После пережатия правой почечной артерии зажимом «бульдог» последовательно затягивали и фиксировали клипсами турникеты на НПВ дистальнее и проксимальнее тромба. Для предотвращения диссеминации клеток опухолевого тромба, а также ретроградного кровотока из почки левую почечную вену вблизи устья лигировали и пересекали степлером Endo-GIA (рис. 4). НПВ рассекали ножницами продольно, опухолевый тромб удаляли (рис. 5), иссекали

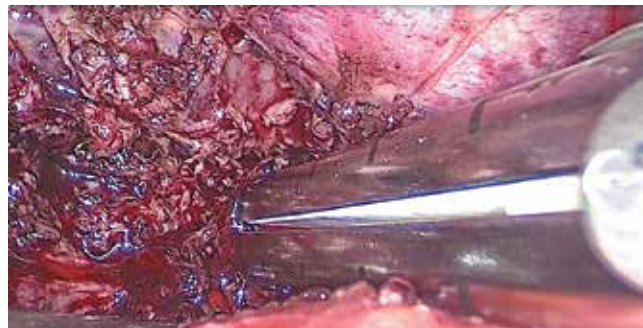


Рис. 4. Отсечение левой почечной вены сшивающим аппаратом
Fig. 4. Ablation of the left renal vein with the suturing device

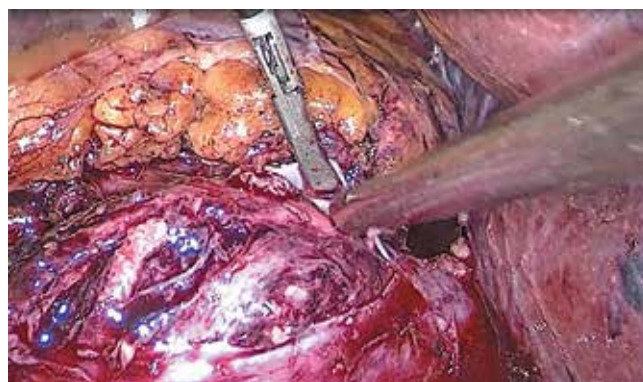


Рис. 5. Выделение опухолевого тромба в нижней полой вене
Fig. 5. Exposure of the tumor thrombus in the inferior vena cava



Рис. 6. Ушивание дефекта стенки нижней полой вены
Fig. 6. Suturing of the inferior vena cava wall defect

устье левой почечной вены с металлическими скрепками и участки стенки НПВ в местах фиксации тромба. Препараты помещали в полиэтиленовый контейнер.

Стенку НПВ восстанавливали непрерывным полипропиленовым или политетрафторэтиленовым 4/0 швом (рис. 6). Последовательно срезая турникеты, распускали сосудистые петли, контролирующие кровотоки по НПВ. При необходимости накладывали дополнительные швы на стенку НПВ. После этого снимали «бульдог» с правой почечной артерией. Кровоток в правой почке контролировали доплер-картированием с помощью лапароскопического датчика. Рабочие порты удаляли, дефекты ушивали.

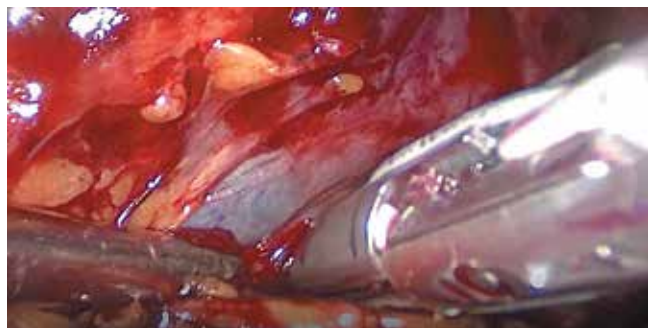


Рис. 7. Мобилизация дистальной культи левой почечной вены с тромбом

Fig. 7. Mobilization of the distal stump of the left renal vein with the thrombus

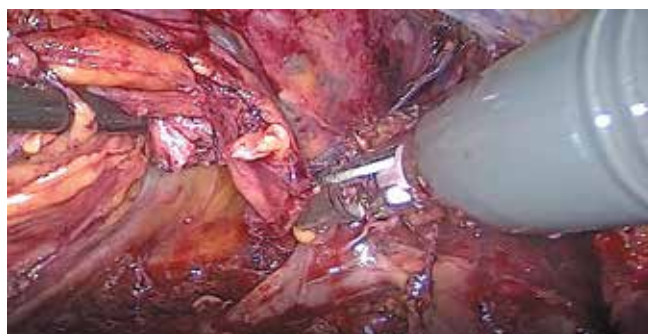


Рис. 8. Мобилизация латеральной поверхности левой почки

Fig. 8. Mobilization of the lateral surface of the left kidney

Пациента репозиционировали на правый бок. Под контролем лапароскопа дополнительно вводили еще 2 рабочих порта: в подреберной и подвздошной областях слева. После рассечения париетального листка брюшины по линии Тольдта проводили мобилизацию левой половины ободочной кишки, выполняли парааортальную лимфодиссекцию. При этом визуализировали и отделяли из окружающих тканей ранее лигированные и пересеченные концы левой почечной артерии и вены (рис. 7). Левую почку мобилизовали обычным образом с окружающей клетчаткой и прилегающим листком фасции (рис. 8). Мочеточник и гонадную вену пересекали LigaSure.

У пациента с распространением опухолевого процесса на хвост поджелудочной железы выполнена резекция последнего. Фрагмент поджелудочной железы и селезеночные сосуды отсечены степлером Endo-GIA единым блоком с селезенкой. Весь удаленный комплекс помещали в полиэтиленовый пакет для экстракции. Контейнеры с препаратами удаляли через небольшой надлонный разрез. Дренаж оставляли в ретроперитонеальной зоне слева и выводили через апертуру одного из портов.

В целях профилактики тромботических осложнений в периоперационном периоде прибегали к стандартной компрессии нижних конечностей эластичными чулками до активизации пациента. За 8–12 ч до начала вмешательства начинали подкожное введение препаратов низкомолекулярных гепаринов (40 мг епохарагин sodium), которое продолжали ежедневно до выписки пациента из стационара и далее амбулаторно в течение месяца. Контрольную компьютерную томографию выполняли через 3, 6 и 12 мес.

В целях профилактики тромботических осложнений в периоперационном периоде прибегали к стандартной компрессии нижних конечностей эластичными чулками до активизации пациента. За 8–12 ч до начала вмешательства начинали подкожное введение препаратов низкомолекулярных гепаринов (40 мг епохарагин sodium), которое продолжали ежедневно до выписки пациента из стационара и далее амбулаторно в течение месяца. Контрольную компьютерную томографию выполняли через 3, 6 и 12 мес.

Результаты

Все операции были закончены полностью лапароскопически. Конверсий к открытой хирургии не было. У 2 пациентов опухолевый тромб был II уровня, у 1 — III уровня (по классификации клиники Мейо). Максимальный размер опухоли составлял от 5 до 16 см. Протяженность опухолевого тромба в НПВ составляла 2,4–7,0 см (табл. 1). У 1 пациента обнаружены

Таблица 1. Общие данные о пациентах

Table 1. General characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3
Возраст, лет Age, years	45	64	57
Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	21,1	25,5	27,2
Размер опухоли, см Tumor size, cm	5	16	10
Протяженность тромба в нижней полой вене, см Inferior vena cava thrombus length, cm	2,4	7,0	5,0
Тип операции Surgery type	Радикальная Radical	Циторедуктивная Cytoreductive	Радикальная Radical

Таблица 2. Основные результаты

Table 2. Main results

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3
Объем кровопотери, мл Blood loss, ml	300	500	2500
Продолжительность операции, мин Operative time, min	360	470	600
Время пережатия правой почечной артерии, мин Right renal vein cross-clamping time, min	25	55	40
Стадия pTNM pTNM stage	pT3bN0M0	pT3bN0M1	pT4N1M0
Продолжительность госпитализации, дней Hospitalization time, days	8	12	15
Период наблюдения, мес Follow-up time, months	26	5	4
Прогрессирование заболевания Disease progression	Нет No	Отдаленные метастазы, смерть Distant metastases, death	Нет No
Уровень креатинина крови, мкмоль/л: Serum creatinine level, $\mu\text{mol/l}$:			
до операции prior to surgery	86	117	123
1-е сутки после операции day 1 after surgery	143	287	184
через 1 мес после операции 1 month after surgery	114	174	132

положительные парааортальные лимфатические узлы и прорастание опухоли в хвост поджелудочной железы.

Общая продолжительность операции составила 360–600 мин. Объем кровопотери – 300–2500 мл. Одному пациенту в послеоперационном периоде потребовались гемотрансфузии. Серьезных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде не отмечено. У 1 пациента после резекции поджелудочной железы в течение недели после операции отмечалось выделение до 400 мл отделяемого по дренажу с высоким содержанием амилазы. Концентрация последней прогрессивно снижалась на фоне терапии октреотидом в течение 5 дней с 1500 до 36 ммоль/л. При этом концентрация фермента в плазме оставалась нормальной (за исключением первых послеоперационных суток).

Время пережатия правой почечной артерии составило 25–55 мин. Через сутки после операции у всех пациентов наблюдался умеренный рост уровня креатинина плазмы крови (до 143, 287 и 184 мкмоль/л) с постепенным снижением к концу первого месяца (до 114, 174 и 132 мкмоль/л соответственно).

Период госпитализации составил 8–15 дней. Послеоперационное стадирование приведено в табл. 2. Период наблюдения составляет 4–26 мес после операции.

В настоящее время 2 пациентов живы без признаков прогрессирования. Один пациент умер от прогрессирования заболевания через 5 мес после операции.

Обсуждение

Открытые операции по поводу опухолевого тромба в НПВ II–III уровней все еще остаются сложными вмешательствами, сопровождающимися высоким уровнем серьезных осложнений (около 38 %) и периоперационной смертностью 4–10 % [5, 10]. С учетом большой опасности интраоперационных осложнений, очевидно, что безопасность, техническая воспроизводимость и онкологическая эффективность лапароскопического доступа должны быть в достаточной степени оценены для рекомендации метода к широкому клиническому использованию.

Отличная визуализация благодаря большому увеличению и прецизионное выделение с использованием миниатюрных эндоскопических инструментов способствуют профилактике осложнений и снижению объема кровопотери [3].

Отсутствие помощи ассистента при лапароскопических вмешательствах по сравнению с открытыми в определенной степени увеличивает нагрузку

на оперирующего хирурга. Тщательное выделение сосудов и прецизионный гемостаз, в частности в отношении множественных расширенных венозных коллатералей, снижают риск повреждения крупных сосудов и компенсируют «нехватку» рук ассистента в случае кровотечения. Основной мерой защиты от эмболии опухолевым тромбом является минимизация манипуляций непосредственно с пораженным сегментом НПВ. Преимущественным направлением диссекции должно быть отделение окружающих тканей от НПВ, а не вены от тканей.

Первые ключевые моменты — последовательное лигирование и пересечение в пораженной и прилегающих зонах НПВ всех притоков, включая поясничные, гонадные и короткие печеночные вены, — позволяют снизить риск эмболии и объем кровопотери после вскрытия просвета на этапе удаления тромба. Выделенный сегмент должен при необходимости абсолютно свободно ротироваться вокруг продольной оси.

Следующим важным этапом является подведение под НПВ турникетов (они должны быть достаточно эластичные) каудальнее и краниальнее тромба. Для четкого контроля границ тромба мы обязательно используем лапароскопический ультразвуковой датчик.

Третье условие уменьшения риска эмболии и объема кровопотери — контроль кровотока из контралатеральной почечной вены. Для этого целесообразно подвести турникет под левую почечную вену (в случае тромба, исходящего из правой почки) или под правую почечную артерию (в случае тромба, исходящего из левой почки). Непосредственно перед рассечением стенки НПВ турникеты затягивают в следующей последовательности: каудальный на НПВ; затем — турникет на левой почечной вене или зажим «бульдог» на правую почечную артерию (при тромбе, исходящем из левой почечной вены); последний — краниальный турникет на НПВ. Удобнее всего затягивать турникет путем наложения пластиковых клипс над удерживающей трубкой. Использование последней позволяет достаточно туго затянуть турникет до полного прекращения кровотока, но без риска повреждения стенки вены. Использование эластичных турникетов гораздо удобнее, чем сосудистых зажимов «бульдог». Во-первых, для них требуется меньшее пространство, во-вторых, при их использовании выделенный сегмент НПВ легче ротировать и, в-третьих, при затягивании петли непосредственно над головкой тромба последний можно слегка «отжать» каудальнее, в то время как сосудистый зажим может его ущемить.

Непосредственно перед восстановлением кровотока турникеты распускаются в обратной последовательности. Для этого безопаснее одно колено петли пересекать между трубкой и клипсой. При необходимости повторного прекращения кровотока по НПВ

можно вновь быстро затянуть турникет, наложив пластиковую клипсу под трубкой.

Следующим ключевым моментом является отсечение почечной вены с пораженной стороны степлером Endo-GIA. Это, во-первых, позволяет предотвратить диссеминацию клеток опухолевого тромба, во-вторых, позволяет фиксировать его оставшуюся часть к стенке НПВ и тем самым снизить риск эмболии, в-третьих, блокирует ретроградный кровоток из почечной вены, уменьшая кровопотерю и существенно улучшая визуализацию при выполнении тромбэктомии.

Однако главный принцип удаления опухолевого тромба, исходящего из левой почки, состоит в строгой последовательности проведения основных манипуляций [11]. Операцию необходимо начинать с удаления опухолевого тромба, для чего нужно полностью контрролизовать кровоток по НПВ, временно пережимая ее проксимальнее и дистальнее тромба. С этой же целью приходится временно пережимать правую почечную артерию, что позволяет в достаточной мере снизить ретроградный кровоток из правой почечной вены.

После прекращения кровотока и вскрытия просвета НПВ выполняли тромбэктомию и, поместив тромб в контейнер, восстанавливали дефект вены и кровотока в НПВ и правой почке. Только после этого приступали ко 2-му этапу — собственно левосторонней радикальной нефрэктомии. Такая последовательность действий обусловлена необходимостью максимального снижения риска эмболии и диссеминации опухолевых клеток. Поэтому она наиболее целесообразна как при открытых, так и при лапароскопических операциях.

Здесь следует отметить 2 главных отличия левосторонней радикальной нефрэктомии с тромбэктомией от правосторонней. Первое — операцию начинают с контралатеральной стороны. Если в открытой хирургии это не имеет большого значения для выбора доступа (обычно это срединная лапаротомия или «шеvron»), то при лапароскопических операциях требуется изменение доступа и, соответственно, позиции пациента на операционном столе. Поэтому для выполнения 1-го этапа на НПВ удобно располагать порты также, как при правосторонней нефрэктомии в положении пациента на левом боку. Для выполнения 2-го этапа пациента приходится репозиционировать в позицию на правом боку, переместив рабочий монитор на противоположную сторону. Все это сопровождается определенными хлопотами для персонала, однако с избытком окупается основными преимуществами эндоскопических вмешательств: отличная визуализация за счет многократного увеличения, существенное снижение кровопотери и травматичности для пациента.

Второе существенное отличие заключается в необходимости временного пережатия правой почечной

артерии в целях контроля кровотока из правой почечной вены для выполнения тромбэктомии. Здесь мы сталкиваемся с достаточно жестким ограничением продолжительности всего этого этапа вплоть до восстановления кровотока, так как он сопровождается ишемией теперь уже единственной правой почки. До последнего времени это представляло определенную проблему, связанную со значительно большим временем, требовавшимся для ушивания дефекта НПВ при лапароскопических операциях по сравнению с открытыми. Однако по мере совершенствования навыков и расширения спектра лапароскопических манипуляций скорость их выполнения максимально приблизилась к открытым. В представленных нами наблюдениях продолжительность ишемии правой почки не превышала 25–55 мин. При этом вероятность положительного хирургического края уменьшается за счет многократного увеличения и использования миниатюрных инструментов [9]. У всех 3 описанных пациентов после операции был отмечен умеренный рост уровня креатинина плазмы максимально до 287 мкмоль/л с постепенным снижением к концу первого месяца до уровня, несколько превышающего исходный.

Несмотря на появление в литературе последних лет ряда исследований по лапароскопическим тромбэктомиям при опухолевых тромбах в НПВ, представленные серии в абсолютном большинстве имеют очень ограниченное количество наблюдений [5, 9, 12]. Встречаются описания лишь отдельных случаев в отношении тромбов, исходящих из левой почечной вены, продолжительность последующего наблюдения которых редко превышает 12 мес [10]. Поэтому наш опыт выполнения 3 левосторонних лапароскопических радикальных нефрэктомий с тромбэктомией из НПВ может представлять определенный интерес. Период последующего наблюдения составляет 4–26 мес.

Конечно, небольшое число пациентов и относительно непродолжительное последующее наблюдение не позволяют пока дать оценку онкологических результатов в сравнении с традиционными открытыми операциями. Более того, не представляется достаточно корректным сравнение результатов между группами пациентов с тромбом в НПВ, исходящим из левой и правой почки, так как когорта первых нередко может включать пациентов соматически более тяжелых и с распространенными стадиями заболевания. При этом как лапароскопические, так и открытые операции при левосторонней локализации сопряжены, как правило, с большими техническими трудностями, большей продолжительностью и сопровождаются той или степенью ишемического повреждения единственной остающейся правой почки.

Заключение

Данный опыт выполнения операций при опухолевом тромбе в НПВ, исходящем из левой почки, позволяет говорить о воспроизводимости и относительной безопасности предлагаемой методики с соблюдением принципов онкологии и сосудистой хирургии. Для уменьшения кровопотери необходим полный контроль кровотока по НПВ на время тромбэктомии и ушивания ее дефекта. При этом время пережатия правой почечной артерии ограничено в той же степени, как и при выполнении любых вмешательств на единственной почке. Лапароскопическая тромбэктомия с радикальной нефрэктомией при опухолевых тромбах, исходящих из левой почки, не приводит к серьезным периоперационным осложнениям и сопровождается довольно благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Безусловно, необходимо накопление большего числа наблюдений для оценки онкологической эффективности методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А. и др. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. Онкоурология 2017;13(2):49–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Mukhomedyarova A.A. et al. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2):49–55. (In Russ.)].
2. Волкова М.И., Черняев В.А., Климов А.В. и др. Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с метастазами в легкие. Онкоурология 2018;14(1):28–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-28-35. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Klimov A.V. et al. Nephrectomy, inferior vena cava thrombectomy in renal cell carcinoma with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):28–35. (In Russ.)].
3. Gill I., Metcalfe C., Abreu A. et al. Robotic level III inferior vena cava tumor thrombectomy: initial series. J Urol 2015;194(4):929–38. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.119. PMID: 25858419.
4. Blute M., Leibovich B., Lohse C. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU Int 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2004.04897.x. PMID: 15217427.
5. Chopra S., Simone G., Metcalfe C. et al. Robot-assisted level II–III inferior vena cava tumor thrombectomy: step-by-step technique and 1-year outcomes. Eur Urol 2017;72(2):267–74. DOI: 10.1016/j.euro.2016.08.066. PMID: 27663048.
6. Desai M., Gill I., Ramani A. et al. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer with level I renal vein involvement. J Urol 2003;169(2):487–91. DOI: 10.1097/00005392-200302000-00012. PMID: 12544294.
7. Abaza R. Initial series of robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy. Eur Urol 2011;59(4):652–6. DOI: 10.1016/j.euro.2010.12.010. PMID: 21254429.

- DOI: 10.1016/j.eururo.2010.08.038. PMID: 20846783.
8. Bratslavsky G., Cheng J.S. WITH-DRAWN: robotic-assisted radical nephrectomy with retrohepatic vena caval tumor thrombectomy (level III) combined with extended retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 2015. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.009. PMID: 26321150.
 9. Shao P., Li J., Qin C. et al. Laparoscopic radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;68(1):115–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.011. PMID: 25534934.
 10. Wang B., Li H., Ma X. et al. Robot-assisted laparoscopic inferior vena cava thrombectomy: different sides require different techniques. *Eur Urol* 2016;69(6):1112–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.001. PMID: 26706105.
 11. Ramirez D., Maurice M.J., Cohen B. et al. Robotic level III IVC tumor thrombectomy: duplicating the open approach. *Urology* 2016;90:204–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.011. PMID: 26802799.
 12. Xu B., Zhao Q., Jin J. et al. Laparoscopic versus open surgery for renal masses with infrahepatic tumor thrombus: the largest series of retroperitoneal experience from China. *J Endourol* 2014;28(2):201–7. DOI: 10.1089/end.2013.0519. PMID: 24032413.

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи;
И.В. Александров: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
И.Н. Дымков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.О. Шманев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.V. Perlin: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical), article writing;
I.V. Alexandrov: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
I.N. Dymkov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.O. Shmanev: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Перлин/D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
И.В. Александров/I.V. Alexandrov: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
А.О. Шманев/A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000000288078819>

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: 05.12.2018. Принята к публикации: 15.02.2019.

Article received: 05.12.2018. Accepted for publication: 15.02.2019.

Рецензия на статью «Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены при опухолевом тромбе из левой почки»

Review of the article “Laparoscopic management renal cell carcinoma in left kidney with tumor caval thrombus”

Диагностика и лечение больных с опухолью почки остаются актуальной проблемой современной урологии. За последние десятилетия активно внедрены лапароскопические и робот-ассистированные радикальная и парциальная нефрэктомии. Наибольшие сложности возникают при оперативном лечении больных раком почки с опухолевым тромбом в нижней полой вене (НПВ). В литературе встречаются публикации о результатах малоинвазивного удаления опухолевых венозных тромбов, исходящих из правой почки. Однако работы касательно методики эндовидеохирургического лечения пациентов с опухолью левой почки и тромбом НПВ являются редкими. Об этом и свидетельствуют данные, приведенные во введении представленной статьи.

В статье показаны результаты лечения 3 больных раком левой почки с опухолевым тромбом в НПВ. Авторами приведена методика лапароскопического удаления тромба с последующей нефрэктомией слева, подробно описаны основные этапы данного вмешательства, что немаловажно для практикующих урологов, занимающихся этой проблемой. Оригинальным является выполнение 1-й половины операции (удаление тромба) в положении пациента на левом боку, а 2-й половины (непосредственно нефрэктомия) — на правом боку. Несмотря на увеличение времени операции за счет репозиционирования больного, лапароскопический доступ, в отличие от открытого вмешательства, позволил сократить время госпитализации и реабилитации пациентов. При данных операциях приходится пережимать артерию правой почки, что может привести к ее длительной тепловой ишемии. Однако, несмотря на это, функция правой почки в отдаленные

сроки оставалась нормальной, о чем свидетельствуют показатели креатинина крови.

Число прооперированных больных ограничено ввиду нечастой встречаемости данной патологии, и отсутствует контрольная группа, что не позволяет провести сравнительный анализ результатов подобных вмешательств. М.И. Давыдов и соавт. прооперировали 13 больных с опухолью левой почки и тромбом НПВ, но вмешательства были выполнены открытым доступом [1]. В литературе встречаются единичные публикации о результатах робот-ассистированной нефрэктомии слева с тромбэктомией, а число оперированных больных было небольшим [2–4]. При данном доступе также приходилось после нефрэктомии слева менять положение пациента для выполнения тромбэктомии. Однако М.А. Aghazadeh и А.С. Goh описывают технику роботической нефрэктомии слева с тромбэктомией без репозиции у 1 больного [5].

Данная работа, являющаяся моноцентровым исследованием, имеет несомненную ценность для практической онкоурологии. В ней приведены подробные этапы лапароскопического удаления опухоли левой почки с тромбом в НПВ, которая является редкой патологией. Поэтому проведение дальнейших мультицентровых исследований позволит разработать клинические рекомендации по лечению этих пациентов.

Статья написана на актуальную урологическую тему и отражает результаты малоинвазивной хирургии рака левой почки с опухолевым тромбом в НПВ. Несмотря на небольшое число прооперированных пациентов, подробно описаны этапы операции, которые могут использовать другие урологи в своей практике.

Б.Г. Гулиев, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены. Онкоурология 2017;13(1):27–36. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36. [Davydov M.I., Matveev V.B.,

- Volkova M.I. et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):27–36. (In Russ.)).
2. Wang B., Li H., Ma X. et al. Robot-assisted laparoscopic inferior vena cava thrombectomy: different sides require different techniques. *Eur Urol* 2016;69(6):1112–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.001. PMID: 26706105.
3. Chopra S., Simone G., Metcalfe C. et al. Robot-assisted level II–III inferior vena cava tumor thrombectomy: step-by-step technique and 1-year outcomes. *Eur Urol* 2017;72(2):267–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.066. PMID: 27663048.
4. Nelson R.J., Maurice M.J., Kaouk J.H. Robotic radical left nephrectomy with inferior vena cava level III thrombectomy. *Urology* 2017;107:269. DOI: 10.1016/j.urology.2017.04.043. PMID: 28982623.
5. Aghazadeh M.A., Goh A.C. Robotic left-sided level II caval thrombectomy and nephrectomy using a novel supine, single-dock approach: primary description. *Urology* 2018;112:205–8. DOI: 10.1016/j.urology.2017.10.018. PMID: 29107130.

Сравнительный анализ ближайших результатов ретроперитонеоскопической и лапароскопической радикальной нефрэктомии при опухолях почки 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, Коломенский проезд, 4

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

Цель исследования — сравнительный анализ ближайших результатов ретроперитонеоскопической и лапароскопической радикальной нефрэктомии при опухолях почки больших размеров.

Материалы и методы. Основу настоящей работы составили результаты анализа данных обследования и лечения 108 пациентов с почечно-клеточным раком стадии T1–3a.

Результаты. При ретроперитонеоскопической радикальной нефрэктомии выявлены достоверное уменьшение продолжительности операции, времени перевязки и пересечения почечной ножки, меньший расход углекислого газа, менее выраженные болевые ощущения в 1-е сутки после хирургического вмешательства, меньший расход анальгетиков и короткие сроки пребывания больных в стационаре.

Заключение. Полученные результаты показывают преимущество ретроперитонеоскопической радикальной нефрэктомии по сравнению с лапароскопической.

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

Для цитирования: Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Ягудаев Д.М. Сравнительный анализ ближайших результатов ретроперитонеоскопической и лапароскопической радикальной нефрэктомии при опухолях почки больших размеров. Онкоурология 2019;15(1):42–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-42-49

Comparative analysis of short-term results of retroperitoneoscopic and laparoscopic radical nephrectomy for large kidney 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 study objective is to perform comparative analysis of short-term results of retroperitoneoscopic and laparoscopic radical nephrectomy for large kidney tumors.

Materials and methods. The study is based on the results of examination and treatment of 108 patients with stage T1–3a renal cell carcinoma.

Results. For retroperitoneoscopic radical nephrectomy, significant decrease in operative time, ligation and transection of the renal hilum, lower carbon dioxide expenditure, less intense pain sensations on day 1 after the surgery, lower analgesics expenditure, and hospitalization time.

Conclusion. The results show the advantages of retroperitoneoscopic radical nephrectomy compared to laparoscopic nephrectomy.

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

For citation: Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu., Yagudaev D.M. Comparative analysis of short-term results of retroperitoneoscopic and laparoscopic radical nephrectomy for large kidney tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):42–9.

Введение

Стандартом хирургического лечения больных с локализованными формами рака почки больших размеров является радикальная нефрэктомия. Лапароскопиче-

ская радикальная нефрэктомия (ЛРН) — общемировой стандарт лечения опухолей почек стадии T1 (если выполнение органосохраняющей операции невозможно) или T2–3 [1–4].

В 1963 г. были сформулированы основные принципы радикальной нефрэктомии, включающие перевязку почечной артерии и вены на ранних этапах операции и удаление почки вместе с окружающей паранеральной клетчаткой без вскрытия фасции Герота, а также удаление ипсилатерального надпочечника и выполнение регионарной лимфаденэктомии [5]. Наиболее важный принцип радикальной нефрэктомии — удаление почки вместе с фасцией Герота — остался неизменным. Однако с учетом данных современных исследований показания к лимфаденэктомии, а также адреналэктомии были изменены.

Противопоказанием к выполнению адреналэктомии во время радикальной нефрэктомии является отсутствие признаков поражения надпочечника по данным компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, интраоперационных данных о метастатическом поражении надпочечника, признаков инвазии в надпочечник опухоли верхнего полюса почки [6].

Необходимость регионарной лимфаденэктомии при выполнении радикальной нефрэктомии до сих пор остается спорной. Результаты рандомизированных исследований показывают, что лимфаденэктомия не влияет на увеличение отдаленной выживаемости [7, 8]. Однако при выявлении по данным мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или во время операции увеличенных лимфатических узлов последние следует удалять [9, 10].

В настоящее время при наличии достаточного опыта видеоэндоскопическую радикальную нефрэктомию можно выполнить не только при раке почки стадии T1–2N0, но и у пациентов с более поздними стадиями заболевания и даже в случаях опухолевого тромбоза нижней полой вены [11, 12].

До сих пор не существует однозначного мнения о выборе оперативного доступа к пораженной опухоли почки. Принципиально сравниваются открытый и лапароскопический трансперитонеальный и ретроперитонеальный доступы [13–17]. При выборе доступа уролог исходит из того, что он должен быть минимально травматичным и обеспечивать максимальную доступность объекта операции. Каждый из доступов имеет свои преимущества и недостатки. Лапароскопический доступ менее травматичный и позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре после операции. Недостатком являются трудности выполнения доступа у тучных пациентов и после перенесенных ранее операций на органах брюшной полости [15, 18]. Ретроперитонеоскопический доступ удобен и физиологичен для уролога, позволяет осуществить быстрый доступ к почечной ножке, однако, по мнению некоторых авторов, имеет ограниченное пространство при манипуляции. При выполнении радикальной нефрэктомии ретроперитонеоскопическим доступом применяют разные

способы создания рабочего пространства: минидоступ, пальцевое создание рабочего пространства, использование баллон-диссектора, прямое введение троакара в костовертебральном углу [17, 18].

Сравнительный анализ ЛРН и ретроперитонеоскопической радикальной нефрэктомии (РРН) при опухолях больших размеров в литературе мало освещен.

Цель исследования — сравнительный анализ ближайших результатов РРН и ЛРН при опухолях больших размеров.

Материалы и методы

Основу настоящей работы составили результаты анализа данных 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 ($9,2 \pm 2,16$ см), возраст больных — от 42 до 85 лет. 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 была выполнена РРН, во 2-ю — 56 пациентов (средний возраст $62,9 \pm 7,13$ года), которым проведена ЛРН. Опухоль размером 6–8 см диагностировали у 48 пациентов, 8,1–10,0 см — у 44 и >10 см — у 16. Правосторонняя локализация зафиксирована в 58 случаях, левосторонняя — в 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.

Ретроперитонеоскопический метод преимущественно использовали при наличии в анамнезе у пациентов спаечной болезни, локализации опухоли в среднем сегменте спереди и ближе к области ворот почки.

Помимо общеклинических и лабораторных методов исследования пациентам проводили морфологическое исследование удаленной почки, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, мультиспиральную компьютерную томографию, радиоизотопную ренографию. Основным методом диагностики явилась мультиспиральная компьютерная томография, которая дает возможность получить полную информацию о состоянии почки и ее сосудов, локализации и размере опухоли, взаимоотношении опухоли к окружающим тканям и органам и др. (рис. 1).

При оценке эффективности радикальной нефрэктомии для получения более объективных данных были проанализированы некоторые показатели операции после РРН и ЛРН. В качестве критериев эффективности выбрали следующие показатели:

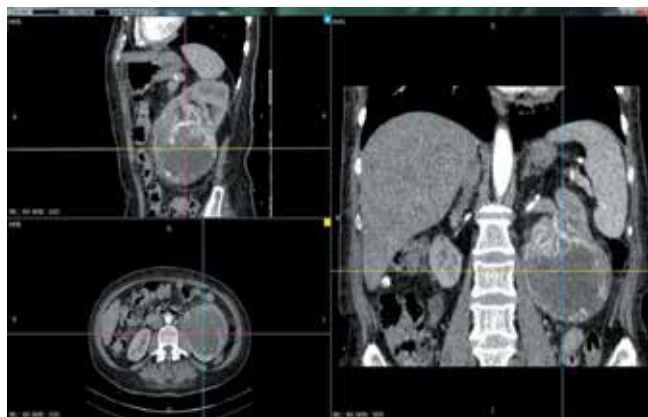


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография пациента 62 лет (трехмерная реконструкция костей, почек и сосудов): в паренхиме среднего и нижнего сегментов левой почки определяется объемное образование размером 97 × 98 мм с относительно ровным контуром, неоднородным накоплением контрастного препарата, которое не выходит за пределы почки, смещает вперед петли тонкой кишки, медиально на протяжении 5 см прилежит к левой поясничной мышце; жировая прослойка между ними местами не прослеживается, кзади компримирует нисходящую ободочную кишку, нижний край определяется на уровне крыла подвздошной кости

Fig. 1. Spiral computed tomography of a patient aged 62 years (3D reconstruction of bones, kidneys and vessels): in the parenchyma of the middle and lower segments of the left kidney, a bulky tumor 97 × 98 mm is observed with relatively smooth margin, heterogenous contrast agent accumulation inside the kidney, dislocating forward the small intestine loop, medially for 5 cm resting at the left lumbar muscle; fatty tissue between them is not discernable in places, compressing the descending colon at the back, the lower margin is detectable at the level of the iliac wing

- продолжительность операции;
- продолжительность «обработки» почечной ножки (мобилизация и клипирование почечных сосудов) и этапа выделения почки;
- продолжительность операции в зависимости от размера опухоли;
- кровопотеря во время и после операции;
- конверсия;
- расход CO₂ во время операции;
- осложнения во время и после операции;
- длительность пребывания больного в реанимации;
- активизация пациента;
- использование анальгетиков в послеоперационном периоде;
- оценка болевого симптома после операции;
- длительность нахождения дренажа в забрюшинном пространстве;
- сроки пребывания больного в стационаре;
- сроки возвращения пациента к обычной жизни;
- косметический эффект — средняя длина разреза передней брюшной стенки.

Видеоэндоскопические операции осуществляли под общим обезболиванием в положении больного на здоровом боку. Для создания ретроперитонеоско-

пического доступа широко использовали модифицированное нами прямое введение троакара в косто-verteбральном углу через треугольник Пти. При ретроперитонеоскопическом доступе использовали 3 или 4 троакара, при лапароскопическом — всегда 4.

Основные этапы РРН заключались в создании ретропневмоперитонеума прямым введением троакара в забрюшинное пространство в положении пациента лежа на здоровом боку, мобилизации сосудистой ножки, клипировании и пересечении сосудов, лимфодиссекции по показаниям, мобилизации мочеточника и почки с паранефральной клетчаткой, помещении макропрепарата в специальный контейнер и удалении последнего из минидоступа. Основные этапы РРН представлены на рис. 2—8.

Основные этапы ЛРН выполнялись стандартно (они описаны) и заключались в создании пневмоперитонеума в положении больного лежа на здоровом

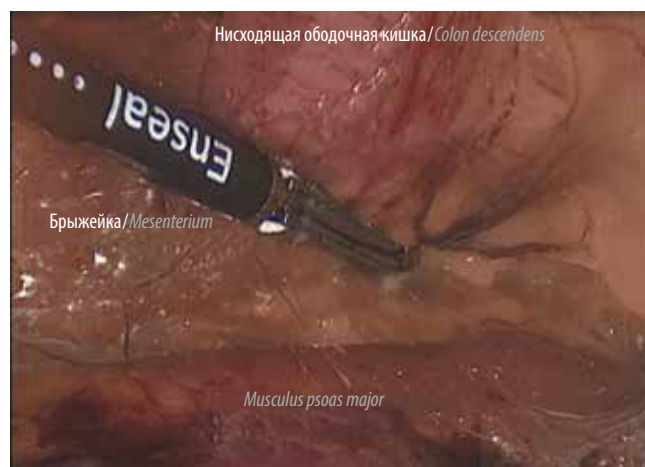


Рис. 2. Создание рабочего пространства при ретроперитонеоскопическом доступе к левой почке

Fig. 2. Creation of working space during retroperitoneoscopic access to the left kidney

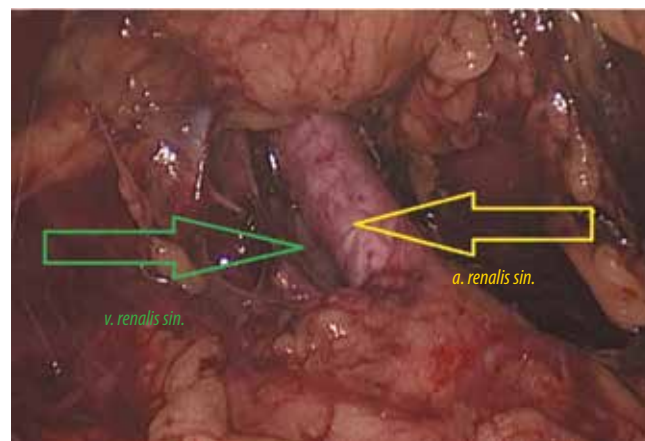


Рис. 3. Мобилизация почечной артерии

Fig. 3. Mobilization of the renal artery



Рис. 4. Пересечение почечной артерии (в данном случае представлена одним стволом)
Fig. 4. Transection of the renal artery (presented as one stem in this case)

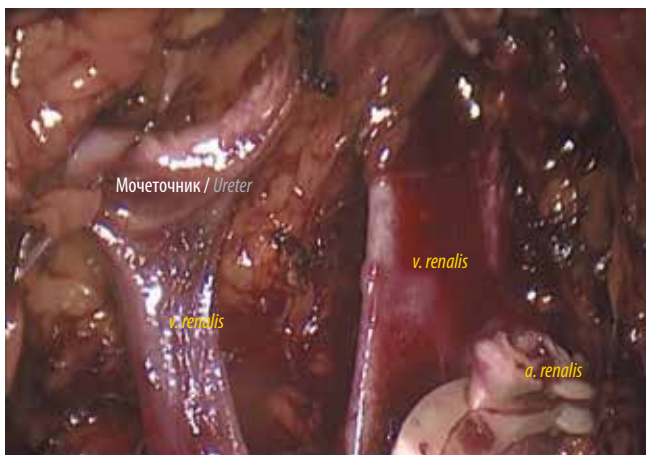


Рис. 5. Мобилизация почечных вен
Fig. 5. Mobilization of the renal veins



Рис. 6. Стволы почечной вены клипированы и подготовлены к пересечению
Fig. 6. Stems of the renal vein are clipped and ready for transection

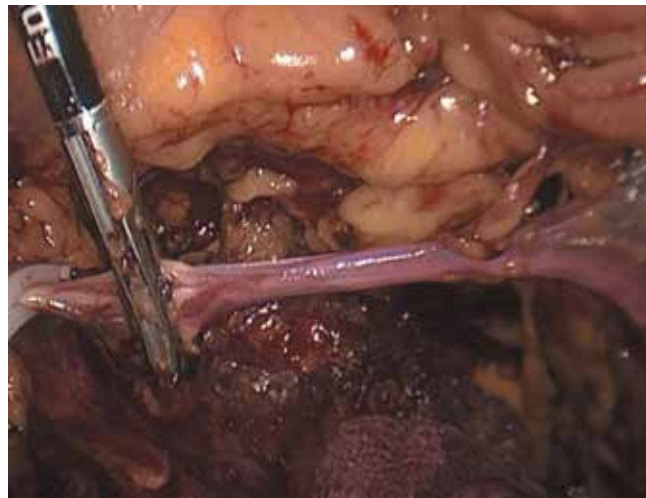


Рис. 7. Пересечение мочеточника
Fig. 7. Ureter transection

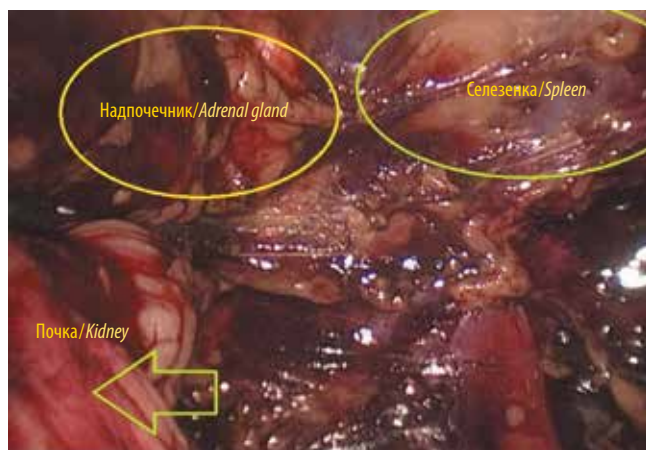


Рис. 8. Мобилизация почки
Fig. 8. Kidney mobilization

боку, вскрытии брюшины по линии Тольди, лимфодиссекции по показаниям, мобилизации сосудистой ножки, клипировании и пересечении сосудов, мобилизации мочеточника и почки с паранефральной клетчаткой, помещении макропрепарата в специальный контейнер и удалении последнего из минидоступа.

При больших опухолях с поражением верхнего сегмента и интимным сращением или вовлечением в процесс надпочечника у 12 (23,1 %) пациентов 1-й группы и у 14 (25,0 %) больных 2-й выполнена адреналэктомия. Лимфодиссекцию в 1-й группе выполняли в 14 (26,9 %) случаях, во 2-й – в 16 (28,6 %).

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

Результаты оперативного вмешательства в зависимости от доступа
Results of the surgical interventions depending on access

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 52) 1 st group (n = 52)	2-я группа (n = 56) 2 nd group (n = 56)
Продолжительность нефрэктомии (диапазон), мин Nephrectomy duration (range), min	104,5 ± 8,7* (80–185)	138,5 ± 10,6 (90–200)
Продолжительность обработки почечной ножки (диапазон), мин Duration of renal pedicle processing (range), min	30,02 ± 7,8* (18–42)	43,8 ± 7,8 (25–60)
Продолжительность операции при размере опухоли (диапазон), мин: Operative time for tumor size (range), min:		
6–8 см 6–8 cm	100,2 ± 8,2* (80–160)	118,2 ± 11,2 (85–150)
8,1–10,0 см 8.1–10.0 cm	104,8 ± 10,2* (80–150)	129,7 ± 12,5 (90–164)
≥10,1 см ≥10.1 cm	122,4 ± 11,6* (120–190)	148,4 ± 13,2 (115–200)
Объем кровопотери (диапазон), мл Blood loss (range), ml	154,4 ± 12,8 (20–1200)	180,6 ± 14,6 (50–1800)
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	4 (7,7)	6 (10,7)
Конверсия Conversion	1	2
Расход углекислого газа, л Carbon dioxide expenditure, l	213,0 ± 35,3*	278 ± 41
Среднее время пребывания больного в реанимации (диапазон), ч Mean duration of intensive care unit stay (range), h	11,5 ± 2,7 (2–34)	12,5 ± 2,6 (2–35)
Послеоперационное обезболивание (диапазон), кратность: Postoperative pain relief (range), times:		
наркотические анальгетики opioid analgesics	1,33 ± 0,15* (1–2)	2,09 ± 0,19 (2–5)
ненаркотические анальгетики non-opioid analgesics	2,2 ± 0,14* (1–4)	3,2 ± 0,22 (4–8)
Интенсивность боли по шкале вербальных оценок (1–3-и сутки), баллы Pain intensity per the verbal rating scale (days 1–3), score	2,1 ± 0,13*	2,5 ± 0,14
Продолжительность пребывания больного после операции в стационаре (диапазон), койко-день Hospitalization time after surgery (range), bed days	5,3 ± 2,2 (4–10)	8,6 ± 1,2 (5–16)
Сроки возвращения пациента к обычной жизни (диапазон), сут Time to return to normal life (range), days	20 (16–28)	22 (18–38)

*Различие достоверно по сравнению со 2-й группой.

*Significant difference compared to 2nd group.

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 (см. таблицу).

Результаты и обсуждение

Продолжительность РРН составила в среднем 104,5 ± 8,7 мин (80–185 мин), ЛРН – 138,5 ± 10,6 мин (90–200 мин). При статистическом расчете выявлены достоверные различия по длительности операции между группами ($p < 0,05$).

В большинстве случаев видеоэндоскопическая радикальная нефрэктомия легко выполнима. Однако при больших размерах опухоли нередко возникают технические сложности, связанные с интимными сращениями опухоли с почечной ножкой, паранефральной клетчаткой, окружающими тканями и органами, а также с уменьшением рабочего пространства. Следует также подчеркнуть, что многие технические трудности, возникшие в ходе РРН, преодолели благодаря прямому выходу к сосудистой ножке, так как этот доступ в отличие от лапароскопического позволяет мобилизовать в первую очередь почечную артерию, а затем вену. Вследствие топографо-анатомических особенностей на поиск, выделение и клипирование сосудистой ножки почки при ретроперитонеоскопическом доступе затрачивалось в среднем $30,02 \pm 7,8$ мин (18–42 мин) от начала операции, при лапароскопическом доступе — $43,8 \pm 7,8$ мин (25–60 мин). При локализации опухоли в переднем сегменте и трудностях мобилизации почечной ножки использовали ретроперитонеоскопический доступ или лапароскопический с подходом к ножке по задней поверхности почек. При статистическом расчете выявлено достоверное различие по времени мобилизации почечной ножки между группами ($p < 0,05$).

Продолжительность РРН при размерах опухоли 6,0–8,0 и 8,1–10,0 см составила $100,2 \pm 8,2$ мин (80–160 мин) и $104,8 \pm 10,2$ мин (80–150 мин) соответственно, при размере опухоли $\geq 10,1$ см — $122,4 \pm 11,6$ мин (120–190 мин). При статистической обработке данных выявлено достоверное различие длительности операции в зависимости от размера опухоли ($p < 0,01$). Продолжительность ЛРН при размерах опухоли 6,0–8,0 и 8,1–10,0 см составила $118,2 \pm 11,2$ мин (85–150 мин) и $129,7 \pm 12,5$ мин (90–164 мин) соответственно, при размере опухоли $\geq 10,1$ см — $148,4 \pm 13,2$ мин (115–200 мин).

Длительность операции зависела от размера опухоли, степени инвазии паранефральной жировой клетчатки, выраженности венозных коллатералей, наличия или отсутствия инфильтрации паранефральной клетчатки, степени увеличенных лимфатических узлов и др.

При выполнении РРН максимальная и минимальная интраоперационная кровопотеря составила 1200 и 20 мл ($154,4 \pm 12,8$ мл) соответственно, при ЛРН — 1800 и 50 мл ($180,6 \pm 14,6$ мл). При выполнении РРН гемотрансфузия потребовалась 4 (7,7 %) больным, плазмотрансфузия — 6 (6,18 %). При выполнении ЛРН гемотрансфузия потребовалась 6 (10,7 %) больным и плазмотрансфузия — 6 (6,18 %). При сравнении средних показателей интраоперационной кровопотери основной и контрольной групп статистически значимая разница не выявлена ($p < 0,05$).

Удаленные макропрепараты опухоли почки после хирургического вмешательства имели средний размер

$8,5 \pm 2,7$ см (6,2–14 см) и были извлечены расширением раны 10-миллиметрового порта люмботомным разрезом и при ЛРН — через разрез в подвздошной области.

Для выполнения любой лапароскопической операции необходимым условием являются создание и поддержание карбоксиперитонеума, что обеспечивается постоянной инсуффляцией CO_2 . Объем инсуффлированного CO_2 в среднем при ретроперитонеоскопическом доступе составил $213,0 \pm 35,3$ л, при лапароскопическом доступе — 278 ± 41 л. Видно, что различия в объеме израсходованного CO_2 при выполнении операций из ретроперитонеоскопического доступа достоверно ниже и составили не менее 55 л ($p < 0,05$). Смещение инструментов в горизонтальной плоскости при лапароскопическом доступе приводит к смещению порта, и активная и длительная работа через порт увеличивает фасциальный дефект, что также ведет к большей утечке газа по сравнению с операцией, выполняемой из ретроперитонеоскопического доступа. При ретроперитонеоскопическом доступе троакары вводят через плотный мышечно-фасциальный слой забрюшинной области, где они находятся в фиксированном положении и практически неподвижны, что обеспечивает более надежную герметичность.

Таким образом, применение ретроперитонеоскопического доступа позволяет снизить расход CO_2 , что связано с малой его утечкой вследствие надежной фиксации портов в ране из-за малой их подвижности в процессе операции, что создает адекватную герметичность и снижает риск увеличения мышечно-фасциального дефекта.

Все больные после РРН и ЛРН находились в палате пробуждения или реанимации. Среднее время пребывания больных в реанимации или палате пробуждения после РРН составило $11,5 \pm 2,7$ ч (2–34 ч), после ЛРН — $12,5 \pm 2,6$ ч (2–35 ч). В результате статистического подсчета достоверных различий по времени нахождения больных в реанимации или палате пробуждения между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Независимо от доступа хирургического вмешательства в 1-е сутки после операции большинство пациентов указывали на слабость, тошноту, тахикардию, боль в области операции. Все эти явления связаны с анестезиологическим пособием, перенесенной операцией и на фоне проводимой стандартной терапии обычно проходили к 2–3-м суткам после вмешательства. Пероральный прием жидкости пациентам после РРН разрешали через 5–8 ч после экстубации, через 12–20 ч больные самостоятельно принимали пищу. После ЛРН больные самостоятельно пили воду через 6–14 ч, питались через 20–24 ч. Все больные на 1-е и 2-е сутки самостоятельно вставали и сами доходили до перевязочной.

В послеоперационном периоде обезболивание проводили наркотическими и ненаркотическими анальгетиками (трамадол 100 мг, кетопрофен или метамизол натрия). Введение наркотических анальгетиков после выполнения РРН потребовалось 16 (41,5 %) пациентам по 1–2 раза ($1,33 \pm 0,15$ раза), после ЛРН – 26 (46,7 %) больным по 2–5 раз ($2,09 \pm 0,19$ раза). Различия между группами статистически было достоверно ($t = 2,9$; $p < 0,01$). Ненаркотические анальгетики вводили всем больным после РРН в среднем $2,2 \pm 0,14$ раза (1–4 раза), после ЛРН – $3,2 \pm 0,22$ раза (4–8 раз). Различия между группами статистически достоверно ($t = 5,6$; $p < 0,01$). Результаты анализа свидетельствуют о том, что после РРН обезболивание потребовалось меньше, чем после ЛРН.

Таким образом, количество использованных наркотических и ненаркотических обезболивающих препаратов после РРН и ЛРН достоверно различалось.

После РРН в 1-е сутки на умеренную и сильную боль в области послеоперационной раны указали 28 (53,8 %) и 4 (7,7 %) больных соответственно, после ЛРН – 34 (60,7 %) и 9 (16,1 %) пациентов. В 1-е сутки после РРН только дискомфорт (слабая боль) отмечали 24 (46,5 %) больных, после ЛРН – 13 (23,2 %).

Интенсивность боли оценивали по 4-балльной шкале вербальных оценок. После РРН интенсивность боли в 1-е сутки составила $2,6 \pm 0,14$ балла, во 2-е – $2,2 \pm 0,16$ балла, в 3-и – $1,4 \pm 0,10$ балла, после ЛРН – $3,2 \pm 0,14$; $2,6 \pm 0,14$ и $1,6 \pm 0,12$ балла соответственно. В среднем интенсивность боли после РРН составила $2,1 \pm 0,13$ балла, после ЛРН – $2,5 \pm 0,14$ балла. Различия между группами больных после операций было достоверно ($t = 6,7$; $p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что 1-е сутки после РРН протекают более гладко, чем после ЛРН. Это связано в первую очередь с от-

сутствием реакции брюшины на введение троакаров и последующие манипуляции, а также с отсутствием послеоперационного пареза кишечника.

Троакарные раны и место извлечения удаленной почки заживлялись первичным натяжением у всех пациентов.

Среднее число койко-дней пребывания больных в стационаре после РРН составило $5,3 \pm 2,2$ сут (4–10 сут), после ЛРН – $8,6 \pm 1,2$ сут (5–16 сут). Данное различие между группами статистически достоверно ($p < 0,01$). При ЛРН длительность пребывания больных была обусловлена повторными оперативными вмешательствами у некоторых пациентов. Осложнениям после выполнения эндовидеоскопических операций посвящена отдельная публикация [19].

Срок возвращения пациентов к обычной жизни после РРН составил в среднем 20 сут (16–28 сут), после ЛРН – 22 сут (18–38 сут). Период полной реабилитации у неработающих оценивали субъективно, критерием служили жалобы пациентов, их способность к ведению той жизни, которая у них была до операции.

Косметический эффект после РРН составил $7,8 \pm 1,6$ см (7–10 см), после ЛРН – $7,6 \pm 2,0$ см (7–10 см).

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что по некоторым основным показателям выявлено преимущество РРН по сравнению с ЛРН. При РРН отмечены достоверное уменьшение длительности операции, времени перевязки и пересечения почечной ножки, меньший расход CO_2 , менее выраженные болевые ощущения в 1-е сутки после хирургического вмешательства, меньший расход анальгетиков и короткие сроки пребывания больных в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 46–55. [Matveev B.P. Clinical oncological urology. Moscow, 2003. P. 46–55. (In Russ.)].
2. Burgess N.A., Koo B.C., Calvert R.C. et al. Randomized trial of laparoscopic vs open nephrectomy. J Endourol 2007;21(6):610–3. DOI: 10.1089/end.2006.0277. PMID: 17638555.
3. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F. et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int 2009;104(4):470–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x. PMID: 19239445.
4. Srivastava A., Gupta M., Singh P. et al. Laparoscopic radical nephrectomy: a journey from T1 to very large T2 tumors. Urol Int 2009;82(3):330–4. DOI: 10.1159/000209367. PMID: 19440023.
5. Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;83:37–42. PMID: 13974490.
6. von Knobloch R., Seseke F., Riedmiller H. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary. Eur Urol 1999;36(4):303–8. DOI: 10.1159/000020009. PMID: 10473989.
7. Minervini A., Lilas L., Morelly G. et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery. BJU 2001;88(3):169–72.
8. Capitanio U., Becker F., Blute M.L. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60(6):1212–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.09.003. PMID: 21940096.
9. Blom J.H., van Poppel H., Marechal J.M. et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009;55(1):28–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.052. PMID: 18848382.
10. Haber G.P., Brethauer S., Crouzet S. et al. Pure “natural orifice transluminal endoscopic surgery” for transvaginal nephrectomy in the porcine model. BJU Int 2009;104(9):1260–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08561.x. PMID: 19426194.

11. Wang M., Ping H., Niu Y. et al. Pure conventional laparoscopic radical nephrectomy with level II vena cava tumor thrombectomy. *Int Braz J Urol* 2014;40(2):266–73. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.18. PMID: 24856495.
12. Перлин Д.В., Зипунников В.П., Дымков И.Н., Шманев А.О. Ретроперитонеоскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены. *Урология* 2016;(6):84–8. [Perlin D.V., Zipunnikov V.P., Dymkov I.N., Shmanev A.O. Retroperitoneoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy. *Urologiya = Urology* 2016;(6):84–8. (In Russ.)].
13. Багдасарян А.А. Сравнительный анализ традиционных и видеоэндоскопических нефрэктомий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.23. М., 2014. 138 с. [Bagdasaryan A.A. Comparative analysis of traditional and videoendoscopic nephrectomies. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2014. 138 p. (In Russ.)].
14. Квон Д.А. Сравнительная оценка результатов радикальной нефрэктомии, выполненной «открытым» и лапароскопическими доступами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 135 с. [Kvon D.A. Comparative evaluation of the results of radical nephrectomy performed using an “open” and laparoscopic access. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2009. 135 p. (In Russ.)].
15. Пучков К.В. Хирургическое лечение рака почки сегодня: лапароскопическая радикальная нефрэктомия и резекция почки. *Урология* 2008;(1):52–8. [Puchkov K.V. Surgical treatment of renal cancer today: laparoscopic radical nephrectomy and kidney resection. *Urologiya = Urology* 2008;(1):52–8. (In Russ.)].
16. Мосоян М.С. Сравнительная характеристика результатов открытой, лапароскопической и робот-ассистированной нефрэктомии при раке почки. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):16–20. [Mosoyan M.S. Comparison of analysis details for open, laparoscopic and robot-assisted nephrectomy in the kidney cancer. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014;(4):16–20. (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. 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.)].
19. 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. [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. (In Russ.)].

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.

Статья поступила: 20.05.2018. **Принята к публикации:** 09.02.2019.

Article received: 20.05.2018. **Accepted for publication:** 09.02.2019.

Смертность населения от рака почки в Приморском крае

Л.Ф. Писарева¹, Г.Н. Алексеева², Н.П. Ляхова¹, А.В. Дорошенко¹, Н.В. Чердынцева^{1, 3}, Е.Л. Чойнзонов^{1, 4}

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;

Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2;

³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»;

Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36;

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Любовь Филипповна Писарева pisarevalf@oncology.tomsk.ru

Введение. Отмечается глобальный рост заболеваемости и смертности от рака почки. Данное заболевание становится одной из наиболее распространенных онкоурологических патологий.

Цель исследования — проанализировать данные смертности от рака почки населения Приморского края.

Материалы и методы. Исследование проводили на основе базы данных заболеваемости и смертности от рака почки населения Приморского края, сформированной в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, данных канцер-регистра Приморского краевого клинического онкологического диспансера и данных Федеральной службы государственной статистики. Расчеты и анализ показателей выполняли по стандартным методикам, применяемым в онкоэпидемиологических исследованиях.

Результаты. Максимальная смертность от рака почки наблюдалась в возрастном периоде 70–74 лет. Средний возраст умерших от рака почки за период исследования приходился на 6-ю декаду жизни, мужчины умирали в среднем на 4,8 года раньше женщин ($p < 0,05$). По прогнозу к 2020 г. (от 2015 г.) смертность у мужчин может составить $7,2 \pm 0,7$ на 100 тыс. населения с приростом 7,5 % ($r^2 = 0,4$); у женщин — $2,7 \pm 1,4$ на 100 тыс. населения с убылью — 6,8 % ($r^2 = 0,02$). Рост показателей смертности в отличие от роста заболеваемости раком почки статистически незначим ($p > 0,05$), поэтому следует отметить стабилизацию процесса.

Заключение. Смертность больных раком почки в Приморском крае на фоне роста заболеваемости имеет тенденцию к снижению показателей.

Ключевые слова: рак почки, Приморский край, частота смертности, стабилизация смертности

Для цитирования: Писарева Л.Ф., Алексеева Г.Н., Ляхова Н.П. и др. Смертность населения от рака почки в Приморском крае. Онкоурология 2019;15(1):50–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-50-56

Kidney cancer mortality in Primorsky Krai

L.F. Pisareva¹, G.N. Alekseeva², N.P. Lyakhova¹, A.V. Doroshenko¹, N.V. Cherdynitseva^{1, 3}, E.L. Choyzonov^{1, 4}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634050, Russia;

²Pacific State Medical University; 2 Ostryakova Prospekt, Vladivostok 690002, Russia;

³National Research Tomsk State University; 36 Lenina St., Tomsk 634050, Russia;

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Background. There is a global increase in incidence and mortality from kidney cancer. Kidney cancer is one of the most common oncological urology pathologies.

Objective: to analyze the mortality data from kidney cancer in the Primorsky Krai population.

Materials and methods. To study the epidemiology of kidney cancer, we used the database of incidence and mortality from kidney cancer of the Primorsky Krai population, formed in the laboratory of epidemiology of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, based on data from the cancer register of Primorsky Regional Clinical Oncologic Dispensary and data of the Federal state statistics service. Calculations and analysis of indicators were carried out according to standard methods used in oncoepidemiological studies.

Results. The kidney cancer mortality in males and females residing in Primorsky Krai was analyzed for the period 2001 to 2015. The highest kidney cancer mortality rate was observed in patients aged 70–74 years. The average age of patients died from kidney cancer was the sixth decade of their life. The life expectancy for men was shorter by 4.8 years than that for women ($p < 0.05$). The kidney cancer mortality is expected to increase by 7.5 % in men and decrease by 6.8 % in women in 2020, being 7.2 ± 0.7 / 0000 ($r^2 = 0.4$) and 2.7 ± 1.4 / 0000 ($r^2 = 0.02$), respectively. No statistically significant differences in the rise of kidney cancer mortality rates compared to the rise in the kidney cancer incidence rates were found ($p > 0.05$), therefore, kidney cancer mortality stabilization was observed.

Conclusion. Against the background rising the incidence, the mortality of patients with kidney cancer in population of the Primorsky Krai tends to decline.

Key words: kidney cancer, Primorsky Krai, cancer mortality rate, mortality stabilization

For citation: Pisareva L.F., Alekseeva G.N., Lyakhova N.P. et al. Kidney cancer mortality in Primorsky Krai. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):50–6.

Введение

До недавнего времени рак почки (РП) считался достаточно редко встречаемой формой злокачественных новообразований, однако в настоящее время отмечается глобальный рост его заболеваемости и РП становится одной из наиболее распространенных онкоурологических патологий [1–4]. Этот рост в значительной степени обусловлен широким внедрением в практику современных методов диагностики, позволяющих в 25–30 % наблюдений диагностировать ранние, клинически не проявляющиеся опухоли почки [5, 6]. Несмотря на то что рост заболеваемости и темпы прироста связаны с улучшением диагностики, частота запущенных форм злокачественных новообразований почки также продолжает увеличиваться, влияя на рост смертности от РП, это указывает на существование истинного прироста заболеваемости [7–9]. Таким образом, увеличение показателей заболеваемости связывают как с улучшением диагностики патологии органа, так и с ростом истинной заболеваемости [10–12].

По данным Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения [13], в мире было выявлено всего 403,3 тыс. (254,5 тыс. мужчин, 148,8 тыс. женщин) (2,2 %) новых случаев заболеваемости РП и 175,1 тыс. (113,8 тыс. мужчин, 61,3 тыс. женщин) (1,8 %) случаев смертности от него. В структуре онкологической заболеваемости среди

мужского населения РП занимает 9-е место, его удельный вес составляет 2,7 %, среди женского населения – 13-е место и 1,7 % соответственно. Заболеваемость РП среди лиц обоего пола составляет 4,5 случая на 100 тыс. населения ($^{0}/_{0000}$); среди мужчин – $6,0^{0}/_{0000}$, среди женщин – $3,1^{0}/_{0000}$. В структуре онкологической смертности мужского населения от РП показатель занял 11-е место, его удельный вес составил 2,1 %, женского населения – 13-е место и 1,5 % соответственно. Смертность от РП у лиц обоего пола составила $1,8^{0}/_{0000}$, у мужчин – 2,6, у женщин – $1,1^{0}/_{0000}$.

География распространения РП в мире характеризуется значительной вариабельностью, прослеживается его зависимость от уровня экономического развития региона: в экономически развитых странах уровень заболеваемости РП и смертности от него выше, чем в развивающихся. Так, заболеваемость РП в странах Северной Америки к 2018 г. составила в среднем $10,9^{0}/_{0000}$, смертность от него – $2,3^{0}/_{0000}$, в странах Африки – 1,4 и $0,96^{0}/_{0000}$ соответственно. Однако соотношение смертности к заболеваемости (смертность/заболеваемость $\times 100$ %) находится в обратной зависимости от уровня экономического развития региона (рис. 1) [14, 15]: в Северной Америке этот показатель составил 21,1 %, в Африке – 68,6 %, в России – 36,0 % [13, 16].

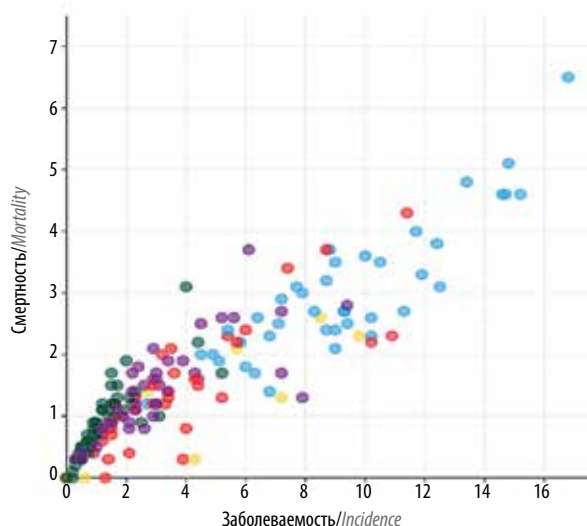
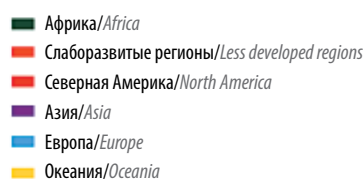


Рис. 1. Заболеваемость раком почки и смертность от него среди лиц обоего пола, стандартизованные показатели, мировой стандарт на 100 тыс. населения (адаптировано из [13])

Fig. 1. Renal cell carcinoma incidence and mortality in both sexes, ASR (World) (adapted from [13])

В экономически развитых странах благодаря использованию передовых медицинских технологий, ранней диагностики, проведению профилактических мероприятий, несмотря на высокую заболеваемость, эффективность лечения больных РП выше, что положительно сказывается на показателях смертности от данной патологии [13, 17].

В России в 2005–2015 гг. РП по темпам прироста интенсивных показателей заболеваемости устойчиво занял одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей, составив у мужчин 23,5 %, уступив раку предстательной железы (105,7 %), и у женщин 34,0 %, уступив раку полости рта (39,8 %). Смертность от данной патологии характеризуется снижением показателей: за исследуемый период темп убыли смертности мужчин от РП составил –8,7 %, женщин – –13,0 %.

Цель исследования – проанализировать показатели смертности от РП населения Приморского края.

Материалы и методы

Исследование проводили на основе уточненной базы данных заболеваемости РП и смертности от него населения Приморского края, сформированной в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, данных канцер-регистра Приморского краевого клинического онкологического диспансера, а также данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по России и Приморскому краю [18].

Анализ заболеваемости и смертности проводили по экстенсивным, интенсивным и стандартизованным (мировой стандарт) показателям. При расчете был использован косвенный метод стандартизации, при малых выборках – распределение Пуассона. Динамику показателей изучали с применением уравнений линейной регрессии. Проведен компонентный анализ интенсивных показателей смертности и рассчитан прогноз смертности до 2020 г. [19, 20].

При решении задач, связанных с описанием динамики заболеваемости РП и смертности от него и прогноза этих процессов, исследование проводили по средним показателям 3 пятилеток (2001–2005, 2006–2010, 2011–2015 гг.) и погодично с учетом возраста и пола.

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программы Statistica 8.0, прикладных программ MS Office, Excel 2003 и оригинальных программ, разработанных в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. При решении всех статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

На территории Приморского края за период с 2001 по 2015 г. было зарегистрировано 3766 случаев РП.

При этом у женщин заболеваемость отмечалась на 20,6 % реже, чем у мужчин – 1707 (45,3 %) и 2059 (54,7 %) случаев соответственно. За это время умерли 1896 больных, из них 1149 (60,6 %) мужчин, 747 (39,4 %) женщин. За исследуемый период в структуре смертности произошли изменения: если в 2001–2005 гг. удельный вес РП мужчин составлял 3,0 %, то в 3-й пятилетке – 3,7 %, поменяв 11-е ранговое место на 9-е; у женского населения удельный вес смертности от РП повысился с 2,5 до 2,8 % без изменения 12-го рангового места.

Смертность от РП среди мужчин в среднем за годы исследований (2001–2015 гг.) составила $6,5 \pm 0,1^{0/0000}$, что на 9,2 % выше, чем в среднем по России ($5,9 \pm 0,1^{0/0000}$); среди женщин – $2,6 \pm 0,1^{0/0000}$ соответственно, что на 19,2 % выше российского стандартизованного показателя ($2,1 \pm 0,04^{0/0000}$). У мужчин прирост стандартизованного показателя составил 9,8 % при среднегодовом темпе 0,7 %, у женщин – 20,8 и 1,4 % соответственно. В России за исследуемый период наблюдалось снижение смертности: среди мужского населения убыль составила –1,8 % при среднегодовом темпе –0,1 %, среди женского – –21,7 и –1,7 % соответственно.

При сравнении данных от 1-й к 3-й пятилетке по всем популяциям отмечен рост заболеваемости РП: у мужчин прирост составил 46,7 % при среднем межпятилеточном темпе 21,1 %, у женщин – 38,2 и 17,6 % соответственно (табл. 1). Наблюдается также рост смертности от РП во всех исследуемых группах: у мужчин прирост составил 14,8 % при среднем межпятилеточном темпе 7,1 %, у женщин – 8,3 и 4,1 % соответственно. Увеличивающийся разрыв между заболеваемостью РП и смертностью от него от 1-й к 3-й пятилетке по всем популяциям и изменение соотношения между этими показателями у мужчин с 66,3 до 51,9 %, у женщин с 43,6 до 34,2 % свидетельствуют о положительном процессе – снижении смертности от РП в Приморском крае (см. табл. 1).

Смертность от РП как у мужчин, так и у женщин моложе 35 лет регистрируется редко: за 5 лет наблюдений (2011–2015 гг.) первые смертельные случаи отмечались в возрастной группе 0–4 года ($0,4 \pm 1,2^{0/0000}$ среди мальчиков и $0,5 \pm 1,3^{0/0000}$ среди девочек). Наиболее высокий прирост смертности среди мужского населения в 2,8 раза наблюдался в возрастной группе 40–49 лет (рис. 2). В последующие годы темпы роста снижались, максимальный показатель смертности отмечен в возрастной группе 70–74 года ($55,4^{0/0000}$), к 75 годам наблюдалось снижение смертности.

Среди женского населения за этот период наиболее высокий прирост смертности наблюдался в возрастной группе 55–64 года – в 2,7 раза, а максимальный показатель также отмечен в возрастной группе 70–74 года ($26,3^{0/0000}$). В 75 лет и старше показатель

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости раком почки и смертности от него населения Приморского края

Table 1. Dynamics of renal cell carcinoma incidence and mortality in population of the Primorsky Krai

Период, гг. Period, years	Мужчины Men			Женщины Women		
	Заболеваемость, число случаев на 100 тыс. населения Incidence, number of cases per 100,000 people	Смертность, число случаев на 100 тыс. населения Mortality, number of cases per 100,000 people	Смертность/заболеваемость × 100 % Mortality/incidence × 100 %	Заболеваемость, число случаев на 100 тыс. населения Incidence, number of cases per 100,000 people	Смертность, число случаев на 100 тыс. населения Mortality, number of cases per 100,000 people	Смертность/заболеваемость × 100 % Mortality/incidence × 100 %
2001–2005	9,2 ± 0,8	6,1 ± 0,7	66,3	5,5 ± 0,6	2,4 ± 0,3	43,6
2006–2010	11,8 ± 0,9	6,5 ± 0,7	55,1	6,9 ± 0,6	2,7 ± 0,3	39,1
2011–2015	13,5 ± 0,9	7,0 ± 0,8	51,9	7,6 ± 0,6	2,6 ± 0,4	34,2
2001–2015	11,5 ± 0,5	6,5 ± 0,4	56,5	6,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	38,8

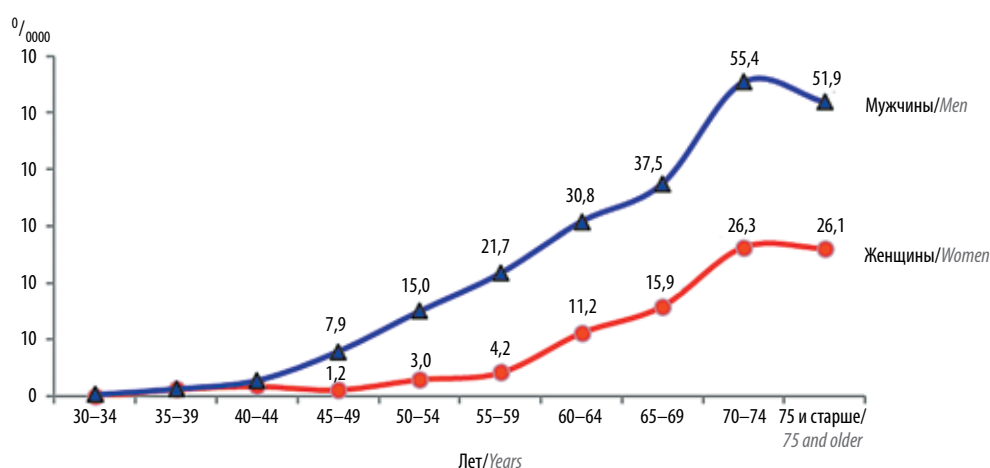


Рис. 2. Повозрастная смертность от рака почки населения Приморского края за период 2011–2015 гг., интенсивный показатель на 100 тыс. населения

Fig. 2. Age-specific renal cell carcinoma mortality in population of the Primorsky Krai in 2011–2015, intensive indicator per 100,000 people

смертности в исследуемый период (26,1 ‰/100000) практически не изменился по сравнению с предыдущей возрастной группой.

Кумулятивный риск смертности от РП у мужчин за 75 лет жизни за этот период (2011–2015 гг.) составил 1,1 %; у женщин — 0,5 %.

При анализе как заболеваемости РП [21], так и смертности от него отмечено постепенное старение больных (табл. 2). Так, с 2001–2005 по 2011–2015 гг. у мужчин, умерших от РП, средний возраст увеличился с 61,8 до 63,2 года. Медиана возраста изменялась незначительно, между 1-й и 2-й пятилетками ее рост составил 0,9 года, от 2-й пятилетки к 3-й медиана увеличилась на 0,8 года, что привело к увеличению медианы за этот период на 1,7 года.

У женщин увеличение возраста происходило интенсивнее: между 1-й и 2-й пятилетками средний возраст увеличился с 66,5 до 68,9 года. Медиана за этот

Таблица 2. Средний возраст и медиана умерших от рака почки в Приморском крае по 5-летним периодам и в целом

Table 2. Mean and median age for patients who died as a result of renal cell carcinoma in the Primorsky Krai for 5-year periods and in total

Период, гг. Period, years	Средний возраст/медиана, лет Mean/median age, years	
	мужчины men	женщины women
2001–2005	61,8 ± 1,1/61,7	66,5 ± 1,5/67,6
2006–2010	63,0 ± 1,1/62,6	67,0 ± 1,4/68,2
2011–2015	63,2 ± 1,2/63,4	68,9 ± 1,5/70,9
2001–2015	62,7 ± 0,7/62,5	67,5 ± 0,8/68,9



Рис. 3. Компоненты прироста интенсивных показателей смертности от рака почки лиц обоего пола в Приморском крае
Fig. 3. Increase components for intensive indicators of renal cell carcinoma mortality for both sexes in the Primorsky Krai

период в женской популяции возросла на 3,3 года. Мужчины за период исследования умирали от РП в среднем на 4,8 года раньше женщин ($p < 0,05$).

Для выявления факторов риска смертности от РП был проведен компонентный анализ (рис. 3), согласно которому общий прирост интенсивного показателя смертности между 1-й и 3-й пятилетками у лиц обоего пола составил 35,0 %. Главной причиной роста (25,0 %) явились изменения в численности в возрастном-половом составе населения, а также риск умереть (13,2 %). Незначительный вклад (1,8 %) внесла III компонента.

В динамике за период 2001–2015 гг. наблюдался рост смертности от РП у мужчин от $6,1 \pm 0,8$ до $6,7 \pm 0,7$ $^{0/0000}$, у женщин от $2,4 \pm 0,4$ до $2,9 \pm 0,4$ $^{0/0000}$. К 2020 г. относительно 2015 г. прогнозируется рост смертности от РП у мужчин до $7,2 \pm 0,7$ $^{0/0000}$ с приростом 7,5 % ($r^2 = 0,4$), у женщин до $2,7 \pm 1,4$ $^{0/0000}$ с убылью -6,8 % ($r^2 = 0,02$) (рис. 4). Показатели прироста смертности от РП у мужчин и убыли у женщин статистически незначимы ($p > 0,05$).

В целях улучшения онкологической ситуации в крае была разработана компьютерная программа оценки риска РП (ОРРП) для формирования группы повышенного риска и повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике РП в Приморском крае. Клиническая апробация и проспективная валидация компьютерной программы с участием 2982 тестируемых показали, что программа ранжирует лица по степени риска и повышает выявляемость РП (с 0,005 до 0,7 %), в группах повышенного риска до 1,9 %. Ее чувствительность составила 91,9 %, специфичность – 78,9 %, диагностическая точность – 85,4 %. С 2014 г. программа внедрена на административных территориях Приморского края.

Обсуждение

Несмотря на то что среди всех злокачественных новообразований Приморского края за 2001–2015 гг. в структуре смертности удельный вес РП составил в среднем $3,4 \pm 0,2$ % (10-е место), у женщин – $2,7 \pm 0,2$ % (11-е место) (по России – 3,4 и 2,3 % соответственно) и на его долю приходится от 2 до 3 % умерших от всех злокачественных новообразований, РП остается одной из важнейших проблем онкологии, что обусловлено высоким

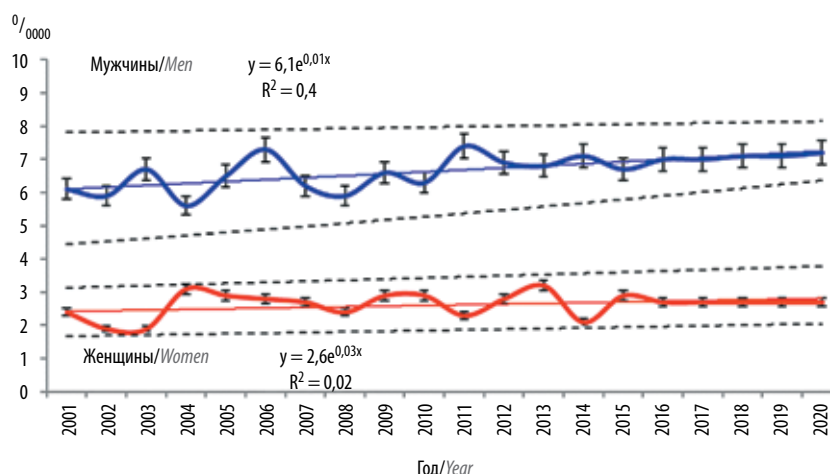


Рис. 4. Динамика показателей смертности от рака почки мужского и женского населения Приморского края за 2001–2015 гг. и прогноз до 2020 г., стандартизованный показатель на 100 тыс. населения
Fig. 4. Dynamics of renal cell carcinoma mortality for men and women in the Primorsky Krai in 2001–2015 and prognosis for 2020, standardized indicator per 100,000 people

ростом заболеваемости. Смертность от РП, как и заболеваемость, зависит от экономического состояния страны. В России соотношение смертности к заболеваемости составило 36,0 %, что является средним показателем среди стран мира.

Рост заболеваемости РП как среди мужчин, так и среди женщин статистически значим с высокой степенью достоверности $r = 0,8$ ($p < 0,01$). Тенденция роста показателей смертности во всех исследуемых группах, как погодно, так и по пятилетним периодам, также развивалась по нарастающей, однако рост смертности статистически незначим во всех исследуемых группах ($p > 0,05$), что явилось результатом стабилизации процесса на данный момент наблюдения.

Увеличение за время исследования среднего возраста умерших от РП мужчин на 1,4 года и рост медианы на 1,7 года и женщин — на 2,4 и 3,3 года соответственно свидетельствуют о тенденции к увеличению возраста больных, умерших от РП в результате постарения населения ($p < 0,05$).

Компонентный анализ выявил, что главной причиной роста показателей смертности представителей обоих полов от РП в Приморском крае стали изменения в численности и возрастном составе населения.

При сохранении существующих тенденций с 2015 к 2020 г. смертность от РП у мужчин может возрасти на 7,5 % ($r^2 = 0,4$), у женщин — снизиться на —6,8 % ($r^2 = 0,02$). Показатели прироста смертности от РП у мужчин и убыли у женщин статистически незначимы ($p > 0,05$), следовательно, в данном случае уместно говорить о стабилизации процесса.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что смертность больных РП в Приморском крае на фоне роста заболеваемости имеет тенденцию к снижению. Смещение приоритетов здравоохранения на формирование групп повышенного риска и раннее выявление данной патологии как один из факторов оказали положительное влияние на снижение смертности от РП населения края.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под ред. Г.В. Петровой, А.Д. Каприна, О.П. Грецовой, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 511 с. [Cancer statistics in Russia for 1993–2013. Eds.: G.V. Petrova, A.D. Kaprin, O.P. Gretsova, V.V. Starinsky. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. 511 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб., 2011. 248 с. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (standard methods, novel information technologies): a guide for physicians. Part II. Saint Petersburg, 2011. 248 p. (In Russ.)].
3. Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге. Сибирский онкологический журнал 2017;16(5):95–103. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103. [Nosov A.K., Lushina P.A. Analysis of kidney cancer incidence and mortality in Saint Petersburg. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(5):95–103. (In Russ.)].
4. Онкоурология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М., 2012. 688 с. [Urologic oncology: national manual. Eds.: V.I. Chissov, B.Ya. Alekseev, I.G. Rusakov. Moscow, 2012. 688 p. (In Russ.)].
5. Волченко Н.Н., Мельникова В.Ю., Русаков Н.Н. Цитологическая диагностика опухолей и опухолеподобных образований почек. Российский онкологический журнал 2005;(5):20–3. [Volchenko N.N., Melnikova V.Yu., Rusakov N.N. Cytological diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the kidney. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2005;(5):20–3. (In Russ.)].
6. Зуков Р.А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака. Сибирское медицинское обозрение 2013;83(5):15–21. [Zukov R.A. Epidemiological features and risk factors of renal cell carcinoma. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2013;83(5):15–21. (In Russ.)].
7. Злокачественные новообразования России в 2012 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, 2014. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2014. 250 p. (In Russ.)].
8. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагности-
- ки и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. Онкоурология 2012;(3):24–31. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. Onkourologiya = Cancer Urology 2012;(3):24–31. (In Russ.)].
9. Практическая онкоурология: избранные лекции. Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб., 2008. 368 с. [Practical urologic oncology: selected lectures. Eds.: A.V. Vorobiev, S.A. Tyulyandin, V.M. Moiseenko. Saint Petersburg, 2008. 368 p. (In Russ.)].
10. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2014;25(3–4 (94)):5–16. [Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening of malignant tumors. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Bulletin of N.N. Blokhin RCRC 2014;25(3–4 (94)):5–16. (In Russ.)].
11. Есаян А.М., Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. Нефрология 2012;16(4):94–9. [Yesayan A.M., Al-Shukri S.Kh., Mosoyan M.S. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to long-term non-oncological outcomes. Nephrologiya = Nephrology 2012;16(4):94–9. (In Russ.)].
12. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В. Эпидемиология

- злокачественных новообразований в мире. Сибирский онкологический журнал 2015;(1):95–101. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Khryapenkov A.V. World-wide Cancer incidence. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;1:95–101. (In Russ.)].
13. 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):359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
 14. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.В. Молекулярная эпидемиология рака почки. *Онкоурология* 2018;14(3):107–19. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-107-119. [Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V., Matveev V.B. Molecular epidemiology of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):107–19. (In Russ.)].
 15. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь, 1998–2008: статистический сборник. НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Минск, 2009. 162 с. [Cancer statistics in the Republic of Belarus, 1998–2008: statistical compendium. N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology. Minsk, 2009. 162 p. (In Russ.)].
 16. Злокачественные новообразования России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
 17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016 [Electronic resource]. Atlanta: American Cancer Society, 2016. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>.
 18. Федеральная служба государственной статистики Приморского края. [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://primstat.gks.ru/>. [Federal State Statistics Service of Primorsky Krai [Electronic resource]. Available at: <http://primstat.gks.ru/>. (In Russ.)].
 19. Мерков А.М., Чаклин А.В. Статистическое изучение злокачественных новообразований. М., 1962. 219 с. [Merkov A.M., Chaklin A.V. Statistical study of malignant neoplasms. Moscow, 1962. 219 p. (In Russ.)].
 20. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М., 1963. 322 с. [Urbakh V.Yu. Mathematical statistics for biologists and physicians. Moscow, 1963. 322 p. (In Russ.)].
 21. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинова И.Н. и др. Эпидемиология рака почки в Приморском крае. *Сибирский онкологический журнал* 2013;1(55):65–70. [Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Odintsova I.N. et al. Epidemiology of kidney cancer in Primorsky Krai. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2013;1(55):65–70. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Ф. Писарева: анализ полученных данных, обсуждение результатов, обсуждение формата статьи и основных ее выводов, редактирование текста рукописи;

Г.Н. Алексеева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обсуждение формата статьи и основных ее выводов;

Н.П. Ляхова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Дорошенко: сбор и обработка материала;

Н.В. Чердынцева, Е.Л. Чойнзон: обсуждение результатов, редактирование текста рукописи, обсуждение формата статьи и основных ее выводов.

Authors' contributions

L.F. Pisareva: analysis of the obtained data, discussion of the results, discussion of the format of the article and its main conclusions, article editing;

G.N. Alekseeva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, discussion of the format of the article and its main conclusions;

N.P. Lyakhova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Doroshenko: collection and processing of material;

N.V. Cherdynitseva, E.L. Choyznzonov: discussion of the results, article editing, discussion of the format of the article and its main conclusions.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Ф. Писарева/L.F. Pisareva: <https://orcid.org/0000-0003-3507-0095>

Н.В. Чердынцева/N.V. Cherdynitseva: <https://orcid.org/0000-0003-1526-9013>

Е.Л. Чойнзон/Е.Л. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 14.01.2019. **Принята к публикации:** 21.02.19.

Article received: 14.01.2019. **Accepted for publication:** 21.02.19.

Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы

В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, В.М. Сафронова, Н.В. Кокосадзе, О.А. Халмурзаев, Б.Ш. Камолов, 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

Введение. Одним из потенциальных биомаркеров для больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ) может быть определение экспрессии лиганда белка программируемой клеточной гибели (PD-L1) в опухоли, ассоциированной с неблагоприятными результатами лечения и снижением выживаемости больных раком поджелудочной железы, легкого и другими злокачественными новообразованиями.

Цель исследования — оценка прогностической значимости положительного статуса PD-L1(+) опухоли на время до развития кастрационной резистентности (КРРПЖ) у больных метастатическим РПЖ, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В проспективный анализ были включены данные 35 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым проводилась андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и которые находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках с применением метода иммуногистохимического исследования срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммунопейнере Ventana BenchMark GX. Опухолевый материал был получен до начала андрогендепривационной терапии у пациентов. За статус PD-L1(+) принимали уровень экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках.

Результаты. Медиана наблюдения составила 32,8 мес. Статус PD-L1(+) опухоли подтвержден в 10 (28,6 %) случаях. Медиана времени до КРРПЖ была достоверно ниже в группе PD-L1(+), чем в группе PD-L1(-) (21,44 мес против 49,12 мес; $p = 0,006$). Многофакторный анализ Кокса подтвердил PD-L1(+) как независимый фактор прогноза, ассоциированный со снижением времени до КРРПЖ (отношение рисков 5,95, 95 % доверительный интервал 1,97–17,99; $p = 0,002$), в том числе в подгруппе больных с незначительной распространенностью метастатического поражения (отношение рисков 7,33, 95 % доверительный интервал 1,81–29,60; $p = 0,005$).

Обсуждение. Взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 является ключевым механизмом в «ускользании» опухоли от иммунологического противоопухолевого надзора. Приведены различные механизмы активации экспрессии PD-L1, а также ее связь с агрессивным фенотипом при неметастатическом РПЖ. Высокая частота положительного статуса PD-L1 обнаружена при редких неблагоприятных гистологических формах РПЖ и висцеральных метастазах.

Заключение. Результаты исследования показали, что положительный статус PD-L1 опухоли является независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития КРРПЖ, в том числе при минимальной распространенности метастатического поражения.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, биомаркер, PD-L1, гормональная терапия, время до кастрационной резистентности, выживаемость, неблагоприятный прогноз

Для цитирования: Матвеев В.Б., Киричек А.А., Сафронова В.М. и др. Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2019;15(1):57–65.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-57-65

The prognostic value of tumor PD-L1 status in patients with metastatic prostate cancer

V.B. Matveev, A.A. Kirichek, V.M. Safronova, N.V. Kokosadze, O.A. Khalmurzaev, B.Sh. Kamolov, L.N. Liubchenko

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

Background. New potential biomarker for patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer (PCa) might be detection of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in tumor which is associated with worsened results of treatment and decreased survival in patients with pancreatic cancer, lung cancer and other malignant tumors.

Objective: to evaluate the prognostic value of positive tumor PD-L1 status on time to castration resistance (CRPCa) in patients with metastatic PCa receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment.

Materials and methods. A total of 35 patients with metastatic hormone-naïve PCa receiving androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone analogue and follow-up at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology were recruited in our

prospective study. Tumor features of all patients were evaluated for PD-L1 expression on tumor cells by immunohistochemical studies of paraffin block sections obtained under the visual control of the pathologist using a set of monoclonal anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) and Ventana BenchMark GX Slide staining system. Tumor tissue was obtained before starting androgen deprivation therapy. The expression level of PD-L1 ≥ 1 % in tumor cells was taken for the positive tumor PD-L1(+) status.

Results. Median follow-up was 32.8 months. Positive tumor PD-L1(+) status was identified in 10 (28.6 %) cases. Median time to CRPCa was significantly lower in patients with PD-L1(+) status, than in negative PD-L1(-) status (21.44 vs. 49.12, $p = 0.006$ log rank test). Multivariate Cox regression analysis confirmed independence prognostic value of PD-L1(+) associated with decreased time to CRPCa (hazard ratio 5.95, 95 % confidence interval 1.97–17.99; $p = 0.002$), including in subgroup of patients with low-volume metastatic disease (hazard ratio 7.33, 95 % confidence interval 1.81–29.60; $p = 0.005$).

Discussion. Interaction of PD-1 receptors and its ligands PD-L1/PD-L2 is the key mechanism causing tumor immune escape and progression of the cancer. There are discussed certain ways of inducing PD-L1 expression and its prognostic value on aggressive nonmetastatic PCa. High frequency of positive PD-L1 status was revealed in rare histological subtypes of PCa associated with unfavorable prognosis and visceral metastasis.

Conclusion. The results of our study demonstrated the positive tumor PD-L1 status as an independent unfavorable prognostic factor for patients with metastatic hormone-naïve PCa associated with decreased time to castration resistance, including in patients with low volume metastatic disease.

Key words: metastatic prostate cancer, biomarker, PD-L1, hormonal therapy, time to castration resistance, survival, poor prognosis

For citation: Matveev V.B., Kirichek A.A., Safronova V.M. et al. The prognostic value of tumor PD-L1 status in patients with metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):57–65.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований и ведущих причин онкологической смертности у мужчин в России [1] и других странах мира [2]. Несмотря на существенный рост ранней диагностики и успехи в лечении пациентов на поздних стадиях заболевания, за последние 10 лет стандартизированный показатель смертности от РПЖ вырос с 10,33 до 11,98 на 100 тыс. мужского населения.

Основным методом лечения больных метастатическим РПЖ (мРПЖ) длительное время оставалась гормональная андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на подавление уровня тестостерона в крови. АДТ дает быстрый, но всегда ограниченный по времени эффект, так как не приводит к элиминации опухолевых клеток, которые по истечении определенного времени (в среднем через 24–36 мес) теряют чувствительность к проводимому лечению, наблюдаются прогрессирование опухолевого процесса и развитие кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [3]. Развитие КРРПЖ у пациентов с отдаленными метастазами (мКРРПЖ) является финальной необратимой стадией заболевания с медианой выживаемости больных в различных прогностических группах от 20 до 35 мес. Существенным успехом в последние годы стало увеличение продолжительности жизни, а также времени до развития мКРРПЖ и клинического прогрессирования при раннем добавлении химиотерапии или антиандрогенной терапии абиратероном к стандартной АДТ до наступления мКРРПЖ, т.е. на стадии гормоночувствительного мРПЖ

(мГЧРПЖ), что подтверждено результатами нескольких крупных клинических исследований III фазы и метаанализов их данных [4–7].

С учетом современной тенденции к персонализированным подходам в лекарственной терапии онкологических заболеваний перспективным считается выявление биомаркеров, ассоциированных с агрессивным или индолентным течением опухолевого процесса. Одним из потенциальных биомаркеров для больных мГЧРПЖ может быть определение экспрессии лиганда белка программируемой клеточной гибели (programmed cell death protein ligand, PD-L1) в опухоли, ассоциированной с неблагоприятными результатами лечения и снижением выживаемости больных раком поджелудочной железы [8], легкого [9] и другими злокачественными новообразованиями [10, 11]. В качестве точки исследования мы выбрали время до развития КРРПЖ, которое не только отражает эффективность проводимой АДТ, но и является независимым фактором прогноза общей выживаемости больных мКРРПЖ [12].

Цель исследования — оценка прогностической значимости положительного статуса PD-L1 опухоли на время до развития кастрационно-резистентности у больных мРПЖ, получающих АДТ в 1-й линии системного противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

В проспективный анализ были включены данные 35 пациентов с мРПЖ, которым проводилась АДТ аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и которые находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Критериями

включения пациентов явились статус EGOG 0–2; отсутствие декомпенсированной почечной, печеночной или другой органной недостаточности; отсутствие редких гистологических вариантов РПЖ, ассоциированных с плохим прогнозом (протоковой аденокарциномы, нейроэндокринной дифференцировки); отсутствие раннего начала химиотерапии или антиандрогенной терапии абиратероном до развития КРРПЖ. У всех пациентов подтверждено наличие отдаленных метастазов и оценена степень распространенности метастатического поражения: за незначительную степень распространенности принимали отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях); за значительную распространенность – наличие висцеральных метастазов и/или множественных (более 4) метастазов в костях скелета, из которых как минимум один метастаз определялся вне костей таза или позвоночника.

Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках с использованием метода иммуногистохимического (ИГХ) исследования срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммуноштейнере Ventana BenchMark GX. Опухолевый материал был получен до начала АДТ у пациентов. За положительный статус PD-L1(+) принимали уровень экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 22 (IBM Corp., США). Для нахождения различий между качественными показателями у пациентов различных групп применяли точный критерий Фишера. Медиану времени до КРРПЖ рассчитывали с использованием анализа выживаемости по методу Каплана–Майера, статистические различия между группами – с помощью *log-rank*-теста. Подтверждение КРРПЖ проводили в соответствии со стандартными критериями [13]. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость выполняли однофакторный (ОФА) и многофакторный (МФА) анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Статус PD-L1(+) опухоли подтвержден в 10 (28,6 %) случаях. В зависимости от результатов ИГХ-анализа пациенты были распределены на 2 группы: с положительным PD-L1(+) и отрицательным статусом PD-L1(–).

Возраст пациентов на момент выявления мРПЖ и начала гормональной терапии был ниже в группе PD-L1(+), чем PD-L1(–) (медиана 58,4 и 65,3 года соответственно; $p = 0,038$). По другим клиническим характеристикам больных обе группы оказались сбалансированы (табл. 1). Предшествующее радикальное лечение было проведено у 40 и 48 % пациентов соответственно, различие в медианах времени до прогрессирования и появления отдаленных метастазов было незначимым между группами: 42,7 мес при PD-L1(+) и 25,4 мес при PD-L1(–) ($p = 0,808$).

Срок наблюдения был одинаковым в обеих группах (медиана 32,8 мес, интерквартильный размах 20,95–71,49; в группе PD-L1(+) 30,3 мес, PD-L1(–) 31,8 мес; $p = 0,397$). За время наблюдения развитие КРРПЖ зарегистрировано у 8 (80 %) пациентов в группе с положительным статусом PD-L1(+) опухоли и у 15 (60 %) пациентов в группе PD-L1(–).

Медиана времени до развития КРРПЖ у всех пациентов составила 45,97 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 27,35–64,59): была достоверно ниже в группе с PD-L1(+) (21,44 мес, 95 % ДИ 0–56,39), чем в группе с PD-L1(–) (49,12 мес, 95 % ДИ 42,18–56,05; $p = 0,006$). График выживаемости больных до развития КРРПЖ представлен на рис. 1.

В подгрупповом анализе больных с незначительной распространенностью метастатического поражения медиана времени до развития КРРПЖ была также ниже при статусе PD-L1(+) (32,26 мес, 95 % ДИ 9,36–55,17 против 49,12 мес, 95 % ДИ 46,31–51,92; $p = 0,014$). График выживаемости до развития КРРПЖ в данной подгруппе пациентов представлен на рис. 2.

Раннее наступление КРРПЖ в течение первых 2 лет АДТ чаще отмечалось у пациентов со статусом PD-L1 (+) опухоли (50 %), чем PD-L1(–) (21,7 %), однако вследствие малой выборки различие не достигло статистической значимости ($p = 0,185$). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении раннего наступления КРРПЖ в первые 12 мес АДТ (44,4 % против 20,8 % соответственно при PD-L1(+) и PD-L1(–); $p = 0,212$).

В регрессионном анализе Кокса положительный статус PD-L1(+) опухоли был независимым фактором прогноза, ассоциированным со снижением выживаемости до развития мКРРПЖ (ОФА: отношение рисков (ОР) 3,52; 95 % ДИ 1,34–9,22; $p = 0,01$; МФА: ОР 5,95; 95 % ДИ 1,97–17,99; $p = 0,002$), в том числе в подгруппе пациентов с незначительной степенью метастатического поражения (ОФА: ОР 3,84; 95 % ДИ 1,22–12,11; $p = 0,021$; МФА: ОР 7,33; 95 % ДИ 1,81–29,60; $p = 0,005$) (табл. 2).

Обсуждение

Взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 является ключевым механизмом

Таблица 1. Сравнение основных клиничко-морфологических характеристик у больных метастатическим РПЖ в зависимости от статуса PD-L1 опухоли

Table 1. Comparison of the baseline clinicopathologic characteristics in patients with metastatic PCa by tumor PD-L1 status

Клиническая характеристика Characteristic	PD-L1(+) (n = 10)	PD-L1(–) (n = 25)	p
Медиана возраста на момент начала гормональной терапии (межквартильный размах), лет Median age at starting hormonal therapy (IQR), years	58,4 (57,0–63,2)	65,3 (61,6–69,2)	0,038
Семейная отягощенность онкологическими заболеваниями, в том числе РПЖ, n (%) Positive family history of oncological diseases, including PCa, n (%)	4 (40) 1 (10)	10 (40) 2 (8)	1,00 1,00
Предшествующее радикальное лечение, n (%) Previous radical treatment, n (%)	4 (40)	12 (48)	0,723
Медиана времени от радикального лечения до метастатического прогрессирования заболевания и начала гормональной терапии (межквартильный размах), мес Median time from radical treatment to progression of the disease with metastatic development and starting hormonal therapy (IQR), months	42,7 (11,9–60,1)	25,4 (4,8–73,0)	0,808
Степень распространенности метастатического поражения, n (%): Spread of metastatic diseases, n (%): значительная high volume незначительная low volume	2 (20) 8 (80)	4 (16) 21 (84)	1,00
Низкодифференцированная градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥8, n (%) Poorly differentiated (high grade) PCa with Gleason score ≥8, n (%)	4 (40)	13 (52)	0,711
Наличие крибровых структур в опухоли, n (%) Presence of cribriform morphology in tumor, n (%)	4 (40)	3 (12)	0,155

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: РПЖ – рак предстательной железы; PD-L1(+) – положительный статус PD-L1 опухоли; PD-L1(–) – отрицательный статус PD-L1 опухоли.

Note. Here and in the table 2 and fig. 1, 2: PCa – prostate cancer; PD-L1(+) – positive tumor PD-L1 status; PD-L1(–) – negative tumor PD-L1 status.

в «ускользании» опухоли от иммунологического противоопухолевого надзора за счет ингибирования активности эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении и усиления иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток. Результаты исследований с ИГХ-анализом обнаружили экспрессию PD-L1 как на поверхности опухолевых клеток, так и в стромальных (иммунных) клетках опухолевого микроокружения. Блокирование PD-1/PD-L1-сигнального пути может привести к активации эффекторных Т-клеток (CD8+), пролиферации В-лимфоцитов и лизису опухолевых клеток [14, 15]. Как показали результаты исследований, экспрессия PD-L1 в опухоли может, во-первых (феномен «приобретенной иммунной резистентности»), активизироваться продукцией провоспалительных цитокинов (например, интерферон-гамма) иммунными клетками, в том числе опухолеинфильтрирующими лимфоцитами (TILs), во-вторых

(феномен «врожденной иммунной резистентности»), постоянно поддерживаться в ответ на aberrантную активность некоторых сигнальных путей (например, при делеции супрессорного онкогена *PTEN* и активации PI3K-пути) [16]. С учетом того, что результаты исследования генотипирования генома опухоли показали высокую распространенность молекулярных перестроек в гене *PTEN* при РПЖ: от 16 до 41 % в зависимости от стадии заболевания (более высокая частота наблюдается при КРРПЖ) [17], можно предположить роль PD-1/PD-L1-сигнального пути у больных мРПЖ. Тем не менее результаты первых исследований с ИГХ-анализом не подтверждали экспрессию PD-L1 в опухоли, и только после совершенствования молекулярной диагностики, с внедрением новых прошедших валидацию моноклональных антител ИГХ-анализ позволил обнаруживать положительный статус PD-L1 у более половины пациентов с РПЖ [18].

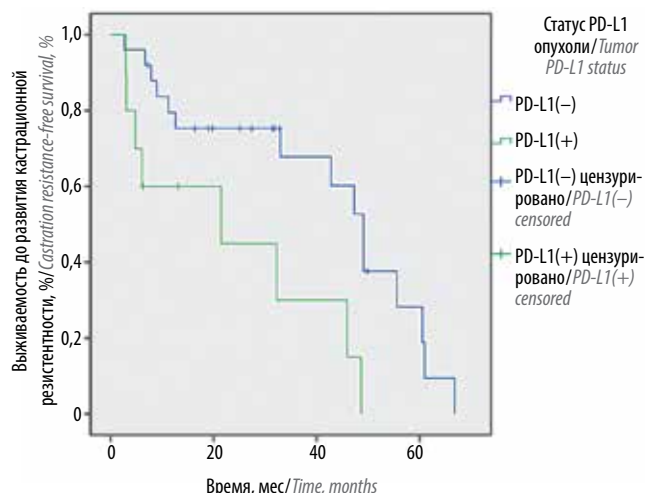


Рис. 1. Выживаемость до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим раком предстательной железы, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения, в зависимости от статуса PD-L1 опухоли в общей популяции больных

Fig. 1. Castration resistance-free survival in patients with metastatic prostate cancer receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment by tumor PD-L1 status in general population of patients

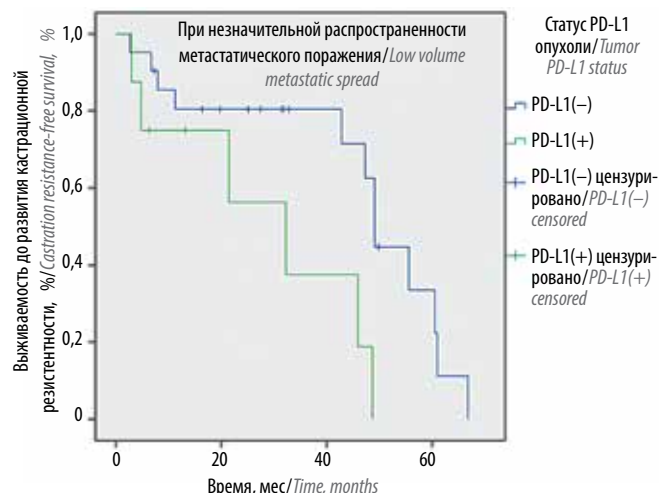


Рис. 2. Выживаемость до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим раком предстательной железы, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения, в зависимости от статуса PD-L1 опухоли в подгруппе с незначительной распространенностью метастатического поражения

Fig. 2. Castration resistance-free survival in patients with metastatic prostate cancer receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment by tumor PD-L1 status in subgroup with low volume metastatic disease

Таблица 2. Прогностические факторы выживаемости до развития кастрационной резистентности по данным регрессионного анализа Кокса
Table 2. Prognostic factors for castration resistance-free survival by Cox regression analysis

Фактор Variable	Однофакторный анализ Monovariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достоверность ассоциации (p) Significance of association (p)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достоверность ассоциации (p) Significance of association (p)
Значительная распространенность метастатического поражения High volume of metastatic spread	4,18 (1,34–13,04)	0,014	4,59 (1,31–16,12)	0,018
Низкодифференцированная градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 Poorly differentiated (high grade) PCa with Gleason score ≥ 8	1,66 (0,715–3,86)	0,238	2,38 (0,88–6,43)	0,086
Положительный статус PD-L1 опухоли Positive tumor PD-L1 status	3,52 (1,34–9,22)	0,010	5,95 (1,97–17,99)	0,002

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.
Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

Н. Gevensleben и соавт. обнаружили связь статуса PD-L1 с агрессивным фенотипом у больных нематастатическим РПЖ [19]. Результаты их крупного двухцентрового ретроспективного исследования ($n = 820$) показали высокую распространенность PD-L1(+) в первичной опухоли РПЖ (52,2 и 61,7 % соответственно в 2 независимых когортах), ее корреляцию с индексом пролиферации Ki-67 ($p < 0,001$) и экспрессией

гена андрогенного рецептора AR ($p < 0,001$). Выживаемость без биохимического рецидива (БХР) после радикальной простатэктомии (РПЭ) была ниже в обеих когортах у пациентов со статусом PD-L1(+) опухоли ($p = 0,022$ и $0,009$). Мультивариантный анализ Кокса подтвердил экспрессию PD-L1 как независимый прогностический фактор риска БХР после РПЭ (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,11–1,92; $p = 0,007$). В другом исследовании

этого же коллектива авторов показано, что еще одним независимым фактором неблагоприятного прогноза развития БХР является ДНК-метилирование промотора гена *PD-L1* (ОФА: ОР 2,60; 95 % ДИ 1,50–4,51; $p = 0,001$; МФА: ОР 1,22; 95 % ДИ 1,05–1,42; $p = 0,008$) [20].

Неблагоприятное прогностическое значение PD-1/PD-L1-сигнального пути при неметастатическом РПЖ было также продемонстрировано в крупном ретроспективном исследовании ($n = 535$) Арктического университета Норвегии (Тромсе) [21]. Положительный статус PD-L1(+) опухоли был ассоциирован со сниженной выживаемостью без БХР (ОФА: ОР 1,34; 95 % ДИ 0,97–1,85; $p = 0,078$), частота его выявления в первичной опухоли после РПЭ составила 92 %. В многофакторной модели независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости без клинического рецидива оказалась экспрессия PD-1 на лимфоцитах опухолевого микроокружения (ОР 2,48; 95 % ДИ 1,12–5,48; $p = 0,025$).

F. Petitprez и соавт. изучили влияние PD-L1 на отдаленные результаты после РПЭ у больных РПЖ с опухолевым поражением регионарных лимфатических узлов (pN1) [22]. У всех пациентов, включенных в исследование ($n = 51$), было подтверждено отсутствие отдаленных метастазов на момент операции, а также отсутствие адъювантной/неоадъювантной гормональной терапии. При медиане наблюдения 51 мес (интерквартильный размах 30–77) было обнаружено снижение безметастатической выживаемости в группе больных с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках ($p = 0,008$) по сравнению с группой без экспрессии. Как показал ОФА, статус PD-L1(+) опухоли является прогностически значимым фактором риска развития отдаленных метастазов после РПЭ (ОР 3,90; 95 % ДИ 1,32–11,47; $p = 0,014$). Положительный статус PD-L1 также ассоциирован с большим числом пораженных лимфатических узлов ($p = 0,004$).

Анализ данных молекулярного профилирования опухолевого материала, полученного после РПЭ у 9393 больных РПЖ, показал ухудшение отдаленных результатов радикального лечения в подгруппе больных с повышенной экспрессией иммуноспецифических генов, в частности экспрессия PD-L2 была ассоциирована со снижением выживаемости без БХР (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,03–1,33; $p = 0,01$), безметастатической (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,05–1,49; $p = 0,01$) и опухолевоспецифической (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,13–1,86; $p = 0,003$) выживаемости больных [23]. Вследствие предполагаемой низкой экспрессии гена *PD-L1* авторы не провели оценку прогностического значения данного биомаркера. Кроме этого, экспрессия PD-L2 коррелирует с радиочувствительностью опухоли и является фактором прогноза эффективности адъювантной лучевой терапии после РПЭ ($p = 0,03$).

Как показал опубликованный в 2019 г. метаанализ данных 5 исследований (2272 больных РПЖ), экспрессия PD-L1 (ОР 1,78; 95 % ДИ 1,39–2,27; $p < 0,00001$) и ДНК-метилирование гена *PD-L1* (ОР 2,23; 95 % ДИ 1,51–3,29; $p < 0,0001$) ассоциированы со снижением выживаемости больных без БХР [24]. Распространенность положительного статуса PD-L1 при РПЖ составила 35 % (95 % ДИ 32–37), была достоверно выше при умеренно и низкодифференцированных опухолях с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7 (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,17–2,03; $p = 0,002$) и выявленной экспрессией AR (ОР 2,42; 95 % ДИ 1,31–4,50; $p = 0,005$). Метаанализ обнаружил отсутствие значимой корреляции статуса PD-L1 с возрастом ($p = 0,14$), предоперационным уровнем простатического специфического антигена ($p = 0,46$), стадией pT ($p = 0,08$), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,17$).

Менее изученной на сегодняшний день является оценка влияния статуса PD-L1 на прогноз РПЖ поздних стадий. В небольшом ретроспективном исследовании ($n = 16$) F. Massari и соавт. обнаружили экспрессию PD-L1 в опухоли у 50 % больных мКРРПЖ, причем выраженную экспрессию (степени 2+) – в 19 % случаев [25]. Опухолевый материал у всех пациентов был получен в ходе предшествующей РПЭ. Опухолевоспецифическая летальность к моменту завершения наблюдения (более 5 лет) составила 88 %, однако исследование не позволяет оценить прогностическую значимость статуса PD-L1, так как отсутствуют данные о времени до появления отдаленных метастазов, длительности АДТ и времени до развития КРРПЖ.

Ограниченные данные представлены в проспективных клинических исследованиях, направленных на изучение иммунотерапии в лечении больных мКРРПЖ. Так, наличие экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых или стромальных клетках предстательной железы было обязательным условием для включения пациентов в клиническое исследование 1b фазы KEYNOTE-028 [26]. Положительный статус PD-L1 был выявлен у 35 (14,3 %) из 245 кандидатов на включение в протокол данного исследования. Медиана возраста у этих больных составила 65 лет (46–83 года). Всем пациентам проводили АДТ (96 % – медикаментозную, 4 % – хирургическую кастрацию), однако не представлены данные о продолжительности ответа и времени до развития КРРПЖ. Главная цель KEYNOTE была достигнута – несмотря на прогрессирование заболевания на предшествующей стандартной терапии (91 % пациентов проводили химиотерапию, 73,9 % – ≥ 2 линий противоопухолевого лечения), иммунотерапия ингибитором PD-1, препаратом пембролизумаб, у больных с положительным статусом PD-L1 показала

эффективность и удовлетворительную безопасность: частота объективного противоопухолевого ответа достигла 17,4 % (95 % ДИ 5,0–38,8), контроль над заболеванием (частота объективного противоопухолевого ответа + стабилизация в течение более 6 мес) – 30,4 % (95 % ДИ 13,2–52,9), медиана длительности ответа – 13,5 мес. Случаев отмены лечения или летальных исходов, связанных с лечением пембролизумабом, не отмечено.

Положительный статус PD-L1 обнаружен также при редких неблагоприятных формах мКРРПЖ. В вышеупомянутом исследовании F. Massari и соавт. в единственном случае РПЖ с нейроэндокринным компонентом была выявлена выраженная экспрессия PD-L1 (степени 2+) [25]. В другом небольшом исследовании J. von Hardenberg и соавт. подтвердили PD-L1(+) в 69,2 % биопсий первичной опухоли при мКРРПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой и в 40 % биопсий метастатического поражения аденокарциномы в печени, а также выраженную инфильтрацию опухоли лимфоцитами (TIL ≥ 10 %) в 37,5 % случаев [27]. Медиана общей продолжительности жизни пациентов с момента проведения биопсии составила 4 мес, однако отсутствуют данные о времени до развития КРРПЖ и общей выживаемости с момента установления мРПЖ. Результаты крупного исследования M. C. Haffner и соавт. показали более высокую частоту статуса PD-L1(+) у больных мКРРПЖ (31 %), мелкоклеточным РПЖ (42,9 %) и протоковой аденокарциномой (16,7 %), чем в первичных опухолях ацинарной аденокарциномы (7,7 %) [28]. Как и в других исследованиях, в данной работе не проводилась оценка прогностического значения статуса PD-L1, но выявлена тенденция его связи с высоким индексом Глисона ($p = 0,08$). Более того, гиперэкспрессия PD-L1 (≥ 5 % в опухолевых клетках) была ассоциирована с индексами Глисона 4 и 5.

При интерпретации результатов исследований следует учитывать потенциальное влияние проводимой лекарственной терапии на статус PD-L1 опухоли. Как мы отметили выше, экспрессия PD-L1 может стимулироваться за счет гуморальной активности иммунных клеток. Проведение АДТ ассоциировано с усилением иммунной инфильтрации в опухолевом микроокружении [29, 30], что может индуцировать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [30, 31]. Почти во всех вышеуказанных исследованиях опухолевый материал был получен до начала АДТ (как правило, после РПЭ), за исключением работы M. C. Haffner и соавт., которые проводили биопсию метастатических очагов после предшествующей антиандрогенной терапии энзалутамидом или абиратероном. Отдельное внимание следует уделить работе C. Calagua и соавт., обнаруживших, что неоадьювантная терапия

абиратероном в комбинации с АДТ перед РПЭ снижает частоту положительного статуса PD-L1 опухоли (7 % против 21 %; $p = 0,062$) и CD8+ TIL ($p = 0,029$) по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими неоадьювантную терапию [32]. Также обнаружено, что у пациентов контрольной группы со статусом PD-L1(+) опухоли чаще выявляли экспрессию AR ($p = 0,078$) и реже экспрессию ERG ($p = 0,08$). Гиперэкспрессия PD-L1 (≥ 25 % в опухолевых клетках) была обнаружена только при отрицательной экспрессии ERG.

Таким образом, результаты нашего исследования существенно дополняют вышеизложенные данные. Впервые получено подтверждение неблагоприятного прогностического значения статуса PD-L1(+) опухоли у больных мГЧРПЖ: обнаружение экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках ассоциировано со снижением выживаемости до развития КРРПЖ у пациентов, получающих АДТ в 1-й линии противоопухолевого лечения. При интерпретации наших результатов важно учитывать, что большинство пациентов в исследовании составили подгруппы с незначительной распространенностью метастатического заболевания (80 %) и прогрессированием после предшествующего радикального лечения (40 %), для которых характерен относительно благоприятный прогноз и получены менее выраженные преимущества при проведении комбинированной химиогормональной терапии, по сравнению с подгруппами пациентов с первично выявленным мРПЖ и/или обширным метастатическим поражением. Дальнейшие исследования должны показать, получают ли пациенты с мГЧРПЖ и положительным статусом PD-L1 опухоли преимущества от комбинированной лекарственной терапии, независимо от распространенности опухолевого процесса. Кроме этого, должны быть изучены эффективность и безопасность новых иммунонаправленных стратегий лечения не только у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых и иммунных (TIL) клетках, но также с другими факторами: микросателлитной нестабильностью, высокой мутационной нагрузкой в опухоли, наличием герминальных и/или соматических мутаций в генах репарации ДНК, протоковой аденокарциномой, гистологической градацией опухоли V по классификации ISUP, положительным статусом AR-V7 (+) [33, 34].

Заключение

Результаты исследования показали, что положительный статус PD-L1 опухоли является независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных мГЧРПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития КРРПЖ, в том числе при минимальной распространенности метастатического поражения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии 2018;64(5):578–91. [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. Problemy onkologii = Problems in Oncology 2018;64(5):578–91. (In Russ.)].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. PMID: 30207593.
3. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский совет 2018;19:96–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100. [Alexeev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. Meditsinskiy Sovet = Medical Council 2018;19:96–100. (In Russ.)].
4. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H. et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1. PMID: 26868352.
5. Rydzewska L.H.M., Burdett S., Vale C.L. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2017;84:88–101. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.003. PMID: 29573942.
6. Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Матвеев В.Б. Обзор материалов конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г. Онкоурология 2017;13(4):133–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-133-140. [Kirichek A.A., Kamolov B.S., Matveev V.B. Review of the Proceedings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(4):133–40. (In Russ.)].
7. Feyerabend S., Saad F., Li T. et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Eur J Cancer 2018;103:78–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.010. PMID: 30218976.
8. Zhuan-Sun Y., Huang F., Feng M. et al. Prognostic value of PD-L1 overexpression for pancreatic cancer: evidence from a meta-analysis. Onco Targets Ther 2017;10:5005–12. DOI: 10.2147/OTT.S146383. PMID: 29081663.
9. Zhang M., Wang D., Sun Q. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and 18F-FDG PET/CT in surgical pulmonary squamous cell carcinoma. Oncotarget 2017;8(31):51630–40. DOI: 10.18632/oncotarget.18257. PMID: 28881674.
10. Li J., Wang P., Xu Y. Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(6):e0179536. DOI: 10.1371/journal.pone.0179536. PMID: 28604812.
11. Zhang M., Dong Y., Liu H. et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. Sci Rep 2016;6:37933. DOI: 10.1038/srep37933. PMID: 27892511.
12. Suer E., Hamidi N., Akpinar C. et al. The effect of time to castration resistance on overall survival and success of docetaxel treatment in castration resistant prostate cancer patients. Urol J 2019. DOI: 10.22037/uj.y0i0.4497. PMID: 30636274.
13. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.euro.2016.08.002. PMID: 27591931.
14. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24(2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009. PMID: 22236695.
15. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
16. Martin A.M., Nirschl T.R., Nirschl C.J. et al. Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18(4):325–32. DOI: 10.1038/pcan.2015.39. PMID: 26260996.
17. Wise H.M., Hermida M.A., Leslie N.R. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. Clin Sci (Lond) 2017;131(3):197–210. DOI: 10.1042/CS20160026. PMID: 28057891.
18. Thoma C. Prostate cancer: PD-L1 expression is common and indicates poor prognosis. Nat Rev Urol 2016;13(1):5. DOI: 10.1038/nrurol.2015.287. PMID: 26620611.
19. Gevensleben H., Dietrich D., Golletz C. et al. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. Clin Cancer Res 2016;22(8):1969–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042. PMID: 26573597.
20. Gevensleben H., Holmes E.E., Goltz D. et al. PD-L1 promoter methylation is a prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients following radical prostatectomy. Oncotarget 2016;7(48):79943–55. DOI: 10.18632/oncotarget.13161. PMID: 27835597.
21. Ness N., Andersen S., Khanekhenari M.R. et al. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. Oncotarget 2017;8(16):26789–801. DOI: 10.18632/oncotarget.15817. PMID: 28460462.
22. Petitprez F., Fossati N., Vano Y. et al. PD-L1 expression and CD8+ T-cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol Focus 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.05.013. PMID: 28753812.
23. Zhao S.G., Lehrer J., Chang S.L. et al. The immune landscape of prostate cancer and nomination of PD-L2 as a potential therapeutic target. J Natl Cancer Inst 2018;111(3):djy141. DOI: 10.1093/jnci/djy141. PMID: 30321406.
24. Li Y.M., Huang Q., Zhou Y. et al. The clinicopathologic and prognostic significance of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2019;9:1494. DOI: 10.3389/fphar.2018.01494. PMID: 30733677.
25. Massari F., Ciccarese C., Calio A. et al. Magnitude of PD-1, PD-L1 and T lymphocyte expression on tissue from castration-resistant prostate adenocarcinoma: an exploratory analysis. Target Oncol 2016;11(3):345–51. DOI: 10.1007/s11523-015-0396-3. PMID: 26566945.
26. Hansen A.R., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for advanced adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. Ann Oncol 2018;29(8):1807–13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232. PMID: 29992241.
27. von Hardenberg J., Hartmann S., Nitschke K. et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) status and tumor-infiltrating lymphocytes in hot spots of primary and liver metastases in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. Clin Genitourin Cancer 2018. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.12.007. PMID: 30709785.

28. Haffner M.C., Guner G., Taheri D. et al. Comprehensive evaluation of programmed death-ligand 1 expression in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 2018;188(6):1478–85. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.014. PMID: 29577933.
29. Gannon P.O., Poisson A.O., Delvoye N. et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009;348(1–2):9–17. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.004. PMID: 19552894.
30. Mercader M., Bodner B.K., Moser M.T. et al. T cell infiltration of the prostate induced by androgen withdrawal in patients with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(25):14565–70. DOI: 10.1073/pnas.251140998. PMID: 11734652.
31. Drake C.G. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):580–93. DOI: 10.1038/nri2817. PMID: 20651745.
32. Calagua C., Russo J., Sun Y. et al. Expression of PD-L1 in hormone-naive and treated prostate cancer patients receiving neoadjuvant abiraterone acetate plus prednisone and leuprolide. *Clin Cancer Res* 2017;23(22):6812–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0807. PMID: 28893901.
33. Montironi R., Santoni M., Sotte V. et al. Emerging immunotargets and immunotherapies in prostate cancer. *Curr Drug Targets* 2016;17(7):777–82. PMID: 26898309.
34. Isaacsson Velho P., Antonarakis E.S. PD/PD-L1 pathway inhibitors in advanced prostate cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(5):475–86. DOI: 10.1080/17512433.2018.1464388. PMID: 29641940.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, Л.Н. Любченко: 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;
 В.М. Сафронова, Н.В. Кокосадзе: лабораторные исследования;
 О.А. Халмурзаев, Б.Ш. Камолов: получение данных для анализа.

Authors' contributions

V.B. Matveev, L.N. Liubchenko: 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, design of illustrative material, article writing;
 V.M. Safronova, N.V. Kokosadze: laboratory research;
 O.A. Khalmurzaev, B.Sh. Kamolov: obtaining data for analysis.

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>
 О.А. Халмурзаев/O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>
 Б.Ш. Камолов/B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>
 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: 11.01.2019. Принята к публикации: 26.02.2019.

Article received: 11.01.2019. Accepted for publication: 26.02.2019.

Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы

А.А. Кельн¹⁻³, А.В. Зырянов⁴, А.А. Измайлов⁵, П.Б. Зотов¹, В.Г. Знобищев^{2, 3}, А.В. Пономарев^{2, 3}

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

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;
Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³АО Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1;

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Введение. В 2015 г. в России число впервые выявленных случаев рака предстательной железы (РПЖ) составило 38812. Стандартизованный показатель заболеваемости — 40,23 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 г. — 135,5 %. Среднегодовой темп прироста — 7,76 %. Большое значение в диагностике и последующем выборе тактики лечения пациента имеет гистологическая верификация РПЖ. В настоящее время наиболее распространен метод трансректальной «слепой» биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем, который не имеет достаточной чувствительности и специфичности для обнаружения РПЖ, а морфологический результат содержит ограниченную информацию об агрессивности и стадии заболевания. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является на данный момент наиболее чувствительным и специфичным методом визуализации для диагностики РПЖ, все более широко в клинической практике используются методики таргетной биопсии предстательной железы.

Цель исследования — оценить безопасность и частоту осложнений при трансректальной, трансперинеальной и мультипараметрической МРТ/ТРУЗИ (магнитно-резонансная томография/трансректальное ультразвуковое исследование) таргетной биопсиях.

Материалы и методы. Были обследованы 142 пациента. Средний возраст составил $62,0 \pm 6,5$ года. Пациенты были разделены на 3 группы: пациентам 1-й группы ($n = 49$) выполнена повторная трансректальная биопсия предстательной железы; 2-й группы ($n = 39$) — промежностная биопсия предстательной железы; 3-й группы ($n = 54$) — прицельная fusion-биопсия с применением МРТ/ТРУЗ-навигации.

Результаты. В 1, 2 и 3-й группах РПЖ был диагностирован в 26,5; 46,2 и 61,1 % случаев соответственно. Самым частым нежелательным явлением после выполнения биопсии предстательной железы оказалась гематурия (в 1-й группе у 33,3 % пациентов, во 2-й — у 42,5 % и в 3-й — у 42,2 %). Проведение лечебных мероприятий потребовалось 5 (11,9 %) пациентам 1-й группы, 8 (17,0 %) — 2-й и 5 (7,8 %) — 3-й. Стационарное лечение и назначение дополнительных медикаментов потребовались 8 (16,3 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,5 %) больному 2-й группы. Инфекционно-воспалительные осложнения являются часто диагностируемыми и требующими дополнительного лечения. В 1-й группе данный вид осложнений наблюдался у 16,3 % пациентов, во 2-й и 3-й — у 5,1 и 1,9 % соответственно. У 4,7 % пациентов 1-й группы диагностирован сепсис, во 2-й и 3-й группах данное осложнение не зарегистрировано. При оценке осложнений отмечены небольшое преобладание частоты осложнений после процедуры стандартной трансректальной биопсии и сравнительно меньший процент осложнений после проведения прицельной fusion-биопсии, однако эта разница была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Заключение. Мы сравнили безопасность стандартной трансректальной и промежностной биопсий с новым подходом с использованием программного обеспечения для наложения изображений с магнитно-резонансной томографии и ультразвука для направления биопсий на подозрительные участки предстательной железы. Наши последние результаты свидетельствуют о превосходстве нового целевого подхода, хотя необходимы дальнейшие высококачественные доказательства для изменения существующей практики. Значительных статистических различий в показателях осложнений между группами не обнаружено.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия предстательной железы, магнитно-резонансная томография, сатурационная биопсия предстательной железы, трансперинеальная совмещенная биопсия, осложнение

Для цитирования: Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. Онкоурология 2019;15(1):66–74.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-66-74

Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy

A.A. Keln¹⁻³, A.V. Zyryanov⁴, A.A. Izmailov⁵, P.B. Zotov¹, V.G. Znobishchev^{2,3}, A.V. Ponomarev^{2,3}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 625000, Russia;³Regional Urological Center "Neftyanik"; Build 1, 8 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia;⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia

Background. The indicator of detected cases of prostate cancer (PCa) in 2015 was 38,812. The standardized incidence rate was 40.23 per 100,000 population. Increase in the incidence of PCa from 2005 to 2015 – 135.5 %. The average annual growth rate is 7.76 %. The histological verification of PCa is of great importance in the diagnosis and subsequent choice of treatment tactics. Currently, the most common method of transrectal "blind" prostate biopsy is to control the control, which does not have sufficient sensitivity and specificity for detecting PCa, and the morphological result contains limited information about the aggressiveness and stage of cancer. In connection with the development of modern methods of magnetic resonance diagnostics, such as multiparametric magnetic resonance imaging, which is currently the most sensitive and specific imaging method for the diagnosis of PCa, methods of targeted prostate biopsy are increasingly used in clinical practice. Scientific work supports the rapidly growing use of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) as the most sensitive and specific imaging tool for detection, lesion characterisation and staging of PCa.

Objective is to the safety and frequency of complications of transperineal, transrectal, MRI/TRUS (magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound) fusion targeted-biopsy.

Materials and methods. The fusion of magnetic resonance imaging data with transrectal ultrasound enables the targeted biopsy of suspicious areas. 142 consecutively selected patients were examined, mean age of 62.0 ± 6.5 years. According to aim we assigned patients to 3 groups: 1st group (n = 49) underwent repeated transrectal biopsy of the prostate; in patients of 2nd group (n = 39) perineal biopsy of the prostate; in 3rd group there were patients (n = 54) a targeted fusion biopsy with magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound-navigation.

Results. PCa was diagnosed in 26.5, 46.2 and 61.1 % respectively. The most frequent complication of biopsy of the prostate gland was hematuria. This symptom was found in 33.3 % patients of the 1st group, 42.5 % in the 2nd group and 42.2 % in the 3rd group. The prolongation of hospitalization due to hematuria was required by 5 patients (11.9 %) from 1st group, 8 (17.0 %) from 2nd and 5 (7.8 %) from group 3. Hospitalization and additional treatment was required in 8 (16.3 %) patients in 1st group and 1 (2.5 %) in 2nd group. Infectious-inflammatory complications are often diagnosed and require additional treatment. In 1st group patients, this type of complication was observed in 16.3 %, 2nd and 3rd groups 5.1 % and 1.9 %, respectively. In 4.7 % of the patients in the 1st group, sepsis was diagnosed, complications were not recorded in patients of groups 2nd and 3rd of the data group. When assessing the complications, there was a slight predominance of the complication rate of the standard transrectal biopsy procedure, but this difference was statistically insignificant ($p > 0.05$).

Conclusion. We compared the security of standard biopsy and perineal biopsy to diagnose PCa against a novel approach using software to overlay the images from magnetic resonance imaging and ultrasound to guide biopsies towards the suspicious areas of the prostate. We found consistent findings showing the superiority of this novel targeted approach, although further high-quality evidence is needed to change current practice. No significant statistical differences were found in the complications rates between.

Key words: prostate cancer, prostate biopsy, magnetic resonance imaging, saturation prostate biopsy, transperineal fusion biopsy, complication

For citation: Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A. et al. Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):66–74.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — 2-я ведущая причина смерти от рака и наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у мужчин. РПЖ по своей биологической структуре является неоднородным заболеванием, и его формы варьируют от индолентной до высокоагрессивной. В связи с этим своевременная верификация диагноза очень важна.

Современный диагностический подход, заключающийся в исследовании уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), пальцевом ректальном исследовании и ультразвуковом исследовании с последующей стандартной трансректальной ультразвуковой биопсией [1], не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью

при обнаружении РПЖ, а морфологический материал имеет ограниченную информацию о стадии и клинической агрессивности заболевания [2, 3]. Результаты большинства исследований показали, что концепция увеличения количества точек при биопсии за счет пункции периферических отделов предстательной железы (ПЖ) существенно улучшает диагностику РПЖ [4]. Эта стратегия была названа расширенной биопсией ПЖ, состоящей из 10–18 точек. Теоретически увеличение количества вколов при расширенной биопсии должно привести к увеличению выявляемости РПЖ. Схема с максимальной выявляемостью клинически значимого РПЖ и наименьшим количеством точек является оптимальной биопсией ПЖ.

В связи с мультифокальностью РПЖ, сложностью визуализации фокусов опухоли в органе, относительно невысокой специфичностью ультразвукового метода и малой информативностью стандартной биопсии, а также высокой чувствительностью мультипараметрического магнитно-резонансного томографа (мпМРТ) в урологическую практику внедрена fusion-биопсия с применением МРТ/ТРУЗ (магнитно-резонансная томография/трансректальный ультразвук). Прицельная биопсия под МРТ/ТРУЗ-навигацией позволяет более точно определить локализацию онкологического процесса, прогнозировать объем и степень злокачественности опухоли, что может быть использовано для планирования тактики лечения.

Существует 2 подхода к методам биопсии ПЖ: трансректальный и промежностный (трансперинеальный) [5].

Трансректальный метод применяется достаточно давно, но несмотря на простоту исполнения и малую инвазивность, абсолютно безопасным данное вмешательство назвать нельзя [6]. К нежелательным явлениям относятся боль, острый простатит и орхиэпидемит, гематурия, гемоспермия, острая задержка мочи, ректальное кровотечение. Анализ данных литературы продемонстрировал, что частота инфекционных осложнений составляет 4,8 % [6], серьезное инфицирование после трансректальной биопсии наблюдается менее чем в 1 % случаев [7], острая задержка мочи отмечается у 0,3–2,1 % пациентов [8], ректальное кровотечение — у 28,0 %, гематурия — у 66,3 % [9]. Зачастую данные состояния не требуют госпитализации и лечения и купируются самостоятельно [10].

Теоретические преимущества трансперинеального доступа по сравнению с трансректальным связаны с проведением процедуры в асептических условиях из-за отсутствия контаминации кишечной микрофлоры и более качественным забором материала ввиду продольного расположения ПЖ [11, 12]. При изучении современной литературы по данной проблеме выделено 2 противоположных мнения о том, что промежностный метод даже при сатурационной биопсии является одним из безопасных [13–15], и наоборот [16–18].

Цель исследования — оценка распространенности осложнений и сравнение нежелательных явлений при различных методах биопсии: стандартной трансректальной, промежностной картирующей и прицельной трансперинеальной fusion с применением МРТ/ТРУЗ-навигации.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с сентября 2016 г. по декабрь 2017 г. на базе отделения онкоурологии областного урологического центра МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень. Проведено комплексное полное обследо-

вание 142 пациентов с подозрением на РПЖ, в том числе с ранее выполненной биопсией, по результатам которой опухолевая патология не была выявлена. Показания для проведения повторной биопсии: отрицательные результаты биопсии в анамнезе, но стойкое подозрение; предраковые состояния после первичной биопсии — атипичная мелкоацинарная пролиферация и простатическая интраэпителиальная неоплазия. В большинстве случаев поводом для повторной биопсии явились повышенное содержание в сыворотке крови ПСА и/или патологические изменения по данным мпМРТ (балл по шкале PI-RADS (Prostate Imaging Reporting And Data System) ≥ 3).

Ранее все пациенты были подвергнуты стандартной биопсии под ТРУЗ-контролем. Возраст пациентов составил 44–74 года (средний возраст $62,0 \pm 6,5$ года). Клинические методы исследования включали изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, объективные данные осмотра, в том числе пальцевого ректального исследования, результаты лабораторных (уровень ПСА и его фракции) и лучевых (ТРУЗИ и мпМРТ) методов исследования.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам 1-й группы ($n = 49$) проводили повторную стандартную трансректальную биопсию ПЖ, 2-й группы ($n = 39$) — промежностную картирующую биопсию. У пациентов 3-й группы ($n = 54$) по результатам выполненной мпМРТ были выявлены очаговые изменения в ткани ПЖ с категорией по шкале PI-RADSv2 не ниже 3, им была проведена трансперинеальная fusion-биопсия под МРТ/ТРУЗ-навигацией. У пациентов 3-й группы использовали одновременно 2 трансперинеальных метода биопсии: случайную и таргетную, что связано с желанием определить вероятность мультифокального характера роста аденокарциномы. Техника выполнения трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией нами была подробно описана [19].

В последние 10 лет мпМРТ ПЖ претерпела существенные технические изменения. Данный метод все чаще стал использоваться для отбора пациентов, которые требуют повторной биопсии, путем выявления областей, интересных как мишень, и для направленной биопсии под визуальным контролем. Обобщенная чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике РПЖ, по данным литературы, составляет 78–82 и 79–82 % соответственно. Основными целями мпМРТ являются диагностика и определение локализации фокусов, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Результаты последних исследований показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размере опухоли < 5 мм.

В соответствии с опубликованным руководством PI-RADSv2 следует помнить, что целесообразность

Распределение пациентов групп в зависимости от количества ранее сделанных биопсий, n (%)

Patients' distribution depending on the number of previously performed biopsies, n (%)

Количество биопсий в анамнезе Number of biopsies in medical history	1-я группа (n = 49) 1 st group (n = 49)	2-я группа (n = 39) 2 nd group (n = 39)	3-я группа (n = 54) 3 rd group (n = 54)
0	—	5 (12,8)	12 (22,3)
1	34 (79,1)	21 (53,8)	22 (40,7)
2–3	9 (20,9)	10 (25,6)	16 (29,6)
≥4	—	3 (7,8)	4 (7,4)

проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории PI-RADS не менее 3. При категориях PI-RADS 1 или PI-RADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PI-RADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только на основании данных мпМРТ, но и по результатам лабораторных исследований, пальцевого ректального исследования, данным анамнеза и т. д. Подозрительные зоны оценивались по шкале PI-RADS: 9 (16,7 %) очагов с 5 баллами, 12 (22,2 %) очагов с 4 баллами и 33 (61,1 %) очага с 3 баллами.

Возраст пациентов 1-й группы составил $65,5 \pm 5,8$ года, 2-й — $62,6 \pm 4,6$ года, 3-й — $61,6 \pm 7,8$ года. На момент выполнения манипуляции уровень ПСА у пациентов 1-й группы составил в среднем $9,7 \pm 5,8$ нг/мл, 2-й — $13,52 \pm 4,6$ нг/мл, 3-й — $10,7 \pm 4,2$ нг/мл. Большинству пациентов ранее уже была проведена хотя бы одна биопсия ПЖ, у 5 (12,8 %) пациентов 2-й группы и 12 (22,3) пациентов 3-й не было биопсии в анамнезе (см. таблицу). Объем ПЖ у пациентов 1-й группы составил в среднем $42,7 \pm 12,4$ нг/мл, 2-й — $63,1 \pm 14,4$ нг/мл, 3-й — $55,8 \pm 15,7$ нг/мл.

В данном исследовании помимо традиционных медицинских критериев постарались оценить мнение пациента относительно субъективных ощущений путем опроса. Оценивали следующие параметры: 1) безопасность манипуляции; 2) нарушение мочеиспускания; 3) примесь крови в стуле; 4) примесь крови в моче; 5) проявление симптомов нижних мочевых путей; 6) проявление симптомов воспалительных заболеваний яичек и придатков (болезненность, локальная гипертермия, увеличение объема органа); 7) проведение дополнительных медикаментозных методов лечения и стационарное лечение.

Параметры боли оценивались по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие боли, 10 — нестерпимая боль, купируемая наркотическими анальгетиками; симптомы с 2 по 4 оценивались по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 — отсутствие нарушений, 1 —

незначительные, 2 — значительные нарушения, требующие дополнительного медикаментозного лечения, и 3 — выраженные нарушения, требующие стационарного лечения и дополнительных хирургических вмешательств.

Статистическую обработку данных выполняли на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. В начале статистического анализа все количественные признаки оценивали на нормальность их распределения методом дисперсионного анализа. Для анализа взаимной корреляции методов выполнения биопсии, их взаимосвязи с результатами мпМРТ использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Средняя продолжительность процедуры биопсии у пациентов 1-й группы составила $10,6 \pm 2,4$ мин, 2-й — $28,9 \pm 8,4$ мин, 3-й — $56,7 \pm 10,9$ мин. Общее количество полученных биоптатов у пациентов 1-й группы составило 516, 2-й — 1039, 3-й — 1369. РПЖ был верифицирован у 64 (45,1 %) больных: у 13 (26,5 %) пациентов 1-й группы, у 18 (46,2 %) — 2-й, у 33 (61,1 %) — 3-й. У пациентов 1-й группы количество «положительных» биоптатов, полученных из 74 очагов (средний объем таргетного очага $3,23 \pm 0,86$ см³), подверженных прицельной биопсии, составило 39 (7,6 %), у пациентов 2-й группы — 53 (5,1 %), 3-й — 187 (13,6 %). Количество биоптатов, взятых по рандомной промежуточной методике биопсии, у пациентов 3-й группы — 1182 (86,4 %). Аденокарцинома выявлена в 114 биоптатах, что составило 8,3 % от количества всех биоптатов. Количество биоптатов, полученных при прицельной биопсии, — 75 (65,8 % от общего количества «положительных» биоптатов), при рандомной — 39 (34,2 % от общего количества «положительных» биоптатов). Различия в количестве

полученных «положительных» биоптатов при рандомной и таргетной методиках у пациентов 3-й группы являются статистически значимыми ($p < 0,01$; коэффициент корреляции Спирмена 0,8). При анализе данных мпМРТ и морфологического заключения выявляемость аденокарциномы, соответствующей PIRADS 3, составила 33,3 % ($n = 13$), PIRADS 4 – 75,0 % ($n = 9$), PIRADS 5 – 77,8 % ($n = 7$).

Пациентам 1-й группы биопсию выполняли в амбулаторных условиях. Время наблюдения за пациентом после процедуры составило 2–4 ч. При отсутствии выраженных жалоб и показаний для стационарного лечения пациенты могли покинуть клинику с рекомендациями приема антибактериальных препаратов, альфа-блокаторов, пероральных и ректальных нестероидных противовоспалительных средств.

Период послеоперационного течения у пациентов 2-й и 3-й групп составлял 1–2 сут. Уретральный катетер после биопсии удаляли ориентировочно через 8–12 ч. В послеоперационном периоде не проводилась антибактериальная терапия, рекомендовалось применение альфа-блокаторов, пероральных и ректальных нестероидных противовоспалительных средств.

Общее число осложнений, выявленных при анализе историй болезней, составило 72 (в 1-й группе – 21, во 2-й – 23, в 3-й – 28). Степень тяжести осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo. В 1-й группе осложнения II и IIIa степени развились в 14 (28,6 %) и 2 (4,7 %) случаях соответственно, во 2-й группе – в 11 (28,2 %) и 1 (2,6 %) случае. В 3-й группе самыми значительными были осложнения II степени – 6 (11,1 %) случаев, осложнения IIIa степени не зарегистрированы. Осложнений IIIb – V ни в одной группе не выявлено (рис. 1).

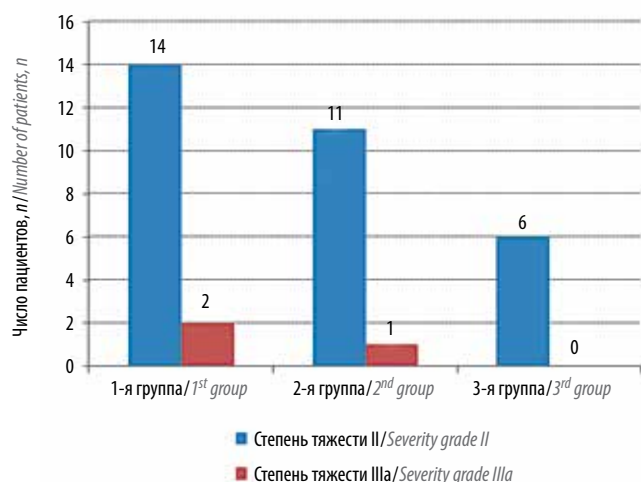


Рис. 1. Структура осложнений пациентов по классификации Clavien–Dindo

Fig. 1. Structure of complications in patients per the Clavien–Dindo classification

У большинства пациентов отмечалась гематурия различной степени выраженности (в 1-й группе – у 14 (33,3 %) пациентов, во 2-й – у 20 (42,5 %), в 3-й – у 27 (42,2 %)), которая в большинстве случаев купировалась самостоятельно и не требовала дополнительного лечения. Наличие незначительной примеси крови в моче, сохраняющейся в течение 2–3 сут после проведения биопсии ПЖ, или в семенной жидкости, сохраняющейся в течение 1–2 мес, считается ожидаемым после данной манипуляции, и все пациенты были проинформированы об этом. Проведение лечебных мероприятий по поводу гематурии потребовалось 5 (11,9 %) пациентам из 1-й группы, 8 (17,0 %) – из 2-й и 5 (7,8 %) – из 3-й. Гемотампонада развилась у 1 (2,4 %) пациента 1-й группы и у 2 (4,2 %) – 2-й. Выполнение дополнительных манипуляций (отмывание мочевого пузыря) потребовалось 1 пациенту из 1-й группы и 2 – из 2-й, а также назначалась гемостатическая терапия 4 пациентам из 1-й группы, 6 – из 2-й и 5 – из 3-й. Как правило, проводился короткий курс (2–3 сут), после чего гематурия купировалась полностью.

Дополнительное стационарное лечение и назначение дополнительных медикаментов потребовались 8 (16,3 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,5 %) – 2-й. Из них у пациентов 1-й группы – 2 (4,7 %) случая выраженного ректального кровотечения и 2 (4,7 %) случая острой задержки мочи, у пациентов 2-й и 3-й групп – по 1 (2,1 и 1,6 %) случаю. При развитии острой задержки мочи (в 1-й группе – у 2 (4,7 %) пациентов, во 2-й – у 1 (2,1 %), в 3-й – у 1 (1,6 %)) применялось дренирование нижних мочевых путей уретральным катетером Фолея (не более 2 сут) с курсом лекарственной терапии, включавшим применение альфа-адреноблокаторов, антибактериальных, противовоспалительных препаратов. Ввиду неэффективности консервативных методов разрешения острой задержки мочи потребовалось выполнение эпицистостомии 2 (4,7 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,1 %) – 2-й. Длительное стационарное лечение и смена антибактериальной терапии на карбопенемовый ряд, в связи с фазой острейшего постбиопсийного воспаления ПЖ, потребовались 2 (4,7 %) пациентам 1-й группы. При анализе историй болезни выяснилось, что оба пациента ранее подверглись 3 последовательным стандартным трансректальным биопсиям и им ранее во всех случаях назначалась химиопрофилактика антибактериальными препаратами фторхинолонового ряда. Данные факты, по нашему мнению, стали предикторами развития септических состояний у этих 2 пациентов. Развитие гнойно-септических осложнений у пациентов 2-й и 3-й групп не зарегистрировано, что связано с асептическими условиями выполнения биопсий и адекватно подобранной антибактериальной и противовоспалительной терапией.

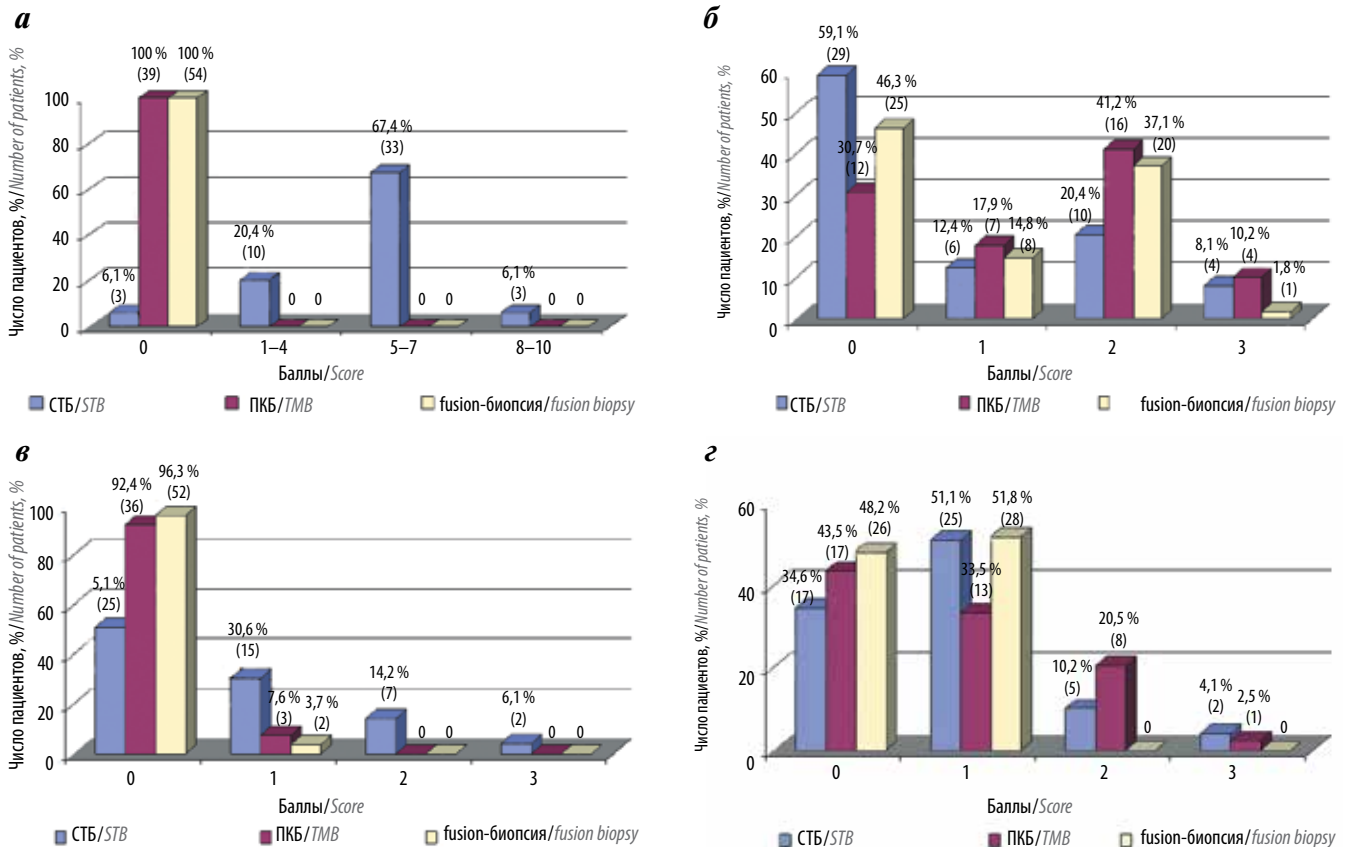


Рис. 2. Данные анкетирования пациентов после стандартной трансректальной биопсии (СТБ), промежностной картирующей биопсии (ПКБ) и трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗИ (магнитно-резонансная томография/трансректальное ультразвуковое исследование) навигацией: а – шкала боли во время биопсии (числовые обозначения: 0 – отсутствие боли, 1–4 – незначительно выраженная боль, 5–7 – умеренная боль, 8–10 – выраженная боль); б – оценка мочеиспускания; в – оценка примеси крови в стуле; г – оценка примеси крови в моче (числовые обозначения: 0 – отсутствие симптома, 1 – незначительное проявление симптома, не влияющее на качество жизни, 2 – значительное проявление симптома, снижающее качество жизни, 3 – значительное нарушение, включающее задержку мочи, кишечное кровотечение и выраженную гематурию)

Fig. 2. Patients' questionnaire data after standard transrectal biopsy (STB), transperineal mapping biopsy (TMB) and MRI/TRUS-guided (magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound) transperineal fusion biopsy: а – pain scale during biopsy (numerical values: 0 – no pain, 1–4 – insignificant pain, 5–7 – moderate pain, 8–10 – significant pain); б – micturition evaluation; в – evaluation of blood in stool; г – evaluation of blood in urine (numerical values: 0 – no symptom, 1 – insignificant symptom not affecting quality of life, 2 – significant symptom decreasing quality of life, 3 – significant disorder including urinary retention, rectal bleeding and pronounced hematuria)

Частота осложнений стандартной трансректальной биопсии, промежностной картирующей биопсии и прицельной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Данные опроса пациентов сгруппированы и представлены в виде диаграмм (рис. 2). В большинстве случаев последствия биопсии носили невыраженный характер, не требовали дополнительного лечения и купировались самостоятельно.

Из представленных на диаграммах данных следует, что пациенты после стандартной трансректальной биопсии наиболее часто испытывали выраженный болевой синдром, а также у этих пациентов в постбиопсийном периоде значительно чаще отмечалась примесь крови в моче и стуле. Во 2-й и 3-й группах (оценка субъективного отношения пациента и клинического проявления) частота развития макрогематурии

сопоставима с данными литературы, что напрямую связано с методикой расширенной биопсии.

При проведении анкетирования пациенты 1-й группы чаще отмечали проявления симптомов нижних мочевых путей – в 79,6 % ($n = 39$) случаев, пациенты 2-й и 3-й групп – в 28,2 % ($n = 11$) и 29,6 % ($n = 16$) случаев соответственно. Симптомы воспалительных заболеваний яичек и придатков после биопсии чаще отмечали пациенты 1-й группы – в 16,3 % ($n = 8$) случаев, тогда как пациенты 2-й и 3-й групп – в 5,1 % ($n = 2$) и 1,9 % ($n = 1$) случаев соответственно.

Обсуждение

Частыми осложнениями биопсии ПЖ в нашем исследовании и литературе являются инфекционные (инфекция мочевых путей, простатит, эпидидимит, орхит, бактериемия и сепсис). По данным

американских ученых, частота развития инфекционных осложнений колеблется от 0,1 до 7,0 %, сепсиса — от 0,3 до 3,1 % [20–22] в зависимости от схем антибиотикопрофилактики и устойчивости к антибактериальным препаратам в различных географических регионах. Нередко (1–3 %) эти осложнения являются достаточно серьезными, что приводит к госпитализации. В эпоху фторхинолоновой профилактики наиболее распространенной причиной инфекции после трансректальной биопсии ПЖ была фторхинолонорезистентная *Escherichia coli*. По данным J. Кнаарилла и соавт., 20 (4,1 %) из 294 пациентов имели осложнения, связанные с биопсией, у 11 % из них причиной воспаления был штамм *E. coli*, устойчивый к вводимому профилактическому антибактериальному препарату [23]. По данным M. Siczkowski и соавт., фторхинолоновые резистентные штаммы были выделены из 9,62 % пациентов [24]. Во всех случаях они были связаны с *E. coli*, и все эти штаммы были устойчивы как к левофлоксацину, так и к ципрофлоксацину. Фторхинолоны показали большую противомикробную активность против *E. coli* ($p < 0,05$), чем ампициллин, амоксициллин/клавуланат и цефалотин. Незначительные инфекционные осложнения наблюдались у 3 (2,91 %) пациентов. Связь резистентности *E. coli* к фторхинолонам с риском повторной госпитализации, а также с инфекционными осложнениями была статистически значимой ($p < 0,05$). Общая устойчивость к фторхинолонам растет, вероятно, из-за глобального увеличения использования данной группы препаратов. Наиболее распространенным и предопределяющим фактором риска для биопсийных инфекций является воздействие противомикробных препаратов в течение 6 мес до проведения биопсии [25], что может способствовать наличию устойчивых микроорганизмов. Почти каждый 5-й мужчина колонизирован штаммами *E. coli*, устойчивыми к фторхинолону, в их фекальной флоре.

По данным литературы и результатам проведенного исследования, трансперинеальный метод биопсии связан с низкими показателями инфекционных осложнений, хотя по утверждению группы авторов неясно, отличается ли риск общих осложнений от такового при трансректальной биопсии. Результаты проспективного исследования с участием 820 мужчин с отрицательными результатами первоначальной биопсии показали, что повторная биопсия не имеет существенной разницы в уровне боли при биопсии и количестве осложнений [26]. Согласно данным исследования ERSPC среди почти 13 тыс. мужчин, подвергшихся биопсии ПЖ, не зафиксировано ни одного смертельного случая, связанного с биопсией [27]. G. Onik и соавт. показали, что частота таких осложнений, как острая задержка мочи и макрогематурия, после промежностной сатурационной биопсии по сравнению с трансректальной была выше, однако острый простатит развивался реже [28]. R. Нага и соавт. при сравнении трансректальной и промежностной биопсии ПЖ не выявили различий в осложнениях [16]. F.B. Zhang и соавт. показали, что по количеству осложнений (макрогематурии, острого простатита и острой задержки мочи) трансректальная и промежностная сатурационная биопсии существенно не различаются, в том числе и по количеству случаев острой задержки мочи [29].

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что применение промежностной картирующей и трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией позволяет выявить злокачественные изменения в достоверно большем количестве биоптатов и эти методы диагностики являются безопасными и инвазивными. Неоспоримое преимущество трансперинеальной расширенной и таргетной биопсии по сравнению с трансректальной «слепой» биопсией — значительно меньшее количество инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения Тюменской области в 2017 г. Тюменский медицинский журнал 2017;19(2):55–9. [Zyryanov A.V., Fyodorov N.M., Zotov P.B. et al. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the population of Tyumen region in 2017. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2017;19(2):55–9. (In Russ.)].
2. Donovan J., Hamdy F., Neal D. et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess 2003;7(14):1–88. PMID: 12709289.
3. Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175(5):1605–12. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00957-2. PMID: 16600713.
4. Berger A.P., Gozzi C., Steiner H. et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol 2004;171(4):1478–80. DOI: 10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7. PMID: 15017202.
5. Кельн А.А., Зырянов А.В., Суриков А.С. и др. Fusion-биопсия предстательной железы у пациентов с ранее отрицательной биопсией в анамнезе. Вестник урологии 2017;5(4):29–38; 39–46. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-39-46. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Surikov A.S. et al. Fusion prostate biopsy in patients with previous negative standard prostate biopsy. Vestnik urologii = Herald Urology 2017;5(4):29–38; 39–46. (In Russ.)].
6. Кельн А.А., Лыков А.В., Сальников М.А. PSA-скрининг в Тюменской области. Тюменский медицинский журнал 2014;16(4):25–6. [Keln A.A., Lykov A.V.,

- Salnikov M.A. PSA screening in the Tyumen region. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2014;16(4):25–6. (In Russ.).
7. Гильмутдинов Т.Р., Магер В.О., Журавлев О.В. и др. Оценка безопасности трансректальной биопсии предстательной железы. Уральский медицинский журнал 2017;(2):75–7. [Gilmudtinov T.R., Mager V.O., Zhuravlev O.V. et al. Safety evaluation for transrectal biopsy of the prostate. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;(2):75–7. (In Russ.).]
8. Kobayashi S., Maki T., Kobayashi T. et al. Significance of the antimicrobial drug used to prevent febrile infection following prostate needle biopsy. Hinyokika Kyo 2014;60(5):227–30. PMID: 24894858.
9. Efesoy O., Bozlu M., Çayan S., Akbay E. Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: a single center experience with 2049 patients. Turk J Urol 2013;39(1):6–11. DOI: 10.5152/tud.2013.002. PMID: 26328070.
10. Tsivian M., Abern M.R., Qi P., Polascik T.J. Short-term functional outcomes and complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy. Urology 2013;82(1):166–70. DOI: 10.1016/j.urolgy.2013.01.071. PMID: 23697794.
11. Кельн А.А., Зырянов А.В., Суриков А.С. и др. Первый опыт совмещенной МРТ-ТРУЗИ биопсии предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана 2017;12(3):91–4. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Surikov A.S. et al. The first experience of MRI-TRUS fusion biopsy of the prostate. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal 2017;12(3):91–4. (In Russ.).]
12. Lee F. Transrectal ultrasound in the diagnosis, staging, guided needle biopsy and screening for prostate cancer. Prog Clin Biol Res 2006;237:73–109. PMID: 3317434.
13. Kawakami S., Okuno T., Yonese J. et al. Optimal sampling sites for repeat prostate biopsy: a recursive partitioning analysis of threedimensional 26-core systematic biopsy. Eur Urol 2007;51:675–82.
14. Li H., Yan W., Zhou Y. et al. Transperineal ultrasound-guided saturation biopsies using 11-region template of prostate: report of 303 cases. J Urol 2007;70(6):1157–61. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.07.072. PMID: 18158038.
15. Abdollah F., Novara G., Briganti A. et al. Transrectal versus transperineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? Urology 2011;77(4):921–5. DOI: 10.1016/j.urolgy.2010.08.048. PMID: 21131034.
16. Hara R., Jo Y., Fujii T., Kondo N. et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. J Urol 2008;71(2):191–5. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.09.029. PMID: 18308081.
17. Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. Eur Urol 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004. PMID: 27543165.
18. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049. PMID: 23787356.
19. Зырянов А.В., Кельн А.А., Суриков А.С. и др. Диагностическая ценность повторной биопсии предстательной железы под fusion-контролем. Онкоурология 2017;13(3):71–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-71-75. [Zyryanov A.V., Kel'n A.A., Surikov A.S. et al. The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):71–5. (In Russ.).]
20. Machuca J., Briaies A., Labrador G. et al. Interplay between plasmid-mediated and chromosomal-mediated fluoroquinolone resistance and bacterial fitness in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2014;69(12):3203–15. DOI: 10.1093/jac/dku308. PMID: 25139837.
21. Rhodes N.J., Gardiner B.J., Neely M.N. et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. J Antimicrob Chemother 2015;70(7):2068–73. DOI: 10.1093/jac/dkv067. PMID: 25802286.
22. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Wäliszewski P. et al. Reducing infection rates after prostate biopsy. Nat Rev Urol 2014;11(2):80–6. DOI: 10.1038/nrurol.2013.322. PMID: 24418806.
23. Knaapila J., Gunell M., Syvänen K. et al. Prevalence of complications leading to a health care contact after transrectal prostate biopsies: a prospective, controlled, multicenter study based on a selected study cohort. Eur Urol Focus 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.001. PMID: 29275146.
24. Sieczkowski M., Gibas A., Bronk M., Matuszewski M. Fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(9):1815–21. DOI: 10.1007/s10096-015-2417-7. PMID: 26048634.
25. Kuru T.H., Roethke M.C., Rieker P. et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. BJU Int 2013;112(8):1080–7. DOI: 10.1111/bju.12259. PMID: 23937255.
26. Djavan B., Waldert M., Zlotta A. et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol 2001;166(3):856–60. PMID: 11490233.
27. Carlsson S.V., Holmberg E., Moss S.M. et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. BJU Int 2011;107(12):1912–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09712.x. PMID: 20950305.
28. Onik G., Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. Urol Oncol 2008;26(5):506–10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.03.005. PMID: 18774464.
29. Zhang F.B., Shao Q., Du Y., Tian Y. Ultrasound-guided transperineal 24-core saturation prostate biopsy is superior to the 14-core scheme in detecting prostate cancer in patients with PSA <20 microg/L. Zhonghua Nan Ke Xue 2012;18(4):306–9. PMID: 22574363.

Вклад авторов

А.А. Кельн, В.Г. Знобищев: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования;

А.А. Измайлов, А.В. Пономарев: статистический анализ полученных данных;

П.Б. Зотов: редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Keln, V.G. Znobishchev: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Zyryanov: developing the research design;

A.A. Izmailov, A.V. Ponomarev: statistical analysis of the data;

P.B. Zotov: article editing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Кельн/A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

А.В. Зырянов/A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

А.А. Измайлов/A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-924>

В.Г. Знобищев/V.G. Znobishchev: <https://orcid.org/0000-0002-9240-3792>

А.В. Пономарев/A.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-8343-9435>

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: 21.10.2018. **Принята к публикации:** 27.02.2019.

Article received: 21.10.2018. **Accepted for publication:** 27.02.2019.

Рецензия на статью «Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы»

Review of the article “Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy”

Работа посвящена различным методам верификации рака предстательной железы (РПЖ) на этапе предоперационного обследования пациентов. Гистологическая верификация РПЖ является принципиальным этапом догоспитального обследования пациентов, позволяющим выработать оптимальную тактику дальнейшего ведения больного. Наиболее распространен метод трансректальной систематической («рандомной») биопсии предстательной железы (ПЖ) в различных модификациях. Данные методики, однако, имеют ряд существенных ограничений. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в настоящее время считается наиболее эффективным методом визуализации РПЖ, что привело в последние годы к развитию технологии прицельных биопсий ПЖ под МРТ/ТРУЗ (магнитно-резонансная томография/трансректальный ультразвук) навигацией (так называемая fusion-биопсия). В качестве альтернативы применяется также fusion-биопсия под КТ/ТРУЗ- и ПЭТ-КТ/ТРУЗ-навигацией.

Авторами работы выполнена сравнительная оценка эффективности 3 различных методик биопсий ПЖ,

выделены основные осложнения и побочные явления данных процедур.

Исследование выполнено на достаточном материале (142 пациента, средний возраст 62 года), приводимые сведения достоверны и обоснованы. Данное исследование логично дополняет работы зарубежных и отечественных авторов, посвященные данной теме. Особый практический интерес представляет сопоставление морфологического материала с данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в системе PIRADS, а также детальная систематизация осложнений и побочных реакций у пациентов по группам сравнения. Оригинальность представленного материала и выводов, знание данных литературы и профессиональная эрудиция авторов не вызывает сомнений.

Авторы обратились к теме, которая считается вроде бы общеизвестной, при этом четких стандартов на сегодня не существует. Ценность данного исследования в том, что сравнительный анализ авторов в дальнейшем позволит выработать наиболее адекватные и обоснованные подходы в обследовании больных РПЖ.

В.И. Широкопад, д.м.н.

(ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»)

В.В. Капустин, д.м.н.

(ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»)

Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования

П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Степанович, С.Л. Поляков

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

Контакты: Елена Александровна Степанович Lstepanovich@tut.by

Введение. Пациенты, страдающие раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском прогрессирования, нуждаются в наиболее активной лечебной тактике. Эскалация дозы облучения и крупнофракционное облучение (в том числе внутритканевая брахитерапия высокой мощности дозы) являются перспективным подходом к лечению РПЖ.

Цель исследования — сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в зависимости от факторов риска.

Материалы и методы. В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013–2015 гг. 207 пациентов получили курс ДЛТ и СЛТ по радикальной программе по поводу впервые выявленного РПЖ. Все пациенты относились к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), всем проводилась неадабтивная гормональная терапия (медикаментозная или хирургическая кастрация).

Пациентов стратифицировали на 2 группы: 1-я группа получила курс СЛТ, 2-я — ДЛТ. При проведении СЛТ контактная лучевая терапия выполнялась однократно в дозе 11,5 Гр, для дистанционного облучения использовался как стандартный режим фракционирования дозы (разовая доза 2 Гр, суммарная — 44 Гр), так и режим гипофракционирования (разовая доза 3 Гр, суммарная — 36 Гр). Пациентам 2-й группы выполнялась ДЛТ по радикальной программе в суммарной очаговой дозе 78–80 Гр.

Результаты. В 1-й и 2-й группах медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя скорректированная выживаемость составила $92,2 \pm 5,9$ и $85,2 \pm 5,6$ % соответственно. У пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 получена существенная разница в показателе скорректированной выживаемости в пользу сочетанного метода лечения: 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов 1-й группы составила $84,6 \pm 9,8$ %, 2-й — $71,0 \pm 11,2$ %.

Заключение. Применение метода СЛТ у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами лечения. В подгруппе пациентов с умеренно и низкодифференцированным РПЖ СЛТ была ассоциирована со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с ДЛТ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Демешко П.Д., Красный С.А., Степанович Е.А., Поляков С.Л. Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. Онкоурология 2019;15(1):76–83.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-76-83

Comparative analysis of long-term results of high-tech external beam therapy and combined radiotherapy in patients with prostate cancer and high risk of progression

P.D. Demeshko, S.A. Krasny, E.A. Stsepanovich, S.L. Polyakov

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

Background. Patients suffering from prostate cancer (PCa) with a high risk of progression need the most active treatment tactics. Escalation of radiation dose, larger daily fractions radiation therapy (including high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-BT)) is a promising approach to the treatment of PCa.

Objective of the study. Comparative assessment of the long-term treatment results of patients with PCa with a poor prognosis after external beam radiotherapy (EBRT) and combined radiation therapy, depending on risk factors.

Materials and methods. 207 patients who received a course EBRT and HDR-BT with EBRT (combined RT) on a radical program for the first detected PCa at the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus in 2013–2015 inclusive. All patients were belonged to the group of

high and very high risk of progression according to the criteria of the NCCN (National Comprehensive Cancer Network), all were treated with neoadjuvated hormone therapy (medical or surgical castration).

The patients were stratified into two groups: HDR-BT with EBRT and EBRT. When conducting combined RT, HDR-brachytherapy was performed in single fraction with a dose of 11.5 Gy, for EBRT it was used as a conventional fractionation (single dose of 2 Gy, total — 44 Gy) and hypofractionation (single dose of 3 Gy, total — 36 Gy). Patient that were not who not included in the combined RT protocol were treated with EBRT under a radical program in a total dose of 78–80 Gy.

Results. It was established that in the group of patients after EBRT the median survival was not achieved, the 5-year adjusted survival (AS) was 85.2 ± 5.6 %. In the combined RT group, the median survival was also not reached, the 5-year-old AS was 92.2 ± 5.9 %. It was found that for the patients with a Gleason score of 7 or more, a significant difference in the AS index was obtained in favor of the HDR-BT with EBRT: the 5-year AS of patients of this subgroup who were exposed to combined RT was 84.6 ± 9.8 %, while after EBRT, the 5-year-old AS was 71.0 ± 11.2 %. In the subgroup of patients with Gleason sum 7–10, combined RT was associated with statistically significantly better long-term results in compared with EBRT.

Conclusion. The application of the method of combined RT for patients suffering from PCa with a high risk is characterized with satisfactory long-term treatment results.

Key words: prostate cancer, combined radiation therapy, external beam radiotherapy

For citation: Demeshko P.D., Krasny S.A., Stepanovich E.A., Polyakov S.L. Comparative analysis of long-term results of high-tech external beam therapy and combined radiotherapy in patients with prostate cancer and high risk of progression. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):76–83.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день представляет актуальную проблему в онкологии ввиду неуклонного роста числа вновь выявленных случаев. В 2013 г. в Республике Беларусь заболеваемость данной патологией впервые вышла на 1-е место среди злокачественных новообразований у мужчин, при этом грубый интенсивный показатель смертности составил 17,8 случаев на 100 тыс. мужского населения [1].

Отдаленные результаты лечения пациентов с РПЖ определяются распространенностью опухолевого процесса на момент установки диагноза, а также наличием ряда других факторов [2–4]. По данным О.Г. Суконко и соавт., при изучении 5-летних результатов радикального хирургического лечения в зависимости от клинической стадии выживаемость до развития биохимического рецидива у 177 пациентов с локализованным РПЖ (Т1–2) составила 73,2 %. В то же время данный показатель у 77 пациентов с клинически местно-распространенным РПЖ (Т3–4) составил всего 17,5 % [2].

Указанная категория пациентов относится к группе высокого и крайне высокого риска ожидаемого прогрессирования заболевания [5]. Выделение группы высокого и крайне высокого риска необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором существует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики [6, 7].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) традиционно является одним из основных методов лечения РПЖ. Однако применение лучевой терапии (ЛТ) в стандартной дозе (70–76 Гр) при высоком риске прогрессирования заболевания не демонстрирует обнадеживающих долгосрочных результатов. В частности,

Г.Е. Hanks и соавт. показали, что применение конформной ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 76 Гр у пациентов с высоким онкологическим риском (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7 или уровень простатического специфического антигена (ПСА) >20 нг/мл) позволило достичь выживаемости без биохимического прогрессирования в течение 5 лет лишь у 26 % пациентов [8]. Согласно современным клиническим рекомендациям пациентам с РПЖ высокого риска прогрессирования следует назначить ДЛТ в дозе 76–78 Гр.

Один из перспективных подходов к безопасному подведению высоких доз излучения при одновременном уменьшении времени курса лечения — использование крупнофракционного облучения (гипофракционирование дозы), вариантом которого является внутритканевая брахитерапия высокой мощности дозы в сочетании с ДЛТ (сочетанная ЛТ (СЛТ)).

Цель исследования — сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, после ДЛТ и СЛТ в зависимости от факторов риска.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 207 пациентов, получивших в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013–2015 гг. включительно курс ДЛТ и СЛТ по радикальной программе по поводу впервые выявленного РПЖ. Медиана возраста составила 70,7 года (63–75 лет).

Все пациенты относились к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования (неблагоприятного прогноза) согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [9]. Высоким

риском прогрессирования считали случаи с клинической стадией cT3a, индексом Глисона 8–10 или уровнем ПСА >20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с 3 факторами промежуточного прогноза. Крайне высокий риск характеризовался наличием инвазии семенных пузырьков или окружающих органов (cT3b–4) или 3 факторов высокого риска.

В исследование не включали пациентов с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Кроме этого, во всех случаях для исключения метастатического поражения костных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполняли остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам за 2–3 мес до начала ЛТ выполнялась неoadъювантная гормонотерапия (медикаментозная или хирургическая кастрация), которая продолжалась во время проведения всего курса ЛТ и после его окончания.

Перед проведением ЛТ пациентов стратифицировали на 2 группы. При отсутствии противопоказаний и согласия больного выполняли курс СЛТ.

Внутриутробную брахитерапию высокой мощности дозы (11,5 Гр) осуществляли на аппаратах MicroSelectron HDR V3 и Flexitron с применением систем планирования SWIFT и Oncenrta Prostate (Nucletron, Голландия). После выполнения ультразвукового сканирования предстательной железы (толщина среза 1,0 мм) на планирующей системе производи-

ли оконтуривание мишени (предстательная железа плюс 1–2 мм окружающих тканей, проксимальные 1–2 см семенных пузырьков), органов риска (уретры, мочевого пузыря, стенки прямой кишки) и создавали виртуальный план облучения. Далее предстательную железу фиксировали якорными иглами и проводили последовательное введение жестких интрастатов (игл) через направляющую плату в соответствии с предварительным дозиметрическим планом. Положение игл уточнялось с помощью ультразвукового сканирования в режиме реального времени.

Через 3 нед после сеанса брахитерапии проводили ДЛТ в условиях объемного планирования на линейных ускорителях электронов Trilogix и Unique Performance (Varian Medical Systems, США) по методикам IMRT/VMAT. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки. Использовали как стандартный режим фракционирования дозы ($n = 60$; разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, 5 фракций в неделю, непрерывным курсом до СОД 44 Гр), так и режим гипофракционирования ($n = 60$; РОД 3 Гр, СОД 36 Гр).

Пациентам, не включенным в протокол СЛТ, выполняли ДЛТ по радикальной программе. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки. Использовали стандартный режим фракционирования дозы непрерывным курсом до СОД 76–80 Гр. Применялось управление процессом ЛТ по изображениям (image-guided radiation therapy, IGRT).

Всего в группу ДЛТ были включены 87 пациентов, группу СЛТ — 120. Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

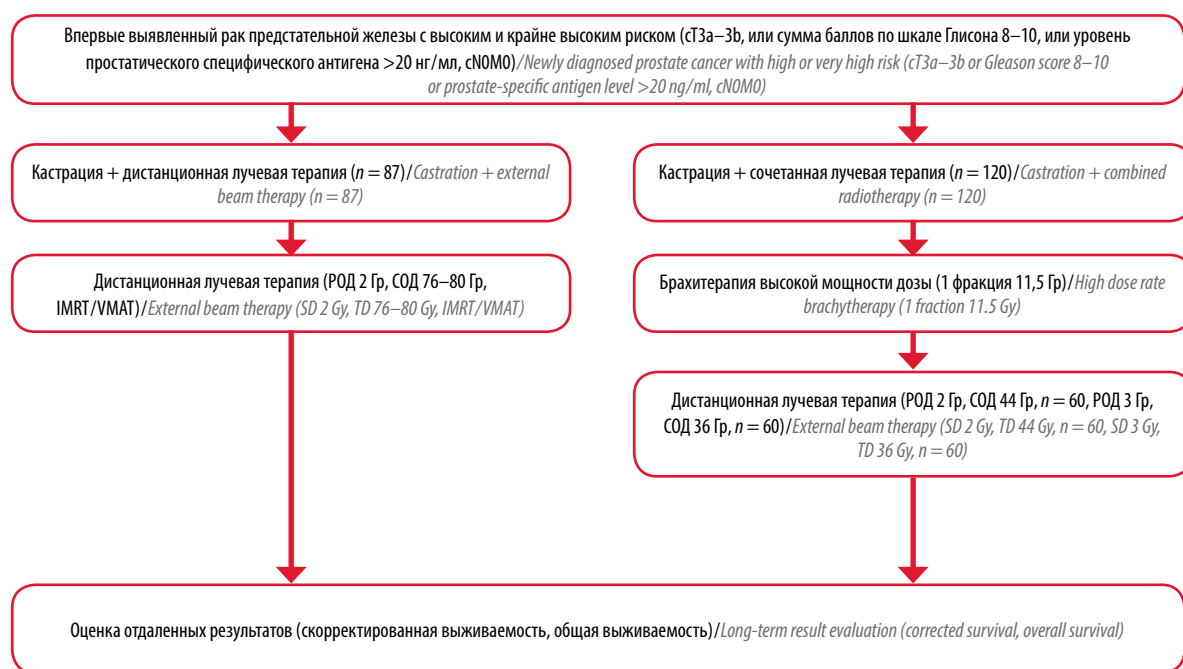


Рис. 1. Дизайн исследования. РОД — разовая очаговая доза; СОД — суммарная очаговая доза

Fig. 1. Study design. SD — single dose; TD — total dose

Общая характеристика пациентов
General characteristics of the patients

Показатель Characteristic	Дистанционная лучевая терапия (n = 87) External beam therapy (n = 87)	Сочетанная лучевая терапия (n = 120) Combined radiotherapy (n = 120)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70,7 (63–75)	69,7 (66–75)	0,9*
Степень местного распространения опухоли, n (%): Local tumor advancement, n (%): cT2 cT3	9 (10,3) 78 (89,7)	15 (12,5) 105 (87,5 %)	0,6**
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median prostate-specific antigen level (range), ng/ml	16,1 (2,1–167,1)	19,9 (1,6–108,4)	0,2*
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): ≤6 ≥7	56 (64,4) 31 (35,6)	56 (56,7) 64 (43,3)	0,08**

*Критерий Манна–Уитни.

**Критерий χ^2 Пирсона.

*Mann–Whitney U test.

**Pearson's χ^2 test.

В таблице представлена общая характеристика пациентов.

Как следует из представленных данных, группы пациентов были сопоставимы по основным признакам.

Первичной конечной точкой исследования явилась скорректированная выживаемость (СВ), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считали завершённым, если пациент умер до даты окончания срока наблюдения, и цензурируемым, если к моменту окончания срока наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения, умер от причин, не связанных с основным заболеванием или получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату начала проведения ЛТ.

Вторичной конечной точкой явилась общая выживаемость (ОВ), в качестве события принимали факт смерти от любой причины.

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки СВ и ОВ в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS v. 17.

Результаты

За период наблюдения, медиана которого составила 41,2 мес, в общей когорте пациентов была зарегистрирована 31 смерть, из них от причин, связанных

с основным заболеванием, — 10. Показатели 5-летней СВ и ОВ составили соответственно $88,4 \pm 4,5$ и $67,2 \pm 7,1$ %.

При анализе СВ после ЛТ в зависимости от вида лечения статистически значимых различий не выявлено ($p_{\log\text{-rank}} = 0,07$). Установлено, что в группах ДЛТ и СЛТ медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя СВ составила $85,2 \pm 5,6$ и $92,2 \pm 5,9$ % соответственно (рис. 2).

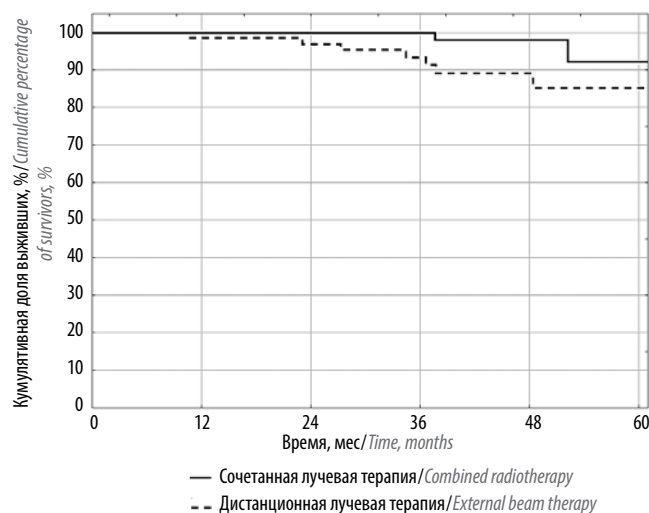


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в зависимости от вида лечения

Fig. 2. Corrected survival depending on treatment method

Если принимать во внимание, что уровень ПСА и индекс Глисона у пациентов с местно-распространенным раком являются основными факторами—предикторами развития биохимического и клинического прогрессирования заболевания [10], был проведен подгрупповой анализ СВ в зависимости от вышеуказанных показателей (уровень ПСА $<20,0$ нг/мл против $\geq 20,1$ нг/мл, индекс Глисона ≤ 6 против 7–10).

Согласно полученным результатам СВ в общей когорте пациентов статистически значимо от уровня ПСА не зависела и составила $95,0 \pm 4,9$ % при уровне ПСА $<20,0$ нг/мл и $87,4 \pm 6,3$ % при уровне ПСА $\geq 20,1$ нг/мл ($p = 0,2$) (рис. 3).

Напротив, степень злокачественности опухоли по шкале Глисона оказала статистически значимое влияние на показатели выживаемости: 5-летняя СВ у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой (индекс Глисона ≤ 6) составила $95,6 \pm 3,5$ %, в то время как при индексе Глисона ≥ 7 — $79,4 \pm 8,4$ % ($p = 0,01$) (рис. 4).

С учетом того что степень злокачественности опухоли оказалась единственным прогностическим фактором относительно СВ в общей когорте пациентов, был проведен подгрупповой анализ отдаленных результатов в зависимости от индекса Глисона и метода лечения. Выявлено, что у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой показатели СВ для ДЛТ и СЛТ статистически значимо не различались: 5-летняя СВ у пациентов, перенесших ДЛТ и СЛТ, составила соответственно $92,3 \pm 5,7$ и 100 % ($p = 0,8$).

Напротив, у пациентов с индексом Глисона ≥ 7 были получены существенные различия в показателях СВ в пользу сочетанного метода лечения: 5-летняя СВ пациентов данной подгруппы, перенесших СЛТ,

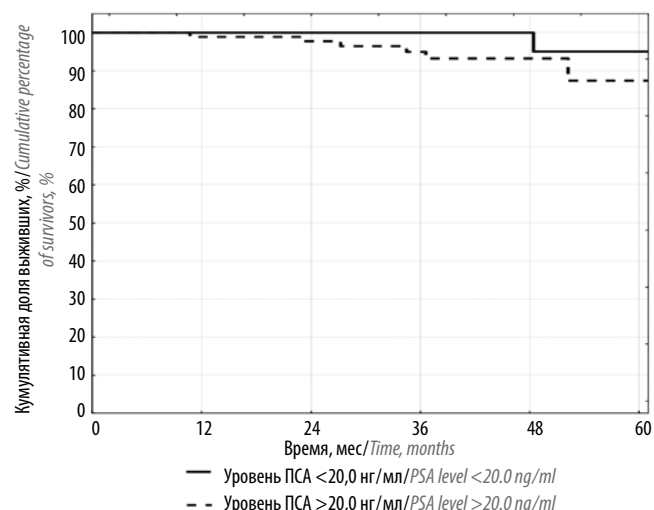


Рис. 3. Скорректированная выживаемость в зависимости от уровня простатического специфического антигена (ПСА) в общей когорте
Fig. 3. Corrected survival depending on prostate-specific antigen (PSA) level in the total group

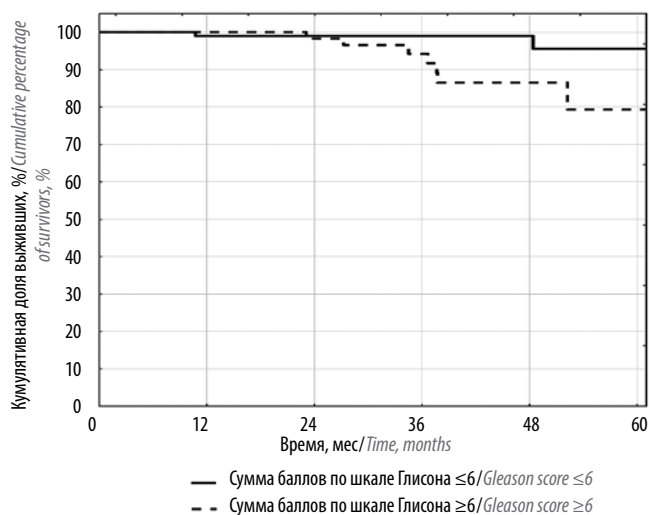


Рис. 4. Скорректированная выживаемость в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона в общей когорте
Fig. 4. Corrected survival depending on Gleason score in the total group

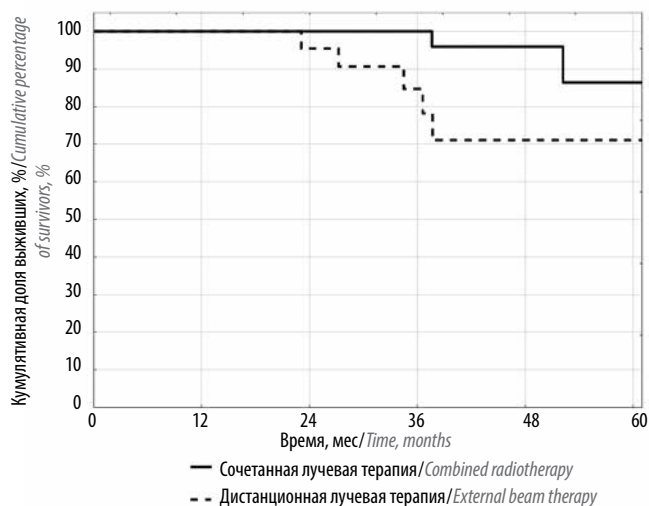


Рис. 5. Скорректированная выживаемость у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 в зависимости от метода лечения
Fig. 5. Corrected survival in patients with Gleason score ≥ 7 depending on treatment method

составила $84,6 \pm 9,8$ %, в то время как после ДЛТ — $71,0 \pm 11,2$ % ($p = 0,03$) (рис. 5).

Обсуждение

Согласно данным различных исследований эскалация дозы при проведении ЛТ РПЖ является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов, относящихся к группе промежуточного и неблагоприятного прогноза.

S. Peeters и соавт. опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования III фазы, в которое были включены 669 мужчин, страдающих клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ (cT1b–T4) и получивших

СОД 68 или 78 Гр по методике 3D-конформной ЛТ. Согласно представленным данным 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах составила 64 и 54 % соответственно при медиане наблюдения 51 мес ($p = 0,02$), при этом лучшие показатели отдаленных результатов лечения были характерны для пациентов из группы промежуточного и высокого онкологического риска [11].

Согласно данным метаанализа, опубликованного G.A. Viani и соавт., риск развития биохимического рецидива снижается на 1,8 % при эскалации дозы на 1 Гр и для достижения 100 % долгосрочного биохимического контроля в когорте пациентов с промежуточным и высоким риском необходимо применять суммарные дозы, равные 90,4 и 95,5 Гр соответственно [12].

Однако эскалация дозы ионизирующего излучения сопряжена с повышением риска развития лучевых реакций со стороны здоровых тканей, причем самые выраженные постлучевые изменения отмечаются в прямой кишке. Поздние ректальные кровотечения являются наиболее частым осложнением применения высоких доз, подводимых на предстательную железу. В частности, результаты рандомизированного исследования, проведенного в M.D. Anderson Cancer Center (США) показали, что частота развития поздних лучевых повреждений со стороны прямой кишки II степени тяжести и выше в течение 5 лет после окончания лечения составила 14 % при СОД 70 Гр и 21 % при СОД 78 Гр [5]. В течение 10 лет указанный показатель в соответствующих группах составил 13 и 26 % ($p = 0,013$). Развитие выраженной ректальной токсичности в группе эскалации дозы свидетельствует о том, что СОД 78 Гр является лимитом для метода 3D-конформной ЛТ.

Использование современных методов ЛТ (в частности, IMRT и VMAT) — один из эффективных механизмов снижения нагрузки на здоровые ткани. В работе J. Sveistrup и соавт. выполнено сравнение частоты развития поздних лучевых повреждений II степени тяжести и выше у пациентов, получавших лечение в режиме 3D-конформной ЛТ (СОД 76 Гр) и с использованием методов IMRT/VMAT (СОД 78 Гр). Согласно полученным результатам частота поздних лучевых повреждений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря в группе IMRT/VMAT составила 5,8 и 29,7 % соответственно, при применении 3D-конформной ЛТ она оказалась статистически значимо выше ($p < 0,01$) и составила соответственно 57,3 и 41,8 % [13].

В настоящем исследовании всем пациентам с высоким риском прогрессирования ДЛТ выполнялась с использованием IMRT/VMAT, что позволило провести эскалацию суммарной дозы до 80 Гр и добиться удовлетворительных отдаленных результатов: 5-летняя СВ составила $85,2 \pm 5,6$ %.

Традиционное фракционирование дозы, применяемое при ДЛТ, предполагает использование дозы

1,8–2,0 Гр за 1 фракцию в день, 5 раз в неделю, при этом полный курс лечения занимает 7–9 нед. Указанная схема фракционирования опирается на классические представления о радиобиологии здоровой и быстро пролиферирующей опухолевой ткани [14, 15]. Однако в настоящее время существуют радиобиологические доказательства, свидетельствующие о том, что РПЖ существенным образом отличается от многих других злокачественных опухолей благодаря достаточно медленному темпу пролиферации, т. е. относится к так называемым поздно реагирующим тканям [16]. Для поздно реагирующей ткани использование крупных фракций ионизирующего излучения более эффективно, поскольку возрастает вероятность развития двунитевых разрывов ДНК, возникающих после каждого сеанса облучения [17, 18]. Данный факт свидетельствует о возможности применения более крупных фракций, чем при традиционном режиме облучения, т. е. использования гипофракционирования дозы, что является, с одной стороны, механизмом преодоления радиорезистентности РПЖ, с другой — расширением терапевтического окна [19–21].

На сегодняшний день опубликованы единичные сообщения об использовании внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы в сочетании с ДЛТ в режиме гипофракционирования у пациентов с местно-распространенным РПЖ или локализованной опухолью с неблагоприятным прогнозом. Одной из таких работ является нерандомизированное исследование А.С. Pellizzon и соавт., включившее 39 пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, которым выполнялась СЛТ в режиме гипофракционирования в виде 2 сеансов внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы (РОД 7,5 Гр) и 3D-конформной ЛТ РОД 3 Гр до СОД 45 Гр. Авторами было показано, что данная схема обладает хорошей переносимостью: поздние лучевые повреждения III степени тяжести со стороны мочевого пузыря и уретры развились у 5 % пациентов, со стороны прямой кишки — лишь в 1 случае [22].

Согласно полученным нами данным проведение СЛТ характеризовалось удовлетворительными отдаленными результатами у пациентов с высоким риском прогрессирования: медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя СВ составила $92,2 \pm 5,9$ %. В настоящем исследовании мы использовали однократную имплантацию на этапе внутритканевой брахитерапии, кроме этого, у половины пациентов было применено гипофракционирование дозы при проведении дистанционного этапа СЛТ. Применение указанного подхода в сочетании с умеренным гипофракционированием дозы излучения на дистанционном этапе СЛТ позволяет существенно сократить срок лечения по сравнению с ДЛТ с эскалацией дозы, а также потенциально улучшить отдаленные его результаты, что однако

требует изучения в проспективных рандомизированных исследованиях.

Заключение

Применение метода СЛТ у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами лечения: 5-летняя СВ составила 92,2 ± 5,9 %, при этом статистически значимо не отличаясь от аналогичного показателя у пациентов после ДЛТ с эскалацией дозы излучения (5-летняя СВ составила 85,2 ± 5,6 %; $p = 0,07$).

По данным монофакторного анализа, на показатель СВ в общей когорте пациентов с высоким риском прогрессирования влияет степень злокачественности опухоли: 5-летняя СВ у пациентов с индексом Глисона ≤6 составила 95,6 ± 3,5 %, с индексом Глисона ≥7 — 79,4 ± 8,4 % ($p = 0,01$).

В подгруппе пациентов с умеренно и низкодифференцированным РПЖ (индекс Глисона ≥7) СЛТ была ассоциирована со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с ДЛТ: 5-летняя СВ составила соответственно 84,6 ± 9,8 и 71,0 ± 11,2 % ($p = 0,03$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. 382 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, 2014. 382 p. (In Russ.)].
- Суконко О.Г., Ролевич А.И., Поляков С.Л. и др. Результаты радикальной простатэктомии при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы. Онкологический журнал 2007;(1):98–108. [Sukonko O.G., Rolevich A.I., Polyakov S.L. et al. Results of radical prostatectomy at localized and regional prostate cancer. Oncologicheskii jurnal = Journal of Oncology 2007;(1):98–108. (In Russ.)].
- Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. J Urol 2003;169(1):157–63. DOI: 10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0. PMID: 12478126.
- Freedland S.J., Terris M.K., Csathly G.S. et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. J Urol 2004;171(6):2215–20. PMID: 15126788.
- Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(5):1405–18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091. PMID: 19616743.
- Storey M.R., Pollack A., Zagars G. et al. Complications from dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(3):635–42. PMID: 11020558.
- Chang A.J., Autio K.A., Roach M. 3rd, Scher H.I. High-risk prostate cancer-classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2014;11(6):308–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.68. PMID: 24840073.
- Froehner M., Wirth M.P. Locally advanced prostate cancer: optimal therapy in older patients. Drugs Aging 2013;(12):959–67. DOI: 10.1007/s40266-013-0123-7. PMID: 24097331.
- Hanks G.E., Hanlon A.L., Pinover W.H. et al. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46(4):823–32. PMID: 10705002.
- Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(5):686–718. PMID: 24812137.
- Демешко П.Д., Красный С.А. Биохимический рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Минск: Принтхаус, 2015. 160 с. [Demeshko P.D., Krasny S.A. Biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Minsk: Printshaus, 2015. 160 p. (In Russ.)].
- Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
- Sveistrup J., af Rosenschöld P.M., Deasy J.O. et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. Radiat Oncol 2014;9(1):44. DOI: 10.1186/1748-717X-9-44. PMID: 24495815.
- Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in radiotherapy. London: CRC Press, 1987. 298 p.
- Steel G.G. Basic clinical radiobiology. London: Arnold, 2003. 280 p.
- Tree A.C., Alexander E.J., Van As N.J. et al. Biological dose escalation and hypofractionation: what is there to be gained and how will it best be done? Clin Oncol 2013;25(8):483–98. DOI: 10.1016/j.clon.2013.05.003. PMID: 23810749.
- Spratt J.S., Meyer J.S., Spratt J.A. Rates of growth of human neoplasms: part II. J Surg Oncol 1996;61(1):68–83. PMID: 8544465.
- Nahum A.E. The radiobiology of hypofractionation. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2015;27(5):260–9. DOI: 10.1016/j.clon.2015.02.001. PMID: 25797579.
- Marzi S., Saracino B., Petrongari M.G. et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. J Exp Clin Cancer Res 2009;28:117. DOI: 10.1186/1756-9966-28-117. PMID: 19689825.
- Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(4):1013–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.014. PMID: 15519768.
- Deore S.M., Shrivastava S.K., Supe S.J. et al. Alpha/beta value and importance of dose per fraction for the late rectal and recto-sigmoid complications. Strahlenther Onkol 1993;169(9):521–6. PMID: 8211671.
- Pellizzon A.C., Fogaroli R.C., Silva M.L. et al. High-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate or high risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term urinary toxicity and biochemical control. Int J Clin Exp Med 2011;4(1):43–52. PMID: 21394285.

Вклад авторов

П.Д. Демешко: разработка дизайна исследования, анализ результатов;
С.А. Красный: научное редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.А. Степанович: получение данных для анализа;
С.Л. Поляков: статистический анализ полученных данных.

Authors' contributions

P.D. Demeshko: development of research design, analysis of results;
S.A. Krasny: scientific editing of manuscript text, reviewing of publications of the article's theme;
E.A. Stepanovich: obtaining data for analysis;
S.L. Polyakov: statistical analysis of the data.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.Д. Демешко/P.D. Demeshko: <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>
Е.А. Степанович/E.A. Stepanovich: <https://orcid.org/0000-0002-9402-5801>
С.Л. Поляков/S.L. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-1591-6313>

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: 19.01.2019. **Принята к публикации:** 28.02.2019.

Article received: 19.01.2019. **Accepted for publication:** 28.02.2019.

Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Ньюшко², А.Д. Каприн¹

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

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: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев РПЖ. Основным методом лечения больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ — гормональная терапия. Путем андрогенной депривации удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Распространенный КРРПЖ — не только прогностически неблагоприятное заболевание, но также оно существенно ухудшает качество жизни больных. Когорта больных КРРПЖ является крайне гетерогенной и включает пациентов как с наличием благоприятных факторов прогноза, так и с fulminantным течением заболевания. К неблагоприятным факторам прогноза у больных метастатическим КРРПЖ относят короткий период ответа на инициальную гормональную терапию (<12 мес), наличие болевого синдрома, а также наличие висцеральных метастазов. Химиотерапия таксанами остается одним из стандартных методов лечения у больных метастатическим КРРПЖ с наличием неблагоприятных прогностических факторов.

В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности различных доз и режимов химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ, а также разбор клинических случаев использования данного препарата в реальной клинической практике.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, доцетаксел, исследование PROSELICA, исследование FIRSTANA, клинический случай

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике. Онкоурология 2019;15(1):84–91.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-84-91

Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Prostate cancer (PC) is one of the most pressing problems of modern oncology due to high worldwide morbidity for this pathology. Annually, more than 1,100,000 new cases of PC are diagnosed worldwide. The main treatment method for patients with locally advanced and/or metastatic PC is hormone therapy. Androgen deprivation allows to achieve disease stabilization in more than 90 % of patients, but mean time to progression after hormone therapy in patients with metastatic PC is about 2 years. Patients with cancer progression and preserved castration level of testosterone transition to the stage of so-called castration-resistant prostate cancer (CRPC). Advanced CRPC not only has poor prognosis, it also significantly decreases quality of life of the patients. CRPC patient cohort is extremely heterogeneous and included patients both with factors of favorable prognosis and fulminant course of the disease. Unfavorable prognostic factors for patients with metastatic CRPC are short response time for initial hormone therapy (<12 months), presence of pain syndrome as well as presence of visceral metastases. Taxane chemotherapy remains one of the standard treatment methods in patients with metastatic CRPC and unfavorable prognostic factors.

The article presents a review of studies dedicated to the effectiveness of various doses and regimens of 2nd line chemotherapy using cabazitaxel in patients with metastatic CRPC as well as analysis of clinical cases of using this drug in real-life clinical practice.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, docetaxel, PROSELICA trial, FIRSTANA trial, clinical case

For citation: Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Kaprin A. D. Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):84–91.

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения, что составляет 14,3 % [1]. В 2017 г. в России зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает 1-е место среди других онкологических заболеваний у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости составляет 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост показателя заболеваемости в России с 2007 по 2017 г. составил 70,61 % [1, 2].

Несмотря на введение в ряде клиник диагностики уровня простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев первично диагностированного клинически локализованного РПЖ, частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Так, в 2017 г. IV стадия РПЖ выявлена у 19,1 % больных. У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе >70 лет – в 14–16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [2]. Таким образом, РПЖ остается одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Гормональная терапия (ГТ) – основной метод лечения у большинства больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)) или хирургическую (двусторонняя орхиэктомия) кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [3]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к ГТ 1-й линии, проявляющая себя увеличением количества и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного ПСА [4], что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин [5, 6]. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной ГТ у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [7]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-рефрактерного РПЖ

(КРРПЖ). Кроме этого, у ряда пациентов (до 20 %) опухоль изначально не чувствительна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ составляет около 6–12 мес [8–11].

Доцетаксел был первым лекарственным препаратом, продемонстрировавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) у больных метастатическим КРРПЖ [8]. Химиотерапия с использованием таксана нового поколения, препарата кабазитаксел, у больных с прогрессированием на фоне проводимого лечения доцетакселом зарегистрирована и внедрена в клиническую практику в 2010 г. [12]. На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило данный препарат для терапии больных метастатическим КРРПЖ, резистентным к проведению терапии доцетакселом. В настоящее время данный препарат также одобрен в России. В исследование TROPIC были включены 755 больных метастатическим КРРПЖ, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии доцетакселом и преднизолоном. В качестве препарата был выбран активный компаратор – митоксантрон. Длительность терапии в обеих группах, согласно протоколу, ограничивалась 10 циклами, что было связано с кардиотоксичным эффектом митоксантрона.

Анализ результатов исследования продемонстрировал достоверное увеличение показателей выживаемости в подгруппе больных, получавших терапию кабазитакселом. ОВ больных в группе кабазитаксела и преднизолона составила 15,1 мес, в группе митоксантрона и преднизолона – 12,7 мес ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 2,8 и 1,4 мес соответственно ($p < 0,0001$), а риск смерти от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем в группе митоксантрона ($p < 0,0001$). Основными побочными эффектами проводимого лечения являлись нейтропения, которая несколько чаще наблюдалась в группе больных, получавших терапию кабазитакселом [12].

С учетом риска развития нейтропении у больных при проведении химиотерапии кабазитакселом Европейская организация по исследованию и лечению рака и Американское общество клинических онкологов разработали рекомендации, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует

оценивать у каждого больного, которому планируется цитотоксическая химиотерапия. Кроме этого, рекомендовано проводить профилактическое назначение колониестимулирующих факторов роста у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропнических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных осложнений выделяют возраст больных >65 лет, наличие эпизодов нейтропнии в анамнезе, предшествующую лучевую терапию, а также статус по шкале ECOG >2 . Таким образом, у больных с наличием ≥ 1 фактора риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными колониестимулирующими факторами [13, 14].

Возможность снижения риска развития нейтропнии на фоне терапии кабазитакселом за счет уменьшения дозы препарата изучалась в рандомизированном исследовании PROSELICA. PROSELICA — многоцентровое, открытое исследование III фазы, проведенное в рамках выполнения пострегистрационных обязательств перед FDA. В исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности кабазитаксела в дозах 25 и 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном у больных метастатическим КРППЖ с прогрессирующим заболеванием на фоне терапии доцетакселом.

Целью исследования было показать, что доза 20 мг/м² является эффективной и ее эффективность составляет «как минимум 50 % от эффективности дозы 25 мг/м², установленной на основании показателя ОБ по сравнению с митоксантроном, по данным исследования TROPIC». Дизайн этого исследования не подразумевал подтверждения значимых различий в показателях выживаемости больных в 2 группах терапии [15].

В исследование были включены 1200 больных метастатическим КРППЖ, которых рандомизировали в 2 группы (1:1): пациенты 1-й группы ($n = 602$) получали терапию кабазитакселом в дозе 25 мг/м², 2-й ($n = 598$) — в дозе 20 мг/м².

Первичная конечная точка исследования PROSELICA — на основании показателя ОБ продемонстрировать сопоставимую эффективность лечения кабазитакселом в комбинации с преднизолоном в дозе 25 или 20 мг/м² у больных метастатическим КРППЖ с прогрессирующим заболеванием после терапии доцетакселом. Вторичные конечные точки исследования включали оценку безопасности, выживаемости без прогрессирования, времени до роста уровня ПСА, времени до прогрессирования по болевому синдрому, объективного ответа опухоли, ответа со стороны уровня ПСА, уменьшения выраженности болевых ощущений и качества жизни. Для обеспечения сопоставимости данных по безопасности с данными исследования TROPIC число курсов терапии в исследовании PROSELICA было ограничено 10. Использование

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) допускалось в терапевтических или профилактических целях на усмотрение исследователя. В рамках 1 цикла пациенты не получали Г-КСФ в профилактических целях, что обеспечивало возможность оценки частоты развития гематологической токсичности. Применение Г-КСФ разрешалось после регистрации нейтропнии. Пациенты в обеих группах были сопоставимы между собой по основным характеристикам. Медиана числа курсов терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² составила 6, в дозе 25 мг/м² — 7.

Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю ОБ (13,4 мес (12,19–14,88 мес) в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и 14,5 мес (13,47–15,28 мес) в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м²; отношение рисков (ОР) 1,024 (20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м²)).

Ранее терапию абиратероном или энзалутамидом по поводу метастатического КРППЖ получали 25 % пациентов, включенных в исследование PROSELICA. У данной группы пациентов по результатам подгруппового анализа наблюдалась тенденция к увеличению показателя ОБ при терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² по сравнению с дозой 20 мг/м² (ОР (20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м²) 1,17; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,49). Кроме этого, тренд в пользу большей эффективности дозы 25 мг/м² по данным дополнительных анализов ОБ также был отмечен для пациентов с высоким базовым уровнем лактатдегидрогеназы (>500 МЕ/л; ОР 1,256; 95 % ДИ 0,991–1,591) и пациентов с вновь выявленными костными метастазами на момент первичного прогрессирования (ОР 1,233; 95 % ДИ 0,965–1,574). Для подтверждения данных необходимо проведение контролируемого рандомизированного исследования.

Статистически значимых различий между группами кабазитаксела в дозах 20 и 25 мг/м² также не обнаружено для выживаемости без прогрессирования (2,9 и 3,5 мес соответственно; ОР 1,099; 95 % ДИ 0,974–1,240), объективного ответа опухоли (18,5 и 23,4 % соответственно; $p = 0,1924$), доли пациентов, у которых отмечено снижение болевого синдрома (34,7 и 37,3 % соответственно; $p = 0,4785$), времени до прогрессирования по критериям RECIST (9,0 и 9,3 мес соответственно; ОР 1,096; 95 % ДИ 0,902–1,331), времени до усиления болевого синдрома (6,2 и 6,4 мес соответственно; ОР 1,046; 95 % ДИ 0,874–1,251) и общего качества жизни на основании результатов функциональной оценки терапии рака для пациентов с РПЖ (по данным вопросника FACT-P). Несмотря на тот факт, что в исследовании не было отмечено статистически достоверного различия между группами, численные данные свидетельствовали в пользу дозы 25 мг/м².

Кроме этого, в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² наблюдались достоверно более выраженный ответ со стороны уровня ПСА по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (42,9 % против 29,5 %; $p < 0,0001$), а также большая продолжительность времени до ПСА-прогрессирования (6,8 мес против 5,7 мес; ОР 1,195; 95 % ДИ 1,025–1,393).

Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были зарегистрированы у 39,7 % больных в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и у 54,5 % пациентов в группе 25 мг/м². У 21,3 % пациентов в группе 20 мг/м² и у 48,6 % больных в группе 25 мг/м² была выявлена нейтропения IV степени. Сепсис развился у 2,2 и 6,1 % пациентов соответственно [15]. Таким образом, в исследовании PROSELICA показано, что применение кабазитаксела в дозе 20 мг/м² ассоциировано с более низкой частотой развития нежелательных явлений III и IV степеней тяжести.

В другом исследовании III фазы FIRSTANA изучалась эффективность кабазитаксела в дозе 25 или 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном по сравнению с доцетакселом в дозе 75 мг/м² с преднизолоном у ранее не получавших терапию больных метастатическим КРРПЖ. Первичной конечной точкой исследования FIRSTANA было продемонстрировать превосходство кабазитаксела в дозе 25 мг/м² (группа А) или 20 мг/м² (группа В) в сочетании с преднизолоном над доцетакселом в сочетании с преднизолоном (группа С) по показателю ОВ. Вторичные конечные точки данного исследования включали безопасность, эффективность (безрецидивную выживаемость), время до прогрессии опухоли, ответ опухоли, ответ по показателю концентрации ПСА, ответ по выраженности подавления боли, время до возникновения костных осложнений и качество жизни больных. Исследование не продемонстрировало преимуществ назначения кабазитаксела у больных метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Тем не менее исследование FIRSTANA позволило подтвердить результаты протокола PROSELICA относительно профиля безопасности кабазитаксела в дозе 20 мг/м². У пациентов, получавших меньшую дозу, реже наблюдались нежелательные явления III–IV степеней тяжести, возникшие во время лечения (41,2 % против 60,1 %), фебрильная нейтропения (2,4 % против 12,0 %) и нейтропенические инфекционные осложнения (1,4 % против 5,9 %). Сопутствующее введение Г-КСФ чаще назначалось в группе терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² (52,4 %) по сравнению с группой доцетаксела (34,6 %) и кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (21,4 %) [16].

Таким образом, химиотерапия при лечении больных метастатическим КРРПЖ остается востребованной опцией, чья эффективность и безопасность подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ниже мы представляем несколько клинических случаев терапии препаратом кабазитаксел в реальной клинической практике.

Клинический случай 1

Больной К., 61 года, пенсионер. Из анамнеза известно, что в сентябре 2004 г. при обследовании по месту жительства отмечено повышение уровня ПСА до 57 нг/мл. В октябре 2004 г. выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). Для дальнейшего обследования и лечения больной обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена.

По результатам комплексного радиологического обследования, включившего ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию органов малого таза, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию (ОСГ), установлена клиническая стадия заболевания: РПЖ cT3bN0M0. Больному предложены варианты лечения: радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия. Больной отдал предпочтение лучевому методу терапии.

В октябре 2004 г. была назначена ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ). С декабря 2004 г. по январь 2005 г. пациенту выполнена дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 74 Гр, ГТ в режиме МАБ продолжена. Надир ПСА в марте 2015 г. составил 1,2 нг/мл. ГТ в режиме МАБ продолжена до ноября 2007 г. После этого больной находился под динамическим наблюдением.

При обследовании в январе 2009 г. отмечено прогрессирование заболевания — метастатическое поражение костей, рост уровня ПСА с 1,2 до 15,0 нг/мл. По данным ОСГ определялись 4 очага в костях (ребра, подвздошная кость справа, правая плечевая кость, позвоночник). В январе 2009 г. больному возобновлена ГТ в режиме МАБ, отмечен объективный ответ — стабилизация заболевания по данным ОСГ, уровень ПСА снизился до 4,5 нг/мл.

В ноябре 2011 г. зарегистрирован рост уровня ПСА до 125 нг/мл, установлена кастрационная рефрактерность заболевания, антиандрогены отменены в марте 2012 г., при этом уровень ПСА составлял 210,7 нг/мл.

С 05.04.2012 начата химиотерапия препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день + преднизолон в дозе 10 мг/сут в сочетании с терапией бисфосфонатами. У больного отмечен частичный ответ по уровню ПСА на фоне проводимой терапии: уровень ПСА от 13.04.2013 составил 337,0 нг/мл, от 17.05.2012 — 157,8 нг/мл, от 05.07.2012 — 138,3 нг/мл, от 16.08.2012 — 112,1 нг/мл. По данным ОСГ зарегистрированы стабилизация заболевания, отсутствие новых очагов. После 8-го курса химиотерапии доцетакселом у пациента отмечено прогрессирование по уровню ПСА (04.10.2012

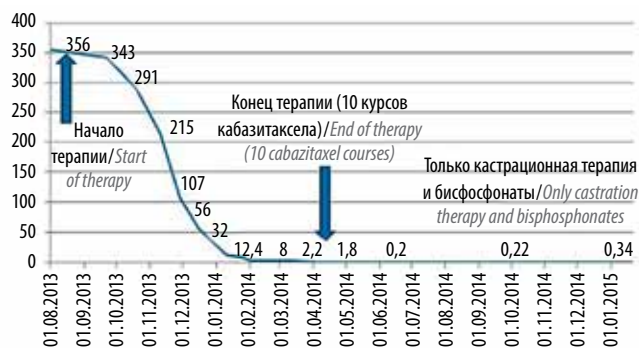


Рис. 1. Динамика уровня простатического специфического антигена у больного К. на фоне терапии кабазитакселом

Fig. 1. Prostate-specific antigen level dynamics in patient K. during cabazitaxel therapy

зарегистрирован рост уровня ПСА до 268,9 нг/мл). Терапия доцетакселом отменена в октябре 2012 г.

С ноября 2012 г. по март 2013 г. больной получил 5 курсов терапии препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут в рамках международного протокола клинического исследования. На фоне терапии абиратероном уровень ПСА снизился до 153,2 нг/мл. При обследовании в феврале и марте у пациента отмечен рост уровня ПСА в 3 последовательных измерениях до 356 нг/мл, появились новые очаги в костях. Терапия абиратероном отменена по причине зарегистрированного прогрессирования заболевания. Больной продолжал получать терапию аналогами ЛГРГ и бисфосфонатами на протяжении всего периода терапии.

С учетом прогрессирования заболевания на фоне терапии абиратероном 16 августа 2013 г. пациенту назначена химиотерапия препаратом кабазитаксел в дозе 25 мг/м² 1 раз в 21 день + преднизолон в дозе 10 мг/сут в рамках протокола международного клинического исследования, продолжена кастрационная терапия аналогами ЛГРГ и бисфосфонатами. На фоне терапии отмечались нежелательные явления нейтропении и нейронии I–II степеней выраженности согласно классификации СТС-АЕ, в связи с чем проводилась соответствующая корригирующая терапия. У больного 05 января 2014 г. зарегистрирована фебрильная нейтропения: лихорадка до 38,5 °С, снижение абсолютного содержания нейтрофилов до $0,4 \times 10^9/\text{л}$, по поводу чего пациент был госпитализирован в стационар, проводилась корригирующая терапия (инфузионная, антибактериальная, Г-КСФ). Терапия кабазитакселом была приостановлена, 24 января 2014 г. после купирования явлений нейтропении и нормализации состояния больного она была возобновлена. Доза кабазитаксела снижена до 20 мг/м² 1 раз в 21 день, назначено профилактическое введение Г-КСФ. Всего согласно регламенту международного протокола клинического исследования проведено 10 курсов терапии кабазитакселом. На фоне

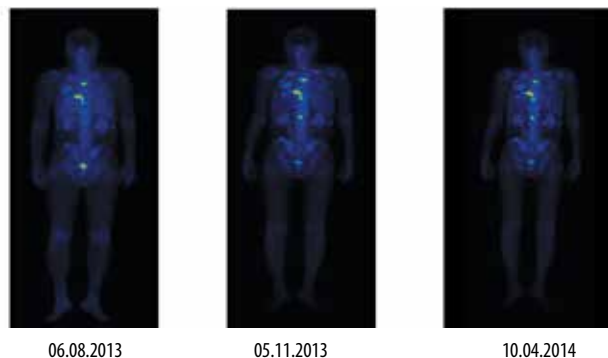


Рис. 2. Остеосцинтиграфия больного К. до начала терапии кабазитакселом и на фоне проводимого лечения данным препаратом

Fig. 2. Bone scintigraphy of patient K. prior to cabazitaxel therapy and during cabazitaxel therapy

чего у пациента уровень ПСА снизился до 0,2 нг/мл. Лечение было прекращено 08.04.2014.

Через 10 мес после отмены терапии, в январе 2015 г., уровень ПСА составил 0,34 нг/мл. Больной продолжал получать кастрационную ГТ аналогами и бисфосфонатами. На фоне проводимой терапии сохранялись явления нейронии G2, по поводу чего больной получал корригирующую терапию (нейромедин, поливитамины). На рис. 1 представлена динамика уровня ПСА на фоне проводимой терапии препаратом кабазитаксел в рамках протокола клинического исследования.

На рис. 2 представлены результаты ОСГ до проводимой терапии препаратом кабазитаксел и на ее фоне. У больного отмечалась стабилизация заболевания.

В феврале 2015 г. супруга сообщила о внезапной смерти пациента на фоне общего удовлетворительного состояния. Причина смерти согласно заключению патолого-анатомической экспертизы — обширный инфаркт миокарда. По данным секционного исследования у больного висцеральных метастазов РПЖ не обнаружено.

Клинический случай 2

Больной Р., 73 лет, пенсионер. Из анамнеза известно, что при обследовании по месту жительства в июне 2013 г. отмечено повышение уровня ПСА до 523 нг/мл. Пациенту 24.06.2013 выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирована ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 10 (5 + 5). По данным ОСГ у больного выявлены множественные метастазы в костях. Установлен клинический диагноз: РПЖ IV стадии cT3bN1M1 (метастазы в костях, лимфатических узлах).

В июне 2013 г. больному назначены ГТ в режиме МАБ, терапия бисфосфонатами. ГТ в режиме МАБ проводили до октября 2013 г., уровень ПСА снизился до 57 нг/мл. В октябре 2013 г. на фоне МАБ отмечен рост уровня ПСА до 224 нг/мл. Больной для дальнейшего обследования и лечения обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. Установлен диагноз КРРПЖ (уровень

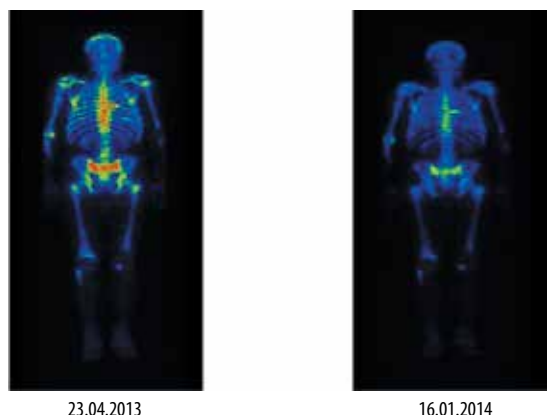


Рис. 3. Остеосцинтиграфия больного Р. до начала терапии кабазитакселом и на фоне проводимого лечения данным препаратом

Fig. 3. Bone scintigraphy of patient R. prior to cabazitaxel therapy and during cabazitaxel therapy

тестостерона 24 нг/дл). В октябре 2013 г. отменены антиандрогены.

В январе 2014 г. по поводу КРПЖ назначена химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно каждый 21 день в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут ежедневно. С января по апрель больному было проведено 4 курса химиотерапии доцетакселом в стандартной дозе. Уровень ПСА снизился с 213 до 92 нг/мл в марте 2014 г. С марта по апрель 2014 г. у пациента отмечены рост уровня ПСА в 3 последовательных измерениях до 224 нг/мл, появление болевого синдрома. Терапия доцетакселом прекращена в апреле 2014 г. по причине прогрессирования заболевания.

В апреле 2014 г. пациенту была начата терапия препаратом кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. На фоне терапии у больного отмечены положительная динамика по уровню ПСА, снижение выраженности болевого синдрома, стабилизация костных очагов. На фоне терапии наблюдались выраженная гематологическая токсичность

(снижение уровней тромбоцитов до 76×10 тыс./л, нейтрофилов $<1 \times 10$ тыс./л), диарея до 6 раз в сутки. Больной получал корригирующую терапию с эффектом. Тем не менее после 5-го курса терапии кабазитакселом у пациента возникли выраженные явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения III степени). В связи с этим проводилась терапия, направленная на коррекцию гематологической токсичности и устранение симптомов энтерита (нейпоген, трансфузия тромбоконцентрата, имодиум), интервалы между курсами были увеличены до 4 нед. В августе 2014 г. по причине сохраняющейся тромбоцитопении и нейтропии терапия препаратом кабазитаксел была прекращена. Всего с апреля по август 2014 г. больному было проведено 5 курсов терапии кабазитакселом. Уровень ПСА после отмены кабазитаксела составил 60,8 нг/мл, наблюдалась стабильная картина по костным очагам (рис. 3).

В октябре 2014 г. больному назначена терапия препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Проведено 3 курса терапии абиратероном. Уровень ПСА в январе 2015 г. составил 2,2 нг/мл. С июня 2015 г. на фоне проводимой терапии абиратероном отмечены рост уровня ПСА до 45,6 нг/мл, появление болевого синдрома в костях. Терапия абиратероном отменена в июле 2015 г.

С учетом прогрессирования заболевания, наличия болевого синдрома, относительно удовлетворительного соматического статуса пациента и нормализации показателей крови возобновлена терапия препаратом кабазитаксел на фоне проведения профилактического введения Г-КСФ в августе 2015 г. при уровне ПСА 122 нг/мл. Пациенту было проведено 4 курса терапии кабазитакселом. До декабря 2015 г. отмечалась стабилизация заболевания, болевой синдром редуцировал, уровень ПСА снизился до 56 нг/мл. В январе 2016 г. наблюдались прогрессирование заболевания, рост уровня ПСА до 87,5 нг/мл. Терапия кабазитакселом отменена.



Рис. 4. Динамика уровня простатического специфического антигена у больного Р. на фоне проводимого лекарственного лечения

Fig. 4. Dynamics of prostate-specific antigen level in patient R. during drug treatment

С учетом неудовлетворительного состояния пациента (статус по шкале ECOG 3), выраженной слабости было рекомендовано проведение симптоматической терапии. Динамика уровня ПСА на фоне терапии отражена на рис. 4.

В марте 2016 г. больной умер от прогрессирования заболевания.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность химиотерапии 2-й линии

с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ. В реальной клинической практике кабазитаксел является эффективным методом терапии, а возникающие побочные эффекты лечения успешно корректируются при своевременном их выявлении. Даже в случае временной отмены терапии при возникновении явлений токсичности возврат к данной опции лекарственного лечения также возможен у ряда пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. PMID: 21296855.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприн, 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: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N. et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175(1):27–34. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0. PMID: 16406864.
4. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgenresponsive genes and mechanisms of therapy resistance. Am J Pathol 2004;164(1):217–27. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63112-4. PMID: 14695335.
5. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68(11):4447–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249. PMID: 18519708.
6. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11(13):4653–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525. PMID: 16000557.
7. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol 2005;23(32):8253–61. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4777. PMID: 16278481.
8. 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.
9. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. Ann Intern Med 1993;118(10):804–18. PMID: 7682387.
10. EAU Guidelines 2016 edn. Pp. 132–133.
11. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология 2011;(2):78–83. [Matveev V.B., Babaev E.R. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
13. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47(1):8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. PMID: 21095116.
14. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24(19):3187–205. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4451. PMID: 16682719.
15. de Bono J., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
16. www.clinicalTrials.gov. NCT01308567.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
К.М. Нюшко: написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;
K.M. Nyushko: article writing;
A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
К.М. Нюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Отдаленные результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии с аквакомплексом глицеросолювата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин¹, В.О. Магер¹, А.С. Орлов¹, К.А. Ильин¹, С.Е. Завацкий¹, Д.А. Коваленко¹,
В.П. Щеглова¹, С.А. Берзин², А.В. Зырянов²

¹ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты: Александр Викторович Замятин zamyatin.av@gmail.com

Цель исследования — оценить результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ) с оригинальным пенетрантом — аквакомплексом глицеросолювата титана (АГТ) — по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 110 больных немышечно-инвазивным РМП. Основную группу ($n = 55$) составили больные высокого риска, получившие 6-недельный курс адъювантной ВПХТ с АГТ, контрольную группу ($n = 55$) — пациенты промежуточного и высокого риска, получившие 6-недельный курс ВПХТ по стандартной методике инстилляций — с разведением химиопрепаратов физиологическим 0,9 % раствором NaCl. Сравнение эффективности различных методик адъювантной ВПХТ проводили по показателям безрецидивной выживаемости, частоте прогрессирования и побочных эффектов. Достоверность различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Медиана времени наблюдения в основной группе составила 58 мес, в контрольной — 50 мес ($p > 0,05$). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (1,8 %) больного в основной группе и у 3 (5,4 %) пациентов в контрольной ($p > 0,05$). Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе не достигнута, в контрольной группе она составила 52 мес. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных был на 17 % выше, чем в контрольной (64,9 % против 47,9 %; $p = 0,068$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес наблюдения отмечается отчетливый тренд к его повышению в основной группе больных ($p = 0,079$). Побочные эффекты, зафиксированные при использовании различных методик инстилляций, относились к I–II степени токсичности.

Заключение. Использование в качестве адъювантной ВПХТ композиций химиопрепаратов с АГТ позволило улучшить результаты лечения немышечно-инвазивного РМП у больных группы высокого риска по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов.

Ключевые слова: адъювантная внутрипузырная химиотерапия, пенетрант, аквакомплекс глицеросолювата титана, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, БЦЖ-терапия

Для цитирования: Замятин А.В., Магер В.О., Орлов А.С. и др. Отдаленные результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии с аквакомплексом глицеросолювата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. Онкоурология 2019;15(1):92–100.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-92-100

Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer

A.V. Zamyatin¹, V.O. Mager¹, A.S. Orlov¹, K.A. Ilyin¹, S.E. Zavatskiy¹, D.A. Kovalenko¹,
V.P. Shcheglova¹, S.A. Berzin², A.V. Zyryanov²

¹Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Sobleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia

The study objective is to evaluate the results of adjuvant intravesical chemotherapy (IVCT) using an original penetrant titanium glycerosolvate aquacomplex (TGA) compared to the standard technique of chemotherapy drug instillation in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer.

Materials and methods. The prospective study included 110 patients with non-muscle invasive bladder cancer. The treatment group ($n = 55$) included patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer who received a 6 week course of adjuvant IVCT with TGA; the control group ($n = 55$) included patients with high and intermediate risk non-muscle-invasive cancer who received a 6 week course of IVCT using

the standard instillation technique: with chemotherapy drugs diluted in 0.9 % NaCl saline. Comparison of the effectiveness of the two techniques of adjuvant IVCT was performed using recurrence-free survival, progression and side effect rates. Significance was stated at $p < 0.05$.

Results. Median follow-up duration in the treatment group was 58 months, in the control group — 50 months ($p > 0.05$). Disease progression was observed in 1 (1.8 %) patient in the treatment group and in 3 (5.4 %) patients in the control group ($p > 0.05$). Median recurrence-free survival in the treatment group wasn't reached, in the control group it was 52 months. Five-year recurrence free survival in the treatment group was 17 % higher than in the control group (64.9 % vs 47.9 %; $p = 0.068$). Despite the absence of significant differences between recurrence-free survival in the compared groups, a tendency toward its increase is observed in the treatment group after 12 months ($p = 0.079$). Side effects observed for the two instillation methods were toxicity grade I–II.

Conclusion. Use of compositions of chemotherapy drugs with TGA as adjuvant IVCT allowed to improve the results of treatment of high risk non-muscle-invasive bladder cancer compared to the standard technique of instillation of chemotherapy drugs.

Key words: adjuvant intravesical chemotherapy, penetrant, titanium glycerosolvate aquacomplex, high risk non-muscle-invasive bladder cancer, BCG therapy

For citation: Zamyatin A.V., Mager V.O., Orlov A.S. et al. Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):92–100.

Введение

Совершенствование методов лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии и урологии.

С учетом особенностей естественного течения немышечно-инвазивного РМП (высокая частота рецидивирования, склонность к прогрессированию) всем больным после хирургического лечения необходимо проведение адъювантной терапии. Выбор метода и режима адъювантной терапии наиболее целесообразно осуществлять с учетом риска развития рецидива и прогрессирования заболевания [1]. В табл. 1 представлены рекомендации Европейской ассоциации урологов по выбору метода и режима адъювантной терапии больных немышечно-инвазивным РМП в зависимости от группы риска [2].

Как видно из табл. 1, для адъювантного лечения больных группы низкого риска достаточно однократной послеоперационной внутрипузырной инстилляции химиопрепарата. Больным группы промежуточного риска после хирургического лечения дополнительно показано проведение 6-недельного курса внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ) или иммунотерапии с поддерживающим лечением до 1 года. При наличии высокого риска рекомендуется адъювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ (бациллой Кальметта–Герена) в режиме 6-недельного индукционного курса с поддерживающим лечением до 3 лет или радикальная цистэктомия.

Несмотря на проведение адъювантной ВПХТ или внутрипузырной иммунотерапии, частота рецидивов заболевания у больных группы промежуточного и высокого риска остается значительной и составляет 42–84 %, что указывает на необходимость поиска и разработки новых способов или методик лечения этой категории больных [3–5].

Известно, что ВПХТ значительно снижает частоту развития рецидивов у больных группы промежуточного и высокого риска, но не влияет на прогрессирование немышечно-инвазивного РМП, а также имеет недостаточную длительность лечебного эффекта [6, 7]. Ее успех во многом зависит от способности химиопрепарата проникать к мишеням воздействия через уротелиальный барьер в эффективной концентрации [8–10].

Рекомендуемая в настоящее время стандартная методика приготовления инстилляционного раствора для проведения ВПХТ заключается в разведении химиопрепаратов в стерильной воде или в физиологическом 0,9 % растворе NaCl, что не способствует их транспортировке через уротелий и, следовательно, эффективной концентрации в стенке мочевого пузыря [11, 12].

Поэтому несомненный интерес представляют исследования, направленные на повышение эффективности ВПХТ за счет усиления проницаемости стенки мочевого пузыря и создания более длительного контакта химиопрепаратов с опухолевыми очагами: ВПХТ с локальной гипертермией, внутрипузырный электрофорез химиопрепаратов, комбинация химиопрепаратов с мукоадгезивными веществами или проводниками лекарственных веществ [13–19]. Многообещающим направлением селективной доставки химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря при внутрипузырном введении является применение наночастиц [20–23].

В проведенных нами ранее исследованиях была изучена возможность усиления диффузии химиопрепаратов в стенку органа с помощью оригинального пенетранта — аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ). Последний представляет собой гелевый препарат, способный проникать в ткани через кожу и слизистые оболочки и доставлять лекарственные

Таблица 1. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по адъювантной терапии больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от группы риска

Table 1. Guidelines of the European Association of Urology on adjuvant therapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer depending on the risk group

Группа риска Risk group	Определение Definition	Рекомендации по лечению Treatment guidelines
Низкий Low	Первичная опухоль Одиночная опухоль TaG ₁ <3 см Primary tumor Solitary tumor TaG ₁ <3 cm	Однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата One-time immediate instillation of a chemotherapy drug
Промежуточный Intermediate	Мультифокальные опухоли TaG ₁₋₂ (Low grade) Multifocal tumors TaG ₁₋₂ (Low grade)	Однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата + Курс ВПХТ: 6-недельный + поддерживающая терапия до 1 года или Курс внутрипузырной БЦЖ-терапии: индукционный 6-недельный + поддерживающая терапия до 1 года One-time immediate instillation of a chemotherapy drug + IVCT course: 6 weeks + maintenance therapy up to 1 year or Intravesical BCG therapy course: 6-week induction + maintenance therapy up to 1 year
Высокий High	T1G ₁₋₃ или TaG ₃ или G ₂ (High grade) карцинома <i>in situ</i> или TaG ₁₋₂ , мультифокальные и рецидивные опухоли, >3 см T1G ₁₋₃ or TaG ₃ or G ₂ (High grade) carcinoma <i>in situ</i> or TaG ₁₋₂ , multifocal and recurrent tumors, >3 cm	Курс внутрипузырной БЦЖ-терапии: индукционный 6-недельный + поддерживающая терапия до 3 лет или Радикальная цистэктомия Intravesical BCG therapy course: 6-week induction + maintenance therapy up to 3 years or Radical cystectomy

Примечание. ВПХТ — внутрипузырная химиотерапия; БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена.

Note. IVCT — intravesical chemotherapy; BCG — Bacillus Calmette—Guerin.

вещества к патологическому очагу. Его уникальным свойством является возможность образования лекарственных композиций с другими препаратами, что усиливает их пенетрантность в ткани при местном применении без потери эффективности. АГТ рекомендован к применению Минздравом России в качестве лекарственного средства (Р 001 667/01—2002) [24, 25].

Результаты пилотного клинического исследования показали, что применение композиций химиопрепаратов с АГТ в качестве адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы промежуточного риска повысило показатели 2-лет-

ней безрецидивной выживаемости на 25,7 % ($p < 0,05$) по сравнению со стандартной методикой ВПХТ и на 39,9 % ($p < 0,05$) по сравнению с только оперативным лечением. Частота побочных эффектов адъювантной ВПХТ с АГТ оказалась ниже, чем при использовании композиций химиопрепаратов с физиологическим раствором (17 % против 23 %; $p > 0,05$) [26, 27].

Цель исследования — оценить результаты адъювантной ВПХТ с оригинальным пенетрантом АГТ по сравнению со стандартной методикой адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска.

Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное контролируемое одноцентровое клиническое исследование были включены 110 пациентов (83 мужчины и 27 женщин) с немышечно-инвазивным РМП. Всем больным перед проведением курса адъювантной ВПХТ выполняли трансуретральную ($n = 95$) или открытую ($n = 15$) резекцию мочевого пузыря по общепринятой методике с удалением всех видимых новообразований.

Критериями включения больных в исследование были уротелиальные (pT1 или pTaG₃ или мультифокальные TaG₁₋₂) опухоли или наличие сопутствующей карциномы *in situ*. Общий статус больных по шкале ECOG 0–1.

Критериями исключения являлись наличие у больных в анамнезе опухолей верхних мочевых путей, степень инвазии опухоли $\geq T2$, применение ВПХТ или БЦЖ-терапии в предшествующие 3 мес до начала исследования.

Основную группу ($n = 55$) составили больные, получившие ВПХТ с АГТ, контрольную группу ($n = 55$) – пациенты, получившие адъювантную ВПХТ по стандартной методике инстилляций химиопрепаратов – с физиологическим 0,9 % раствором NaCl.

Курс инстилляций начинали через 7–18 дней после оперативного лечения и проводили в следующем режиме: 1 раз в неделю в течение 6 нед. Разовая доза химиопрепарата на 1 инстилляцию: 50 мг доксорубина или 40 мг митомицина. У больных основной группы разведение химиопрепарата осуществляли в водном 40 % растворе АГТ в объеме 50 мл. В контрольной группе стандартная методика ВПХТ заключалась в проведении инстилляций химиопрепаратов после их разведения в объеме 50 мл физиологического раствора (0,9 % NaCl). Экспозиция химиопрепарата в мочевом пузыре составляла 1 ч.

Первое обследование выполняли через 3 мес после операции или не позднее 2 мес после окончания курса адъювантной ВПХТ. В последующем контрольное обследование пациентов проводили 1 раз в 3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем – 1 раз в 6 мес в течение 3 лет, далее – ежегодно. Обследование включало физикальный осмотр, цистоскопию с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, забрюшинных и регионарных лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки, контроль общих анализов крови и мочи, трансуретральную резекцию мочевого пузыря при подозрении на рецидив или прогрессирование заболевания.

В случае выявления рецидива заболевания устанавливали степень инвазии (гТ) и дифференцировки опухоли (G). Появление мышечной инвазии опухоли ($\geq T2a$), регионарных (N⁺) или отдаленных (M⁺)

метастазов расценивали как прогрессирование заболевания.

Сравнение эффективности различных методик адъювантной ВПХТ проводили по показателям безрецидивной выживаемости больных и частоте прогрессирования заболевания. Сроки до развития рецидива или прогрессирования заболевания определяли от даты выполнения трансуретральной резекции мочевого пузыря. Сравнение частоты и степени развития побочных эффектов ВПХТ проводили только в процессе курсового лечения в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [28].

Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом Уральской государственной медицинской академии. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Microsoft Word, Excel и SPSS 17.0. Для нахождения различий между качественными переменными использовали двусторонний точный критерий Фишера и χ^2 -критерий, между непрерывными переменными – тест Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, сравнение полученных кривых выживаемости осуществляли с помощью *log-rank*-теста. Достоверность различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Медиана времени наблюдения за больными в основной группе составила 58 мес, в контрольной – 50 мес ($p = 0,624$). Медиана возраста больных основной и контрольной групп была сопоставима – 58 и 62 года соответственно ($p = 0,108$). Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах составило 5,6:1 и 1,8:1 соответственно ($p = 0,015$).

В табл. 2 приведены клинико-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп, являющиеся традиционными предикторами рецидива и прогрессирования заболевания [1].

В основной группе было больше больных с инвазивными pT1 (99 % против 59 %; $p = 0,001$), мультифокальными (72 % против 49 %; $p = 0,02$) и рецидивными (40 % против 16 %; $p = 0,006$) опухолями. Кроме того, больные основной группы чаще имели умеренную или низкую степень дифференцировки опухоли (47 % против 40 % и 9 % против 5 % соответственно; $p > 0,05$). Сопутствующая карцинома *in situ* с одинаковой частотой установлена в обеих группах больных (7 %). У пациентов контрольной группы значительно чаще наблюдались опухоли размером ≥ 3 см по сравнению с больными основной группы (66 % против 25 %; $p = 0,001$).

Следует отметить, что в основную группу были включены больные только высокого риска (100 %),

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Clinical and morphological characteristics of the patients in the treatment and control groups

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Control group (n = 55), n (%)	p
Количество опухолей: Number of tumors:			
одиночная solitary	15 (27)	28 (51)	0,020
2–7	37 (67)	26 (48)	
≥8	3 (5)	1 (1)	
Размер опухоли, см Tumor size, cm			
<3	41 (75)	19 (34)	0,001
≥3	14 (25)	36 (66)	
Частота рецидива: Recurrence rate:			
первичная опухоль primary tumor	33 (60)	46 (84)	0,006
≤1 рецидива в год ≤1 in a year	18 (32)	6 (11)	
>1 рецидива в год >1 in a year	4 (8)	3 (5)	
Степень инвазии опухоли: Tumor invasion grade:			
pTa	1 (1)	23 (41)	0,001
pT1	54 (99)	32 (59)	
Сопутствующая карцинома <i>in situ</i> Concomitant carcinoma <i>in situ</i>	4 (7)	4 (7)	—
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:			
G ₁	24 (44)	30 (55)	0,340
G ₂	26 (47)	22 (40)	
G ₃	5 (9)	3 (5)	
Группа риска: Risk group:			
промежуточный intermediate	0	22 (40)	0,001
высокий high	55 (100)	33 (60)	

тогда как в контрольной группе 60 % пациентов относились к группе высокого риска, 40 % — к группе промежуточного риска ($p = 0,001$), что может свидетельствовать о более высокой склонности пациентов основной группы к развитию рецидива и прогрессирования заболевания.

Однократную послеоперационную инстилляцию химиопрепарата реже получали пациенты основной группы по сравнению с больными контрольной группы (53 % против 65 %; $p = 0,380$). Курс адьювантной ВПХТ у большинства больных в обеих группах проводили доксорубицином (80 и 85 % в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,451$).

Показатели частоты прогрессирования заболевания, медианы, 3- и 5-летней безрецидивной выжива-

емости в сравниваемых группах больных представлены в табл. 3.

Прогрессирование заболевания наблюдалось у 1 (1,8 %) больного основной группы и у 3 (5,4 %) пациентов контрольной группы; достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,307$).

Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе больных на момент проведения анализа не достигнута, в контрольной группе она составила 52 мес. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных составили 75,0 и 64,9 % соответственно; в контрольной группе — 52,6 и 47,9 %.

При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных

Таблица 3. Частота прогрессирования заболевания, показатели безрецидивной выживаемости у пациентов основной и контрольной групп
Table 3. Disease progression rate, recurrence-free survival in patients in the treatment and control groups

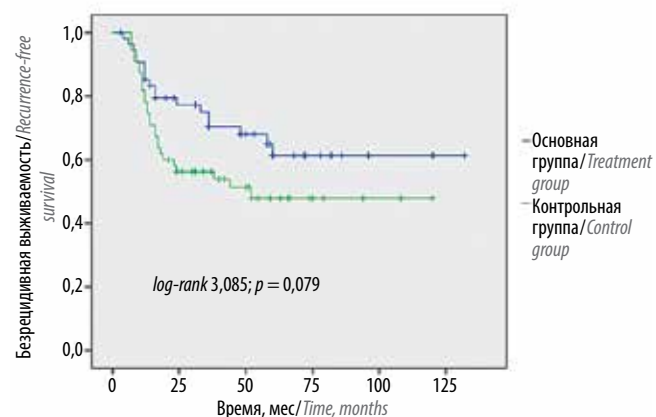
Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55) Treatment group (n = 55)	Контрольная группа (n = 55) Control group (n = 55)	p
Частота прогрессирования, n (%) Progression rate, n (%)	1 (1,8)	3 (5,4)	0,307
Медиана безрецидивной выживаемости, мес Median recurrence-free survival, months	Не достигнута Not reached	52	—
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year recurrence-free survival, %	75,0	52,6	0,067
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %	64,9	47,9	0,068

различий между ними не выявлено ($\log\text{-rank } 3,085; p = 0,079$). Однако, несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес наблюдения отмечается отчетливый тренд к его повышению в основной группе больных (см. рисунок).

В табл. 4. представлена характеристика побочных эффектов у больных основной и контрольной групп.

Все побочные эффекты ВПХТ относились к I или II степени токсичности. Побочные эффекты отмечены в 18,2 % случаев в основной группе и в 23,6 % случаев в контрольной ($p > 0,05$). У пациентов контрольной группы побочные эффекты развивались в 1,29 раза чаще, чем у больных основной группы, однако эти различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

В целом побочные эффекты у больных после адъювантной ВПХТ с применением различных методик инстилляций были непродолжительными, что позволило провести до конца намеченное лечение.



Безрецидивная выживаемость больных основной и контрольной групп
Recurrence-free survival in patients in the treatment and control groups

Таблица 4. Побочные эффекты курсовой адъювантной внутривезикулярной химиотерапии в зависимости от методики инстилляций химиопрепаратов

Table 4. Side effects of a course of adjuvant intravesical chemotherapy depending on the technique of chemotherapy drug instillation

Побочный эффект (I, II степени токсичности) Side effect (toxicity grade I, II)	Основная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Control group (n = 55), n (%)
Мочеполовая система <i>Genitourinary system</i>		
Цистит (небактериальный) Cystitis (nonbacterial)	16 (4,8)	21 (6,3)
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	29 (8,7)	34 (10,3)
Макрогематурия Macrohematuria	4 (1,2)	7 (2,1)
Аллергические реакции <i>Allergic reactions</i>		
Аллергия Allergy	2 (0,6)	1 (0,3)
Гриппоподобный синдром <i>Influenza-like illness</i>		
Лихорадка в отсутствие инфекции (включая лекарственную) Fever without infection (including drug-induced)	3 (0,4)	4 (1,2)
Миалгия Myalgia	4 (0,9)	5 (1,6)
Простуда, познабливание Cold, chills	5 (1,6)	6 (1,8)
Всего <i>Total</i>	63 (18,2)	78 (23,6)

Обсуждение

За последние 30 лет адъювантная инстилляционная ВПХТ немышечно-инвазивного РМП не претерпела существенных изменений. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск новых препаратов и/или методик проведения адъювантной ВПХТ, значительных успехов в повышении ее эффективности пока не достигнуто.

Использование для ВПХТ новых препаратов (гемцитабин, доцетаксел) или аппаратных методов (гипертермическая ВПХТ, внутривезикулярный электрофорез химиопрепаратов), показавших эффективность в исследованиях у больных группы высокого риска, в том числе рефрактерных к БЦЖ-терапии, в настоящее время не является стандартом лечения [29].

В то же время в последние годы во всем мире отмечается дефицит вакцины БЦЖ, обусловленный снижением ее производства [30, 31]. В России ограниченное применение внутривезикулярной БЦЖ-терапии связано с особенностями нормативно-правового регулирования и организационно-техническими трудностями ее проведения на базе государственных медицинских учреждений [32].

В случае отсутствия или дефицита вакцины БЦЖ, а также при невозможности проведения внутривезикулярной БЦЖ-терапии можно использовать следующие варианты лечения [33]:

- уменьшение дозы вакцины БЦЖ на 1 инстилляцию до 1/3 дозы;
- уменьшение длительности БЦЖ-терапии до 1 года у больных группы высокого риска;
- использование ВПХТ, в том числе оптимизированных методик инстилляций химиопрепаратов (гемцитабин, гипертермия, электрофорез);
- радикальная цистэктомия.

Дальнейшие перспективы оптимизации ВПХТ связаны с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием методик проведения инстилля-

ций. В нашей работе мы повысили эффективность ВПХТ путем усиления диффузии химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря с помощью оригинального пенетранта — геля на основе АГТ. Результаты проведенного исследования указывают на высокую эффективность ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска, что позволяет рекомендовать ее в качестве альтернативы стандартной ВПХТ и внутривезикулярной БЦЖ-терапии.

Отсутствие статистически значимого преимущества ВПХТ с АГТ над стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов в отношении показателей безрецидивной выживаемости возможно обусловлено недостаточным накоплением результатов лечения к моменту проведения анализа.

Методологическим ограничением нашего исследования является отсутствие рандомизации больных и, следовательно, несбалансированность сравниваемых групп по исходным клинико-морфологическим показателям.

В перспективе целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности ВПХТ с проводниками лекарственных препаратов по сравнению со стандартной методикой ВПХТ и внутривезикулярной БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным РМП группы промежуточного и высокого риска.

Заключение

Таким образом, использование адъювантной ВПХТ с АГТ позволяет улучшить результаты лечения у больных немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска по сравнению со стандартной методикой ВПХТ.

Побочные эффекты у больных, получивших адъювантную ВПХТ с АГТ, в большинстве случаев носят легкий или умеренный характер, серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
2. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041. PMID: 27324428.
3. 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.
4. Ojea A., Nogueira J.L., Solsona E. et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: lowdose bacillus Calmette–Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398.
5. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC–GU Cancer Group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039. PMID: 23141049.
6. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized

- clinical trials. J Urol 2004;171(6 Pt 1): 2186–90. PMID: 15126782.
7. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces the recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette–Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol 2007;52(4):1123–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.063. PMID: 17383080.
8. Gan Y., Wientjes M.G., Badalament R.A., Au J.L. Pharmacodynamics of doxorubicin in human bladder tumors. Clin Cancer Res 1996;2(8):1275–83. PMID: 9816297.
9. GuhaSarkar S., Banerjee R. Intravesical drug delivery: challenges, current status, opportunities and novel strategies. J Control Release 2010;148(2):147–59. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.031. PMID: 20831887.
10. Kuroda M., Nijima T., Kotake T. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – The 6th Trial of Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. Eur Urol 2004;45(5):600–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.12.010. PMID: 15082202.
11. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
12. American Urological Association. Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. Linthicum, MD: AUA; 2007.
13. Paroni R., Salonia A., Lev A. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. Br J Clin Pharmacol 2001;52(3):273–8. PMID: 11560559.
14. Di Stasi S.S., Ridel C. Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol 2009;27(3):325–30. DOI: 10.1007/s00345-009-0389-x. PMID: 19234707.
15. Colombo R., Brausi M., Da Pozzo L. et al. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. A pilot study on marker lesion. Eur Urol 2001;39(1):95–100. DOI: 10.1159/000052419. PMID: 11173946.
16. Ueda K., Sakagami H., Masui Y., Okamura T. Single instillation of hydroxypropyl-cellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder cancer. Cancer Chemother. Pharmacol 1994;35:81–3. PMID: 7994793.
17. Eroglu M., Irmak S., Acar A., Denkbay E.B. Design and evaluation of a mucoadhesive therapeutic agent delivery system for post-operative chemotherapy in superficial bladder cancer. Int J Pharmacol 2002;235(1–2):51–9. PMID: 11879739.
18. Tyagi P., Li Z., Chancellor M. et al. Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. Pharm Res 2004;21(5):832–7. PMID: 15180342.
19. Chatta D., Cottrell L., Burnett B. et al. The use of water-soluble mucoadhesive gels for the intravesical delivery of epirubicin to the bladder for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. J Pharm Pharmacol 2015;67(10):1355–62. DOI: 10.1111/jphp.12441. PMID: 26076758.
20. Men K., Liu W. Delivering instilled hydrophobic drug to the bladder by cationic nanoparticle and thermosensitive hydrogel composite system. Nanoscale 2012;4:6425–33.
21. Lu S., Neoh K.G., Kang E.T. et al. Mucoadhesive polyacrylamide nanogel as a potential hydrophobic drug carrier for intravesical bladder cancer therapy. Eur J Pharm Sci 2015;72:57–68. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.03.006. PMID: 25772330.
22. Zhang Q., Neoh K.G., Xu L. et al. Functionalized mesoporous silica nanoparticles with mucoadhesive and sustained drug release properties for potential bladder cancer therapy. Langmuir 2014;30(21):6151–61. DOI: 10.1021/la500746e. PMID: 24824061.
23. Lu Z., Yeh T.K., Tsai M. et al. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. Clin Cancer Res 2004;10(22):7677–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1443. PMID: 15570001.
24. Новые технологии в медицине. Тизоль: сборник научных статей. Под ред. В.И. Шилко. Екатеринбург: УГМА, 2003. 152 с. [New technologies in medicine. Tisolum: Collection of scientific articles. Ed. V.I. Shilko. Ekaterinburg: UGMA, 2003. 152 p. (In Russ.)].
25. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль: сборник материалов межобластной конференции (15 марта 2001 г.). Екатеринбург: УГМА. 80 с. [Highly effective technologies in medicine. Tisolum: proceedings of the interregional conference (March 15th 2001). Ekaterinburg: UGMA. 80 p. (In Russ.)].
26. Замятин А.В., Берзин С.А. Адьювантная внутрипузырная терапия при поверхностном раке мочевого пузыря у больных промежуточной группы риска с использованием традиционной методики инстилляций и с применением 40 % водного раствора Тизоля. Материалы XII Российского онкологического конгресса. М.: Издательская группа ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. С. 203. [Zamyatin A.V., Berzin S.A. Adjuvant intravesical therapy for surface bladder cancer in intermediate risk patients using traditional instillation technique and 40 % water Tisolum solution. Proceedings of the XII Russian Oncological Congress. Moscow: Izatel'skaya gruppa GU RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2008. P. 203. (In Russ.)].
27. Берзин С.А., Замятин А.В. Способ послеоперационной терапии немusечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Патент России № 2443423, 27.02.2012. Бюл. № 6. [Berzin S.A., Zamyatin A.V. A technique for postoperative therapy of non-muscle-invasive bladder cancer. Russian Patent No. 2443423, 27.02.2012. Bulletin No. 6. (In Russ.)].
28. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
29. Babjuk M. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS), 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
30. Mostafid A.H., Palou Redorta J., Sylvester R., Witjes J.A. Therapeutic options in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the current worldwide shortage of bacille Calmette–Guerin. Eur Urol 2015;67(3):359–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.031. PMID: 25442053.
31. Steers W.D. Falling short: causes and implications of drug shortages in the United States. J Urol 2014;192(5):1315–7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.003. PMID: 25218647.
32. Урология сегодня, 2018, № 2 (52). Available at: <http://www.urotoday.ru>.
33. Veeratterapillay R., Heer R., Johnson M.I. et al. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer-therapy options during intravesical BCG shortage. Curr Urol Rep 2016;17(9):68. DOI: 10.1007/s11934-016-0625-z. PMID: 27492610.

Вклад авторов

А.В. Замятин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.О. Магер, А.С. Орлов, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова: получение данных для анализа;
К.А. Ильин: анализ полученных данных, рецензирование текста рукописи;
С.А. Берзин, А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.V. Zamyatin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.O. Mager, A.S. Orlov, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova: obtaining data for analysis;
K.A. Ilyin: analysis of the obtained data, article review;
S.A. Berzin, A.V. Zyryanov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Замятин/A.V. Zamyatin: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>
А.В. Зырянов/A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 25.07.2018. Принята к публикации: 19.12.2018.

Article received: 25.07.2018. Accepted for publication: 19.12.2018.

Первый опыт применения блокады запирающего нерва в целях предотвращения спазма приводящих мышц бедра при трансуретральной резекции мочевого пузыря

И.А. Рычков, Р.В. Гаряев, В.Б. Матвеев, В.А. Черняев

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

Контакты: Иван Анатольевич Рычков ivanmta@rambler.ru

Цель исследования — изучение возможности применения блокады запирающего нерва под контролем нейростимулятора для предупреждения спазма приводящих мышц бедра при трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включены данные, полученные при хирургическом лечении 50 больных, которым в связи с новообразованием, расположенным на боковой стенке мочевого пузыря, была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Пациентам контрольной группы (группа ОА; $n = 25$) проводили общую анестезию с использованием миорелаксантов, исследуемой группы (группа НС; $n = 25$) — спинальную анестезию в сочетании с блокадой запирающего нерва 2 % раствором лидокаина 10 мл под контролем нейростимуляции.

Результаты. Спазм приводящих мышц бедра отмечался у 5 (20 %) пациентов группы ОА и 3 (12 %) группы НС ($p = 0,702$), что стало причиной перфорации мочевого пузыря у 1 (4 %) больного группы НС. Частота артериальной гипотензии в группе НС была ниже, чем в группе ОА (0 % против 32 %; $p = 0,004$), также как и частота синусовой брадикардии (12 % против 48 %; $p = 0,012$). Время нахождения в операционной в группе НС составило 45 мин (40; 53) против 60 мин (50; 85) в группе ОА ($p = 0,006$).

Заключение. Спинальная анестезия с блокадой запирающего нерва под контролем нейростимуляции, как и общая анестезия с мышечными релаксантами, не гарантировала отсутствие спазма приводящих мышц бедра во время резекции боковой стенки мочевого пузыря. Блокада запирающего нерва только под контролем нейростимуляции не может быть рекомендована для предупреждения перфорации стенки мочевого пузыря при данных вмешательствах.

Ключевые слова: перфорация мочевого пузыря, блокада запирающего нерва, рефлекс запирающего нерва, спазм приводящих мышц бедра

Для цитирования: Рычков И.А., Гаряев Р.В., Матвеев В.Б., Черняев В.А. Первый опыт применения блокады запирающего нерва в целях предотвращения спазма приводящих мышц бедра при трансуретральной резекции мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(1):101–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-101-107

The first experience of using obturator nerve block to prevent spasm of adductor muscles of the thigh during transurethral resection of bladder

I.A. Rychkov, R.V. Garyaev, V.B. Matveev, V.A. Chernyaev

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

The objective is to study the possibility of using the obturator nerve block under the control of nerve stimulator to prevent the thigh adductor muscles spasm during transurethral resection of bladder tumor.

Materials and methods. The prospective randomized study included data obtained during the surgical treatment of 50 patients with lateral wall bladder tumor, which was subjected transurethral resection of the bladder. In the GA group ($n = 25$) was performed general anesthesia with use muscle relaxants, in the NS group ($n = 25$) spinal anesthesia was performed in combination with obturator nerve block by 10 ml of a 2 % solution of lidocaine under the control of nerve stimulation.

Results. The thigh adductor muscles spasm was observed in 5 cases (25 %) in the GA group and in 3 cases (12 %) in the NS group ($p = 0.702$), this was the cause of bladder perforation in 1 (4 %) patient in the NS group. The incidence of arterial hypotension in the NS group was lower than in the GA group (0 % versus 32 %; $p = 0.004$), as well as the incidence of sinus bradycardia (12 % versus 48 %; $p = 0.012$). The time of being in operating room in the NS group was 45 minutes (40; 53) versus 60 minutes (50; 85) in the GA group ($p = 0.006$).

Conclusion. The spinal anesthesia in combination with obturator nerve block under the control of nerve stimulation, as well as the general anesthesia with use muscle relaxants did not guarantee the absence of adductor muscles spasm during transurethral resection of the lateral wall bladder. The obturator nerve block under the control of nerve stimulation only can not be recommended to prevent perforation of the bladder wall in these interventions.

Key words: perforation of bladder, obturator nerve block, obturator reflex, adductor muscle spasm

For citation: Rychkov I.A., Garyaev R.V., Matveev V.B., Chernyaev V.A. The first experience of using obturator nerve block to prevent spasm of adductor muscles of the thigh during transurethral resection of bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):101–7.

Введение

Нередко в своей работе онкоуролог и анестезиолог при выполнении трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря встречаются с расположением опухоли на боковой стенке. Согласно данным литературы частота локализации опухоли на боковой стенке может достигать 53 % [1, 2]. При удалении такого новообразования существует высокая вероятность непредвиденного сокращения приводящих мышц бедра с резким приведением ноги, что может стать причиной перфорации стенки мочевого пузыря, опухолевой внутрибрюшной диссеминации, повреждения сосудов с развитием кровотечения или неполного удаления опухоли [3]. Механизм этого осложнения следующий: постоянное промывание мочевого пузыря во время ТУР способствует его наполнению и смещению боковой стенки к внутренней стороне таза, приближая ее вплотную к расположенному здесь запирательному нерву. Во время работы резектоскопа электрический импульс, подаваемый на петлю, преодолевая боковую стенку мочевого пузыря, достигает запирательного нерва, генерирует нисходящий импульс в двигательных волокнах запирательного нерва, что приводит к немедленному резкому сокращению группы мышц, приводящих бедро, иннервируемых данным нервом.

Методы предупреждения данного осложнения, включающие снижение мощности электрического импульса, использование биполярного резектоскопа и крепкую фиксацию бедра пациента, не могут считаться надежными, так как не в состоянии полностью исключить непреднамеренный рефлекс приводящих мышц [4–6]. Даже использование общей анестезии с мышечными релаксантами не всегда способно предупредить возникновение этого рефлекса [7, 8].

Цель исследования — изучение возможности предупреждения блокады запирательного нерва под контролем нейростимуляции для предупреждения рефлекса запирательного нерва.

Материалы и методы

В период с 14.04.2017 по 22.12.2017 в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено проспективное рандомизированное исследование, включившее данные 50 больных, которым в связи с новообразованием, расположенным на боковой стенке, была выполнена ТУР мочевого пузыря с удалением опухоли. В контрольную группу (группа ОА) вошли 25 пациентов, получившие во время

операции общую анестезию, в исследуемую группу (группа НС) — 25 больных, которым для обеспечения вмешательства выполнили спинальную анестезию в сочетании с блокадой запирательного нерва.

Общая анестезия включала индукцию (фентанил 100 мкг, пропофол 1,5–2,5 мг/кг, рокурония бромид 0,3 мг/кг), установку ларингеальной маски, проведение низкочастотной искусственной вентиляции легких с поддержанием анестезии севофлураном 0,9–1,0 МАК.

Спинальную анестезию выполняли иглами Rap-ID™ (Portex) калибром 26–27G в положении больного сидя на операционном столе, на уровне L3–4. После появления ликвора в павильоне иглы медленно, в течение 20–30 с, вводили ропивакаин в дозе 15 мг (готовили *ex tempore* путем смешивания 1 % наропина 1,5 мл и 5 % глюкозы (B. Braun) 1,5 мл), затем пациента укладывали в литотомическое положение. Внутривенно переливали растворы кристаллоидов. К моменту субарахноидального введения ропивакаина объем инфузии составлял 200–300 мл.

Для блокады запирательного нерва использовали 2 % раствор лидокаина в объеме 10 мл. Поиск запирательного нерва осуществляли с помощью нейростимулятора (Plexival, Argon, Италия). Изолированную иглу вводили в борозде под сухожилием длинной приводящей мышцы на расстоянии 2 см от места ее прикрепления к лонной кости, направляя к голове больного с небольшим наклоном таким образом, чтобы на глубине 2–4 см кончик иглы находился в пространстве под указанной мышцей. Поиск нерва начинали с силой тока 0,8 мА, при необходимости слегка веерообразно меняя направление иглы. После достижения сокращения приводящих мышц снижали силу тока, добиваясь наличия сокращений при 0,3 мА и отсутствия при 0,2 мА. Только при таком положении кончика иглы (верификация под контролем нейростимуляции) вводили полную дозу лидокаина.

На интраоперационных этапах исследования (1-й — до начала, 2-й — после начала общей/спинальной анестезии, 3-й — введение цистоскопа, 4-й — операционный прием, 5-й — конец операции) измеряли артериальное давление (манжетой), частоту сердечных сокращений, SpO₂, мониторировали электрокардиограмму.

Наличие или отсутствие спазма приводящих мышц бедра во время работы резектоскопа определял оперирующий хирург. Артериальной гипотензией

считали любое снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. Синусовую брадикардию отмечали при урежении частоты сердечных сокращений менее 60 в минуту. В послеоперационном периоде после регрессии спинальной анестезии определяли способность приведения пациентом нижней конечности, а также сенсорную чувствительность по внутренней поверхности бедра на стороне выполнения блокады запирающего нерва по сравнению со здоровой конечностью.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Способ рандомизации — генерация случайных чисел с помощью ППП Statistica. Цифровые ряды проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью теста Шапиро—Уилка. В случае соответствия нормальному распределению данные выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (sd), сравнение исследуемых групп по количественному признаку проводили с помощью t -критерия Стьюдента для независимых групп. При несоответствии данных нормальному распределению для описания результатов использовали медиану и квартили, значение p для разницы медиан между независимыми группами вычисляли с применением теста Манна—Уитни, разницы частот бинарного признака в 2 несвязанных группах — с помощью χ^2 -критерия или двустороннего точного критерия Фишера, который был методом выбора в случае, если частота признака хотя бы в 1 ячейке таблицы ожидаемых частот была <5 . Если частоты хотя бы в 1 ячейке таблицы ожидаемых были от 5 до 10, применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса. При количестве абсолютных частот 10 и более использовали классический критерий χ^2 по Пирсону. Критической величиной уровня значимости при проверке статистических гипотез считали 0,05.

Результаты

Основные демографические и операционные показатели не различались между группами исследования, что подтверждает их однородность (табл. 1). Среди заболевших преобладали мужчины, средний возраст которых превышал 60 лет. Большинство из них имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.

В обеих группах частота локализации новообразований на правой и левой боковых стенках, количество и размеры опухолевых узлов были сопоставимы (табл. 2). Стоит отметить, что в группе ОА у 7 пациентов опухолью были поражены одновременно обе боковые стенки мочевого пузыря, в отличие от 1 такого пациента группы НС. Все пациенты обеих групп имели одинаковую распространенность опухоли, которая была ограничена подслизистым слоем.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря в запланированном объеме выполнена всем больным (табл. 3). В группе ОА, несмотря на использование миорелаксантов, у 5 (20 %) пациентов наблюдался рефлекс запирающего нерва при работе резектоскопом на боковой стенке. В группе НС рефлекс запирающего нерва зафиксирован у 3 (12 %) пациентов ($p = 0,702$), в том числе у 1 (4 %) пациента произошла внебрюшинная перфорация мочевого пузыря, потребовавшая в послеоперационном периоде наблюдения и консервативного лечения.

При гистологическом исследовании биоптата в группе НС представленность мышечного слоя была выше и регистрировалась в 23 (92 %) образцах, в то время как в группе ОА только в 19 (76 %), хотя статистически разница оказалась не достоверна ($p = 0,247$).

Частота артериальной гипотензии в группе НС была ниже, чем в группе ОА (0 % против 32 %; $p = 0,004$), как и частота синусовой брадикардии (12 % против 48 %; $p = 0,012$) (табл. 4). Вентиляционные нарушения с гипоксемией в раннем послеоперационном периоде были на минимальном уровне и достоверно не различались в сравниваемых группах. Среднее время нахождения пациента в операционной в группе НС было на 15 мин (25 %) меньше, чем в группе ОА (45 мин (40–53 мин) против 60 мин (50–85 мин); $p = 0,006$).

Обсуждение

До недавнего времени единственным относительно надежным способом профилактики рефлекса запирающего нерва и связанного с ним спазма приводящих мышц бедра в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было использование миорелаксантов на фоне общей анестезии и искусственной вентиляции легких. Для таких непродолжительных вмешательств обезболивание с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких представлялось несколько громоздким. Вводный наркоз у пожилых больных с патологией сердечно-сосудистой системы часто сопровождался артериальной гипотензией, а пробуждение, наоборот, могло сочетаться с гипертензией, гиповентиляцией и десатурацией на фоне остаточного действия применяемых препаратов. Все это требовало времени для окончательного пробуждения и восстановления больного, возможно отсроченной отправки из операционной, а также тщательного наблюдения в раннем постнаркозном периоде.

Самое главное, что даже с применением мышечных релаксантов рефлекс запирающего нерва устранялся не всегда или не полностью, что подтвердилось и в данном исследовании: в группе ОА спазм приводящих мышц был у 20 % пациентов. Отчасти это связано со сложностью дозирования миорелаксантов, так как продолжительность вмешательств, с одной стороны, невелика, с другой — непредсказуема [7]. Если

Таблица 1. Сравнение антропометрических и операционных показателей между группами исследования

Table 1. Comparison of anthropometric and operative characteristics of the studied groups

Показатель Characteristic	Группа ОА (n = 25) GA group (n = 25)	Группа НС (n = 25) NS group (n = 25)	p
Возраст, лет Age, years	62,6 ± 12,7	66,8 ± 9,5	0,193
Пол мужской, n (%) Male sex, n (%)	20 (80)	22 (88)	0,702
Индекс массы тела, Ме (25 %; 75 %), кг/м ² Body mass index, Me (25 %; 75 %), kg/m ²	28 (25; 31)	27 (24; 30)	0,497
Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, n (%) Concomitant cardiovascular pathology, n (%)	20 (80)	23 (92)	0,417
Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) Concomitant chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	4 (16)	5 (20)	1,000
Сопутствующий сахарный диабет, n (%) Concomitant diabetes mellitus, n (%)	4 (16)	6 (24)	0,725
Сопутствующая анемия, n (%) Concomitant anemia, n (%)	3 (12)	3 (12)	1,000
Функциональный класс (ASA II), n (%) Physical status class (ASA II), n (%)	15 (60)	14 (56)	1,000
Функциональный класс (ASA III), n (%) Physical status class (ASA III), n (%)	8 (32)	10 (40)	0,768
Продолжительность операции, Ме (25 %; 75 %), мин Operative time, Me (25 %; 75 %), min	30 (20; 55)	30 (25; 40)	0,764
Перелито кристаллоидов, Ме (25 %; 75 %), мл Transfused crystalloids, Me (25 %; 75 %), ml	1000 (600; 1000)	1000 (700; 1000)	0,869

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ОА — общая анестезия; НС — нейростимуляция; ASA — система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов; ASA II — легкие системные расстройства без функциональных нарушений; ASA III — среднетяжелые и тяжелые системные заболевания с нарушением функций.

Note. Here and in the tables 2–4: GA — general anesthesia; NS — nerve stimulation; ASA — American Society of Anesthesiologists physical status classification; ASA II — mild systemic disease without substantive functional limitations; ASA III — one or more moderate of severe disease with substantive functional limitations.

вести полную интубационную дозу недеполяризующего мышечного релаксанта, то до экстубации необходимо выждать не менее 45–60 мин, что нежелательно. При снижении дозировки миорелаксанта уменьшается и эффективность профилактики рефлекса запирающего нерва. С учетом очень высокой мощности электрического импульса резектоскопа (60–80 мА), передаваемой на запирающий нерв, мышечный релаксант должен блокировать нервно-мышечную передачу в группе запирающих мышц на 100 % в течение всего периода резекции, а сразу по окончании вмешательства прекратить свое действие. Этого добиться практически невозможно даже при наличии мониторинга нервно-мышечной проводимости и достаточного выбора мышечных релаксантов. По данным большинства исследователей, рефлекс запирающего нерва сохраняется даже в условиях общей анестезии с мышечными релаксантами [7–10].

Успешной альтернативой проведению общей анестезии могло бы стать сочетание спинальной анестезии с блокадой запирающего нерва. В работе, выполненной в 2012 г., К. Pladzyk и соавт. показали, что при ТУР боковой стенки мочевого пузыря блокада запирающего нерва под контролем нейростимуляции была эффективна у 94 % из 542 больных [11]. В нашем исследовании успешными были 88 % выполненных блокад. Лишь у 3 пациентов развился рефлекс запирающего нерва, но, к сожалению, в 1 случае спазм приводящих мышц бедра привел к перфорации мочевого пузыря.

При анализе причин неудач следует отметить, что выполняя блокаду периферических нервов только под контролем нейростимуляции, даже при правильном положении кончика изолированной иглы, подтвержденной положительным электрическим тестом, мы не можем полностью быть уверены в том,

Таблица 2. Сравнение распространенности опухолевого процесса между группами исследования

Table 2. Comparison of tumor advancement in the studied groups

Показатель Characteristic	Группа ОА (n = 25), n (%) GA group (n = 25), n (%)	Группа НС (n = 25), n (%) NS group (n = 25), n (%)	p
Локализация: Localization:			
левая боковая стенка left lateral wall	10 (40)	11 (44)	0,775
правая боковая стенка right lateral wall	8 (32)	13 (52)	0,252
обе боковые стенки both lateral walls	7 (28)	1 (4)	0,049
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:			
<3	14 (56)	17 (68)	0,382
3	4 (16)	4 (16)	1,000
>3	7 (28)	4 (16)	0,496
Количество узлов: Number of nodes:			
1	16 (64)	18 (72)	0,762
2–5	9 (36)	7 (28)	0,762
Степень злокачественности: Malignancy grade:			
LG	19 (76)	18 (72)	1,000
HG	6 (24)	7 (28)	1,000

Примечание. LG – low grade papillary urothelial carcinoma; HG – high grade papillary urothelial carcinoma.

Таблица 3. Сравнение хирургических осложнений и онкологических результатов между группами исследования

Table 3. Comparison of surgical complications and oncological outcomes in the studied groups

Показатель Characteristic	Группа ОА (n = 25), n (%) GA group (n = 25), n (%)	Группа НС (n = 25), n (%) NS group (n = 25), n (%)	p
Рефлекс запирательного нерва Obturator nerve reflex	5 (20)	3 (12)	0,702
Перфорация мочевого пузыря Bladder perforation	0	1 (4)	1,000
Наличие в биоптате <i>m. detrusor</i> Presence of <i>m. detrusor</i> in biopsy	19 (76)	23 (92)	0,247

что введенный местный анестетик распространится вокруг нерва. Кроме того, запирательный нерв на бедре имеет 2 ветви: поверхностную и глубокую, каждая из которых содержит двигательные волокна. Не исключено, что игла, подключенная к нейростимулятору, могла достичь только одну из этих ветвей, в то время как через интактную вторую (глубокую) ветвь запирательного нерва был реализован рефлекс и спазм приводящих мышц, приведший к перфорации мочевого пузыря.

Не стоит также забывать об индивидуальных анатомических особенностях. Примерно у 10–30 % больных существует дополнительная ветвь запирательного нерва (*n. obturatorius accessorius*). Она протекает вдоль

медиального края большой поясничной мышцы над подвздошной фасцией, переходит через гребень лобковой кости и ложится между подвздошно-поясничной и гребенчатой мышцами. Здесь нерв разветвляется и посылает ветви к гребенчатой мышце и тазобедренному суставу, соединяясь с ветвями запирательного нерва [12, 13]. При обычных способах блокады ветвей запирательного нерва дополнительная веточка остается неблокированной, сохраняя возможность проведения импульса к приводящим мышцам [14, 15].

Перфорация мочевого пузыря на фоне блокады запирательного нерва под контролем нейростимуляции при данных вмешательствах описана и рядом

Таблица 4. Сравнение анестезиологических осложнений и затрат времени между группами исследования

Table 4. Comparison of anesthesiologic complications and operative times in the studied groups

Показатель Characteristic	Группа ОА (n = 25) GA group (n = 25)	Группа НС (n = 25) NS group (n = 25)	p
Артериальная гипотензия (АДсис <90 мм рт. ст.), n (%) Arterial hypotension, (APsys <90 mmHg), n (%)	8 (32)	0	0,004
Синусовая брадикардия (ЧСС <60 в минуту), n (%) Sinus bradycardia (heart rate <60 bpm), n (%)	12 (48)	3 (12 %)	0,012
Гипоксемия в раннем послеоперационном периоде (SpO ₂ <95 %), n (%) Hypoxemia in the early postoperative period (SpO ₂ <95 %), n (%)	4 (16)	0	0,109
Время от начала операции до перевода из операционной, Ме (25 %; 75 %), мин Time between the start of operation and transfer from the operating room, Me (25 %; 75 %), min	60 (50; 85)	45 (40; 53)	0,006

Примечание. АДсис — артериальное давление систолическое; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом.

Note. APsys — arterial pressure systolic; SpO₂ — arterial oxygen saturation.

других авторов [7, 11, 16, 17]. Это заставляет подумать о повышении качества блокады запирающего нерва, например, путем добавления ультразвуковой визуализации, позволяющей видеть нерв, иглу, а также распространение местного анестетика в режиме реального времени [18].

Успешная блокада запирающего нерва в сочетании со спинальной анестезией могла бы создать более комфортные условия для работы хирурга, снизить риск сердечных и легочных осложнений, сохранить сознание больного во время операции, а значит вовремя заметить и принять меры к преодолению последствий нечастых, но довольно грозных специфических осложнений, таких как перфорация стенки мочевого пузыря или синдром трансуретральной резекции предстательной железы.

В данном исследовании использование спинальной анестезии в сочетании с блокадой запирающего

нерва достоверно снижало риск развития артериальной гипотензии и синусовой брадикардии во время проведения операции, а также время, затраченное на проведение обезболивания, однако неспособность гарантированно предотвратить спазм приводящих мышц не позволяет рекомендовать эту методику для рутинного применения.

Заключение

1. Спинальная анестезия с блокадой запирающего нерва под контролем нейростимуляции не гарантирует отсутствие спазма приводящих мышц бедра при ТУР боковой стенки мочевого пузыря.

2. Сочетание спинальной анестезии с блокадой запирающего нерва только под контролем нейростимуляции не может быть рекомендовано для предупреждения перфорации стенки мочевого пузыря при данных вмешательствах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Garcia Rodríguez J., Jalón Monzón A., Gonzalez Alvarez R.C. et al. An alternative technique to prevent of obturator nerve stimulation during lateral bladder tumors transurethral resection. *Actas Urol Esp* 2005;29(5):445–7. PMID: 16013788.
- Kuo J.Y. Prevention of obturator jerk during transurethral resection of bladder tumor. *JTUA* 2008;19:27–31.
- Bolat D., Aydogdu O., Tekgul Z.T. et al. Impact of nerve stimulator-guided obturator nerve block on the short-term outcomes and complications of transurethral resection of bladder tumor: A prospective randomized controlled study. *Can Urol Assoc J* 2015;9(11–12):780–4. DOI: 10.5489/cuaj.3149. PMID: 26600884.
- Chen W.M., Cheng C.L., Yang C.R., Chung V. Surgical tip to prevent bladder perforation during transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2008;72(3):667–8. DOI: 10.1016/j.urolgy.2008.04.042. PMID: 18597827.
- Walsh C.P. Surgical treatment of bladder cancer. In: Campbell's urology. 9th ed. Eds.: B.A. Retik, D.E. Vaughan, A.J. Wein. Philadelphia: Saunders, 2007. Pp. 2819–2823.
- Yıldırım I., Basal S., Irkilata H.C. et al. Safe resection of bladder tumors with plasma kinetic energy. *UHOD* 2009;19:232–6.
- So P.C. Two case reports of obturator nerve block for transurethral resection of bladder tumor. *Hong Kong Med J* 2004;10(1): 57–9. PMID: 14967858.
- Honglin W. The research of intravenous injection of vecuronium in preventing obturator nerve reflex in the transurethral resection of bladder tumor of the lateral wall bladder tumor. *J Mudanj Med Univers* 2013;3:21–3.

9. Fujimoto M., Kawano K., Yamamoto T. The adequate rocuronium dose required for complete block of the adductor muscles of the thigh. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;62(3):304–11. DOI: 10.1111/aas.13045. PMID: 29178460.
10. Ong E.L., Chan S.T. Transurethral surgery and the adductor spasm. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29(2):259–62. PMID: 10895352.
11. Pladzyk K., Jureczko L., Łazowski T. Over 500 obturator nerve blocks in the lithotomy position during transurethral resection of bladder tumor. *Cent European J Urol* 2012;65(2):67–70. DOI: 10.5173/ceju.2012.02.art2. PMID: 24578931.
12. Di Benedetto P., Pinto G., Arcioni R. et al. Anatomy and imaging of lumbar plexus. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(9):549–54. PMID: 16166916.
13. Akkaya T., Comert A., Kendir S. et al. Detailed anatomy of accessory obturator nerve blockade. *Minerva Anesthesiol* 2008;74(4):119–22. PMID: 18354367.
14. Vloka J.D., Hadzic A. Obturator and genitofemoral nerve blocks. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 1999;3(1):28–32.
15. Akata T., Murakami J., Yoshinaga A. Life-threatening haemorrhage following obturator artery injury during transurethral bladder surgery: a sequel of an unsuccessful obturator nerve block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(7):784–8. PMID: 10456822.
16. Moningi S., Durga P., Ramachandran G. et al. Comparison of inguinal versus classic approach for obturator nerve block in patients undergoing transurethral resection of bladder tumors under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30(1):41–5. DOI: 10.4103/0970-9185.125702. PMID: 24574592.
17. Patel D., Shah B., Patel B.M. Obturator nerve block for bladder tumours. *Indian J Anaesth* 2004;48(1):47–9.
18. Yoshida T., Onishi T., Furutani K., Baba H. A new ultrasound-guided pubic approach for proximal obturator nerve block: clinical study and cadaver evaluation. *Anaesthesia* 2016;71(3):291–7. DOI: 10.1111/anae.13336. PMID: 26620274.

Вклад авторов

И.А. Рычков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Р.В. Гаряев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
В.Б. Матвеев, В.А. Черняев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

I.A. Rychkov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
R.V. Garyaev: developing the research design, analysis of the obtained data;
V.B. Matveev, V.A. Chernyaev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.А. Рычков/I.A. Rychkov: <https://orcid.org/0000-0001-6608-1163>
Р.В. Гаряев/R.V. Garyaev: <https://orcid.org/0000-0001-6503-4322>
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
В.А. Черняев/V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 14.11.2018. Принята к публикации: 23.01.2019.

Article received: 14.11.2018. Accepted for publication: 23.01.2019.

Сигнальный путь Notch: двоякая роль в опухолевой прогрессии и терапевтические возможности при раке мочевого пузыря

М.В. Новикова, Б.П. Копнин, П.Б. Копнин

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

Контакты: Павел Борисович Копнин pbkopnin@mail.ru

При опухолевой прогрессии сигнальный путь Notch и его компоненты могут проявлять как опухолюсупрессирующие, так и онкогенные свойства в зависимости от типа ткани и микроокружения. До недавнего времени крайне мало было известно о роли Notch в развитии рака мочевого пузыря (РМП). По данным последних исследований было выявлено, что потеря копии и снижение экспрессии гена NOTCH1 характерны для клеточных линий РМП, а активация сигнального пути Notch1 снижает клеточную пролиферацию *in vitro*, что свидетельствует о его опухолюсупрессирующей роли в прогрессировании РМП. Более того, РМП может быть индуцирован тканеспецифичной инактивацией одного из компонентов комплекса γ -секретазы, принимающего непосредственное участие в запуске сигнального каскада Notch, *in vivo*. Однако результаты дальнейших исследований показали, что NOTCH2 является онкогеном, стимулирующим пролиферацию и метастазирование через индукцию эпителиально-мезенхимального перехода и поддержание фенотипа опухолевых стволовых клеток. Полученные данные, указывающие на противоположность свойств NOTCH1 и NOTCH2 в опухолевой прогрессии РМП, могут лечь в основу новых терапевтических подходов, связанных с воздействием на активность сигнального пути Notch.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, аденокарцинома, почечно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, сигнальный путь Notch, онкоген, опухолевый супрессор, моноклональное антитело, γ -секретаз

Для цитирования: Новикова М.В., Копнин Б.П., Копнин П.Б. Сигнальный путь Notch: двоякая роль в опухолевой прогрессии и терапевтические возможности при раке мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(1):108–16.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-108-116

Notch signaling pathway: dual role in tumour progression and therapeutic opportunities for bladder cancer

M.V. Novikova, B.P. Kopnin, P.B. Kopnin

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

During cancer progression Notch signaling pathway and its components could demonstrate oncogenic and tumor-suppressive properties depending on tissue type and cellular microenvironment. However, until recently, very little was known about Notch role in bladder cancer (BC). According to recent studies it was revealed that loss of copy number and decreased expression of NOTCH1 is the hallmark of BC cell lines; and NOTCH1 activation *in vitro* reduces cell proliferation, suggesting that NOTCH1 acts as a tumor suppressor in BC. Furthermore, BC could be promoted by bladder-specific inactivation of a component of γ -secretase complex, which is directly involved in Notch signaling, *in vivo*. By contrast, further studies have demonstrated that NOTCH2 acts as an oncogene which could promote cell proliferation and metastasis through induction of epithelial-to-mesenchymal transition and maintaining stemness. Studies indicating that NOTCH1 and NOTCH2 have opposite effects on BC progression could give rise to novel therapeutic approaches aimed at impact on Notch activity.

Key words: bladder cancer, adrenocortical carcinoma, renal cell cancer, prostate cancer, Notch signaling pathway, oncogene, tumor suppressor, monoclonal antibody, γ -secretase

For citation: Novikova M.V., Kopnin B.P., Kopnin P.B. Notch signaling pathway: dual role in tumour progression and therapeutic opportunities for bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):108–16.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место в мире в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и широко распространен

в странах Европы, США и Западной Азии, где выявлен наиболее высокий уровень смертности от этого заболевания [1]. За последние 25 лет число диагностированных случаев и смертность от РМП практически

не изменились, что говорит о сложностях в точности диагностики и разработке противоопухолевых препаратов [2]. В 2016 г. управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США был одобрен новый иммунотерапевтический препарат атезолизумаб, представляющий собой моноклональное антитело, специфичное к белку PDL1 (programmed cell death 1 ligand 1), которое предотвращает взаимодействие белков PD1 и PDL1, что стимулирует запуск апоптоза в опухолевых клетках. Атезолизумаб стал первым за последние 25 лет препаратом, одобренным для терапии поздних стадий РМП [3]. Дизайн и разработка схем таргетной терапии различных злокачественных новообразований шагнули далеко вперед за последние годы, однако на сегодняшний день не существует достаточно эффективных терапевтических стратегий лечения РМП [4]. В последние годы результаты молекулярных и гистологических исследований мышечно-инвазивного и метастатического типов РМП позволили более узко классифицировать данные новообразования по молекулярным подтипам, что должно значительно упростить создание новых терапевтических препаратов [5].

В последние годы при исследовании РМП особое внимание заслуживает сигнальный путь Notch. В настоящем обзоре рассмотрены известные на сегодняшний день молекулярные механизмы опухолевой прогрессии и метастазирования РМП, связанные с мутациями компонентов сигнального пути Notch и изменением его активности, а также последние данные о терапевтических разработках, сфокусированных на Notch, которые впоследствии могут получить широкое распространение в клинической практике.

Общая характеристика сигнального пути Notch

Сигнальный путь Notch задействован в эмбриогенезе, поддержании гомеостаза и популяций стволовых клеток многих тканей и органов человека [6], поэтому нарушения активности, вызванные точечными мутациями [7, 8] или транслокациями генов его компонентов [9, 10], обычно связаны с развитием злокачественных новообразований, так как, в частности, могут приводить к бесконтрольной клеточной пролиферации, приобретению мезенхимального фенотипа и запуску механизмов устойчивости к индукции апоптоза.

У позвоночных канонический сигнальный путь Notch активируется при непосредственном связывании рецепторов семейства Notch (Notch1–4) с внеклеточным доменом одного из лигандов семейств Delta (Dll1–4) и Serrate (Jagged1, -2) [11]. Данное взаимодействие инициирует серию протеолитических расщеплений рецептора, в результате чего внутриклеточный домен Notch — NICD (Notch intracellular domain) — транспортируется в ядро, где взаимодействует с ДНК-связывающим кофактором CSL (ком-

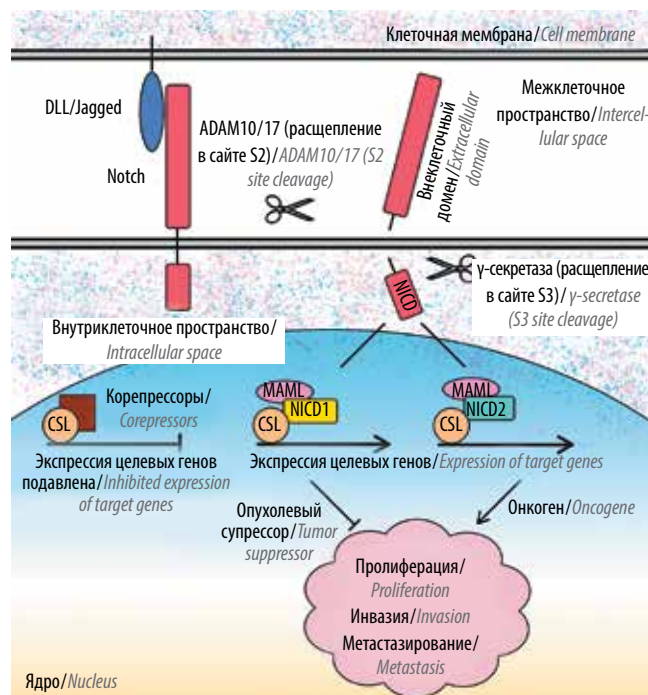


Рис. 1. Схема канонического сигнального пути Notch с учетом противоположности ролей Notch1 и Notch2 в прогрессировании рака мочевого пузыря

Fig. 1. The core Notch signaling pathway taking into account that Notch1 and Notch2 have opposite roles in the progression of bladder cancer

плекс CBF1/RBP-JK/Suppressor of Hairless/LAG-1) и коактиватором MAML (mastermind-like protein). В отсутствие NICD CSL связывает консенсусную последовательность ДНК C/TGTGGGAA, функционируя как транскрипционный репрессор совместно с другими корепрессорами, препятствуя экспрессии целевых генов сигнального пути Notch [12, 13] (рис. 1).

Сигнальный путь Notch в онкоурологии

Данные нескольких работ доказывают непосредственную роль сигнального пути Notch в развитии аденокарциномы почки (рака коры надпочечника). В исследовании С. L. Ronchi и соавт. выявлена корреляция уровней экспрессии компонентов Notch-сигналинга, а также его генов-мишеней с прогрессированием аденокарциномы почки. Экспрессия некоторых таких генов была повышена в образцах карцином ($n = 28$) по сравнению с аденомами ($n = 24$) и нормальной тканью ($n = 28$) (*JAG1* в 27, 15 и 10 % случаев; *NOTCH1* в 13, 8, 0 % случаев; *HEY2* в 66, 61, 33 % случаев соответственно). Высокий уровень экспрессии *JAG1* (продукт *Jagged1*, лиганд сигнального пути Notch) был ассоциирован с ранними стадиями опухолевой прогрессии, небольшим количеством метастазов и большей выживаемостью, в то время как гиперэкспрессия *HEY2* (Hes Related Family BHLH

Transcription Factor With YRPW Motif 2) была связана с более злокачественным фенотипом опухоли и тяжелым течением заболевания [14]. Более детальное изучение роли Jagged1 позволило выявить молекулярный механизм стимуляции пролиферации опухолевых клеток, что доказывает его онкогенную роль в прогрессировании аденокарциномы почки [15].

Сигнальный путь Notch может играть роль опухолевого супрессора при раке предстательной железы через негативную регуляцию транскрипции гена *PTEN*, кодирующего одноименную фосфатазу, которая является компонентом сигнального пути PI3K/PTEN/AKT, связанного с выживанием и клеточной пролиферацией клеток [16]. X.D. Wang и соавт. продемонстрировали, что активность Notch необходима для определения клеточной судьбы будущего эпителия и стромальных элементов при развитии предстательной железы [17]. Инактивация Notch1 приводит к нарушению спецификации базального и люминального эпителия и дегенерации гладких мышц [18, 19], в то время как гиперактивность Notch вызывает чрезмерную пролиферацию эпителия предстательной железы и мышечных волокон [19]. Результаты других работ также подтверждают, что гиперактивность сигнального пути Notch, как и гиперэкспрессия его компонентов (в частности, *JAG1*), ассоциированы с метастазированием и рецидивированием рака предстательной железы [20, 21].

Существуют различные типы злокачественных новообразований почки, однако подавляющее большинство составляют почечно-клеточные карциномы, 11–18 % которых относятся к папиллярному (хромофильному) раку почки. Хромофобный рак почки наименее распространенный и характеризуется наилучшим прогнозом среди остальных типов. Наиболее характерными мутациями, связанными с раком почки, являются изменения генов опухолевых супрессоров, в частности *VHL* (von Hippel–Lindau protein) и *TSC1/2* (tuberous sclerosis complex) [22–26]. Однако по результатам ДНК-микрочипирования также были обнаружены изменения экспрессии компонентов сигнального пути Notch, например повышенная экспрессия *NOTCH1* при хромофобной почечно-клеточной карциноме [27]. Гиперэкспрессия *JAG1* ассоциирована со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с раком почки. С учетом того, что взаимодействие сигнальных путей Notch и HIF/VHL [28], а также TSC [29], приводит к индукции пролиферации клеток тубулярного эпителия, вышеописанные статистические данные имеют под собой молекулярную основу [30]. Как было показано, сигнальный путь Notch конститутивно активен в клеточных линиях почечно-клеточной карциномы человека независимо от активности HIF/VHL [31]. Блокирование сигнального каскада Notch в данных

клеточных линиях приводит к снижению пролиферации в неадгезионных условиях; ксенографты, сформированные такими клеточными сублиниями, отличаются замедленными темпами роста. Однако трансгенная экспрессия *NICD1* в клетках тубулярного эпителия не индуцирует развитие рака почки *in vivo* [30], что свидетельствует о потенциальной роли Notch именно в прогрессировании рака почки, но не в инициации его развития. Анализ профиля экспрессии генов в клетках папиллярного рака почки выявил снижение активности Notch, а также его гена-мишени *HEY1*. При этом была отмечена повышенная экспрессия и внутриядерная локализация *KyoT3/FHL1B* (продукт сплайсинга, являющийся ингибитором канонического сигнального пути Notch) [32]. Кроме этого, делеция компонентов сигнального пути Notch (*NOTCH1*, -2 или *RBP*) приводит к развитию папиллярной микроаденомы *in vivo* [33], что дает основание полагать, что каскад Notch и его компоненты играют опухольсупрессирующую роль при папиллярном раке почки.

Наш анализ базы данных портала GDC (National cancer institute Genomic Data Commons Portal) по состоянию на 2018 г. подтвердил достаточно высокую частоту мутаций компонентов сигнального пути Notch и ассоциированных с ним генов при злокачественных новообразованиях мочеполовой системы (рис. 2) [34].

Опухольсупрессирующая роль компонентов Notch при раке мочевого пузыря

Результаты всего трех исследований действительно доказывают, что несколько компонентов Notch могут проявлять опухольсупрессирующие свойства при РМП [35–37]. В 2014 г. A. Greife и соавт. было показано, что экспрессия рецептора *NOTCH1* и соответствующего ему лиганда *DLL1* по данным гистохимического и ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) анализов в образцах тканей пациентов была снижена при любых степенях злокачественности опухоли и стадиях опухолевой прогрессии РМП. Полученные результаты согласуются с данными о снижении транскрипционной активности сигнального пути Notch в ряде клеточных линий РМП, особенно обладающих высокой способностью к инвазии [35]. Позднее T. Rampias и соавт. и A. Maraver и соавт. опубликовали данные, подтверждающие опухольсупрессирующую роль компонентов не только сигнального пути Notch1, но и NOTCH2, и NOTCH3 [36, 37].

Снижение активности сигнального пути Notch может быть связано с гиперфосфорилированием киназы ERK1 (extracellular signal-regulated kinase 1; другое название — MAPK3) и/или ERK2 (MAPK1), обнаруженном при анализе образцов тканей пациентов [37]. Экзогенная экспрессия *NICD1* в клетках линий РМП,

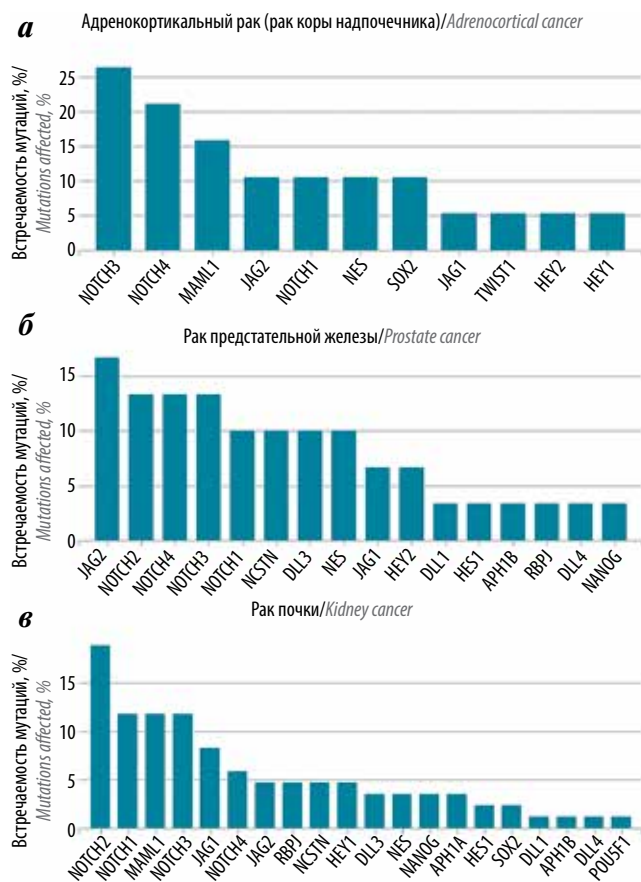


Рис. 2. Распределение наиболее часто мутированных генов-компонентов сигнального пути Notch и ассоциированных с ним генов при раке коры надпочечника (а), предстательной железы (б) и почки (в)
 Fig. 2. Distribution of the most frequently mutated Notch and Notch-associated genes for adrenocortical (a), prostate (б) and kidney (в) cancers

как было показано, приводит к снижению фосфорилирования ERK1 и/или ERK2 и остановке клеточного цикла. Гиперэкспрессия *NICD1* или *NICD2* *in vitro* вызывает транскрипционную активность генов двуспецифичных фосфатаз DUSP (dual specificity phosphatases), в результате чего подавляется фосфорилирование ERK1 и/или ERK2, что приводит к снижению пролиферации клеток. В то время как блокирование сигнального пути Notch с помощью ингибитора γ -секретазы (gamma secretase inhibitor, GSI) имеет обратный эффект [38].

Мутации компонентов сигнального пути Notch при раке мочевого пузыря

Для статической оценки частоты встречаемости мутаций и дупликаций генов сигнального пути Notch при РМП были проведены ряд исследований с использованием клинического материала и анализ базы данных общедоступного ресурса The Cancer Genome Atlas (TCGA, Атлас ракового генома). Т. Rampias и соавт. показали, что потеря копии *NOTCH1* встречается

у 48 % пациентов с РМП как мышечно-инвазивного, так и метастатического типов ($n = 72$) [37], при этом для РМП характерны делеции некоторых участков хромосом, в том числе длинного плеча хромосомы 9, на котором локализован *NOTCH1* [39]. Основываясь на данных TCGA, А. Goriki и соавт. обнаружили изменения количества копий всех 4 рецепторов семейства Notch при РМП ($n = 390$ с полноэкзонным секвенированием): потеря копии *NOTCH1* – в 41,1 % случаев; дупликации *NOTCH2* – в 45,0 % и потеря копии – в 5,9 %; потеря копии *NOTCH3* – в 30,2 %. Несмотря на то, что потеря копии гена при злокачественных новообразованиях может свидетельствовать о его опухолюсупрессирующей функции, а дупликации, напротив, онкогенной активности, анализ данных TCGA выявил отсутствие корреляции числа копий с уровнями экспрессии генов [40], что свидетельствует о наличии других факторов, регулирующих активность сигнального пути Notch. Анализ изменений не только рецепторов сигнального пути Notch, но и других ассоциированных с ним генов выявил, что мутации *MAML1*, *NCSTN*, *PDEN1*, *APH1A*, *APH1B* и *PSENEN* встречаются у 43 % пациентов [37].

По клиническим данным мутации компонентов сигнального пути Notch, в частности потеря копии *NOTCH1*, ассоциированы с плохой выживаемостью [37]. Однако результаты исследований с использованием базы данных TCGA продемонстрировали, что присутствие мутаций в генах *NOTCH1–4* не влияет на выживаемость. Кроме этого, корреляции наличия мутаций генов *NOTCH* со стадиями опухолевой прогрессии РМП метастатического типа не выявлено [40]. К сожалению, статистические данные о процентных соотношениях мутаций в рецепторах семейства Notch у пациентов с РМП сильно разнятся при использовании различных баз данных и проведении исследований с анализом клинического материала. Гены рецепторов *NOTCH* являются очень длинными (*NOTCH1* – 51,35 Кб; *NOTCH2* – 161,91 Кб; *NOTCH3* – 41,35 Кб; *NOTCH4* – 29,23 Кб), поэтому причина возникновения мутаций на столь протяженных участках генома может носить стохастический характер, однако такие мутации могут быть признаны значимыми при определенных параметрах и настройках биоинформатических программ, используемых для анализа данных. Примечательно, что мутации *NOTCH*, выявленные при РМП, не локализованы в «горячих точках» полинуклеотидной цепи и могут быть отнесены к нерегулярным мутациям. Однако на основании анализа базы данных GDC нельзя не принять во внимание высокую частоту мутаций компонентов сигнального пути Notch и ассоциированных с ним генов при РМП. Подавляющее большинство мутаций наиболее часто мутированных генов *NES* (19,58 %) и *JAG1* (13,99 %) принадлежат к группе миссенс-мутаций, остальные –

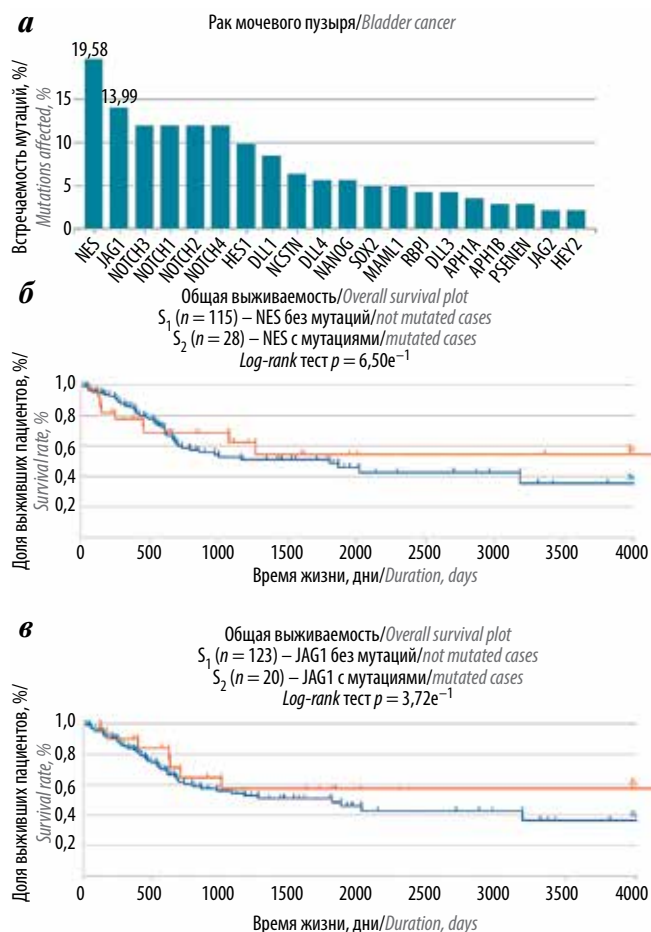


Рис. 3. Анализ наиболее часто мутированных генов-компонентов сигнального пути Notch и ассоциированных с ним генов при раке мочевого пузыря: а – распределение генов ($n = 143$); выживаемость пациентов по методу Каплана–Мейера в зависимости от наличия мутаций NES (б) и JAG1 (в)

Fig. 3. Analysis of the most frequently mutated Notch and Notch-associated genes for bladder cancer: а – genes distribution ($n = 143$); Kaplan–Meier overall survival plots in patients depending on presence/absence of NES (б) и JAG1 (в) mutations

приобретение стоп-кодона и сдвиг рамки считывания (рис. 3) [34].

Таким образом, значимость мутаций *NOTCH* для клинической практики остается неоднозначной ввиду отсутствия достаточной выборки и данных о влиянии некоторых мутаций на функции белков.

In vivo модели сниженной активности сигнального пути Notch

Исследования на моделях *in vivo* проводились на трансгенных мышах, у которых тканеспецифично отсутствовала экспрессия одного из компонентов комплекса γ -секретазы в результате использования специфического канцерогена N-бутил-N-(4-гидроксibuтил) нитрозамина, имеющего высокую селективность к уротелию, или нокаута никастрина (компонент комплекса γ -секретазы), который, как было показано,

индуцирует развитие высокозлокачественного инвазивного уротелиального РМП [41]. Данные опухоли характеризуются фосфорилированными белками ERK1 и/или ERK2, а также экспрессией маркеров клеточной пролиферации (Ki-67 и циклин D1). Кроме этого, выявлена потеря ядерного NICD1 и повышенная экспрессия маркеров клеток базального слоя эпителия TP63 и цитокератина 5, что косвенно указывает на то, что опухоли могли происходить из клеток базального или промежуточного слоя уротелия [37].

Исследование А. Maraver и соавт. было проведено *in vivo* на мышах, нокаутных по генам *Psen* (пресенилин), который является одним из основных белков комплекса γ -секретазы, и *Rbpj* (recombination signal binding protein for immunoglobulin-к J region; транскрипционный регулятор сигнального пути Notch) [36]. Данная работа подтверждает опухольсупрессирующую роль компонентов сигнального пути Notch при РМП, однако использование этой модели не дает возможности изучения роли каждого из компонентов Notch индивидуально. Нокдаун одного из компонентов γ -секретазы влияет не только на Notch-сигналинг, но и на многие другие внутриклеточные сигнальные каскады, поэтому приписывание сигнальному пути Notch одной из ключевых ролей в прогрессировании РМП несколько преувеличено. Более того, комплекс CSL функционирует как транскрипционный репрессор в отсутствие NICD, поэтому их нокдаун может приводить к различным синергичным эффектам.

Инактивация сигнального пути Notch ассоциирована с частотой возникновения плоскоклеточного РМП. Кроме этого, гистологический анализ образцов опухолей, полученных от мышей, нокаутных по генам *Psen* и *Rbpj*, показал, что они являются плоскоклеточными, в то время как только 33 % канцерогениндуцированных опухолей были плоскоклеточными, а остальные – уротелиальными при проведении экспериментов на мышах дикого типа. В контрольных опухолях также была обнаружена экспрессия одного из генов-мишеней сигнального пути Notch – *HES1* (Hes Family BHLH Transcription Factor 1), связанного с индукцией эпителиально-мезенхимального перехода, однако в *Psen*- и *Rbpj*-нокаутных она была снижена [36].

Таким образом, результаты исследований *in vivo* и образцов тканей пациентов дают основание полагать, что *NOTCH1* может играть опухольсупрессирующую роль при РМП, а его потеря может индуцировать развитие плоскоклеточной карциномы и проявление мезенхимальных черт опухолевыми клетками при РМП.

Онкогенная роль компонентов Notch при раке мочевого пузыря

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что *NOTCH2* проявляет преимущественно

онкогенные свойства при РМП [42]. Следовательно, *NOTCH1* и *NOTCH2* обладают антагонистическим эффектом, аналогичное действие данных генов характерно также и для нескольких других видов солидных опухолей, в том числе для медуллобластомы [43] и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [44, 45]. Анализ базы данных TCGA выявил, что высокий уровень экспрессии *NOTCH2* коррелирует с неблагоприятным прогнозом течения заболевания и характерен преимущественно для базальных и мезенхимальных подтипов опухолей. Notch2 чаще детектируется в цитоплазме и ядре опухолевых клеток, что свидетельствует об активности данного сигнального пути, в то время как нормальные клетки уротелия демонстрируют мембранную окраску Notch2 [42].

Экспрессия *NOTCH2* также повышена по сравнению с *NOTCH1* и *NOTCH3* в ряде клеточных линий РМП с мезенхимальным фенотипом, а при анализе профилей экспрессии генов клеточных линий РМП с эпителиальным фенотипом наблюдается обратная ситуация. Исследования *in vitro* с применением методик сайленсинга и гиперэкспрессии *NOTCH2* позволили установить, что Notch2 стимулирует экспрессию генов плюрипотентности, клеточную пролиферацию и инвазию через индукцию эпителиально-мезенхимального перехода. Однако стоит отметить, что эффекты Notch2 являются дозозависимыми и присутствие NICD2 в супрафизиологических концентрациях не способно полностью воссоздать Notch-зависимые внутриклеточные процессы опухолевых клеток. Эксперименты на моделях *in vivo* по введению человеческих опухолевых клеток РМП в стенку мочевого пузыря мыши показали, что гиперэкспрессия NICD2 приводит к повышенной частоте метастазирования в регионарные лимфатические узлы [42]. Блокирование Notch2 с помощью специфического моноклонального антитела, практически не имеющего кросс-реактивности с другими рецепторами семейства Notch [46], приводит к подавлению роста опухоли, что свидетельствует о том, что Notch2 может быть подходящей мишенью в противоопухолевой терапии [42].

T. Rampias и соавт. проанализировали экспрессию генов-мишеней сигнального пути Notch2, в результате чего было показано, что повышенная экспрессия *HEY1* связана с транскрипционной активностью *NOTCH2 in vitro* [37]. При использовании базы данных TCGA установлено, что гиперэкспрессия *HEY1* не коррелирует с выживаемостью пациентов с РМП ($n = 408$), однако ассоциирована с плохой выживаемостью пациентов с базальным РМП [37, 42].

Повышенный уровень экспрессии *NOTCH3*, как было продемонстрировано, стимулирует опухолевый рост и прогрессию *in vivo* и коррелирует с неблагоприятным прогнозом ($n = 59$). Подавление экспрессии *NOTCH3* в клеточных линиях РМП, в том числе

линии, чувствительной к цисплатину, снижает скорость деления опухолевых клеток *in vitro* и темпы роста ксенографтов *in vivo* [47].

Данных литературы о роли Notch4 и лигандов сигнального пути Notch в опухолевой прогрессии РМП крайне мало. Анализ базы данных TCGA выявил наличие генетических альтераций *NOTCH4* у пациентов с РМП в 45,8 % случаев (увеличение числа копий — в 26,7 %, мутации — в 1,0 %) [40].

Компоненты сигнального пути Notch как мишень для противоопухолевой терапии

Последнее из трех протеолитических расщеплений в сайте S3 молекул рецепторов семейства Notch, которое необходимо для высвобождения фрагмента рецептора NICD, используемого при запуске сигнального пути Notch, обеспечивает γ -секретазу (см. рис. 1). Терапевтический подход к блокированию сигнального пути Notch в основном сфокусирован на применении молекул GSI [48]. Некоторые GSI успешно прошли I фазу клинических испытаний на нескольких видах солидных опухолей, но не на РМП [49]. Однако GSI имеют некоторые ограничения в применении, так как помимо влияния на активность сигнального пути Notch, они могут также нарушить CD44, ERBB4 и кадгеринзависимые сигнальные пути, что влечет за собой непредсказуемые последствия. Кроме этого, доказано, что применение GSI вызывает побочные эффекты, в частности желудочно-кишечную недостаточность, атипичный дерматит и рак кожи [49, 50].

Рецепторы семейства Notch синтезируются в виде предшественников, которые процессируются в активную форму фуринподобной конвертазой (расщепление в сайте S1) в аппарате Гольджи. Металлопротеиназа ADAM10/17 вносит разрыв в сайте S2 рецепторов Notch после их связывания с соответствующими лигандами на поверхности клетки (см. рис. 1). Данные ферменты также могут выступать в качестве мишени для противоопухолевой терапии, однако их блокирование может вызвать побочные эффекты, как при применении GSI [51].

С учетом того, что компоненты сигнального пути Notch могут проявлять как опухолюсупрессирующие, так и онкогенные свойства, использование GSI является не лучшим вариантом терапевтического воздействия при РМП. Глобальное ингибирование сигнального пути Notch может способствовать опухолевой прогрессии, в частности из-за снижения активности опухолевого супрессора Notch1, поэтому наиболее перспективным представляется направленное блокирование потенциально онкогенного Notch2-сигналинга. Корпорацией Genentech (США) уже разработаны не обладающие кросс-реактивностью моноклональные антитела к каждому из рецепторов семейства Notch, связывающие регуляторный участок

молекулы, что делает белок не способным подвергаться конформационным изменениям, необходимым для расщепления ADAM10/17 [46]. Данные вещества еще не участвовали в клинических испытаниях, но продемонстрировали высокую эффективность в доклинических исследованиях РМП [50]. Компания OncoMed Pharmaceuticals (США) протестировала антитело к Notch1 (бронтиксумаб) [52] и Notch2/3 (тарекстумаб) [53] на ранних стадиях клинических испытаний. Моноклональное и двуспецифичное антитела к DLL4 и DLL4/VEGF (vascular endothelial growth factor) соответственно на данный момент также проходят доклинические испытания [49, 54–57].

Заключение

Сигнальный путь Notch и его компоненты могут играть роль как опухолевых супрессоров, так и онкогенов в зависимости от типа ткани и клеточного микроокружения. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что Notch1 и Notch2 антагонистично влияют на рост, инвазию и метастазирование при РМП. Несмотря на то что между данными некоторых научно-исследовательских работ наблюдаются явные противоречия, изменения экспрессии на уровне ДНК, РНК и белков в образцах тканей пациентов, а также результаты доклинических

исследований, проведенных на клеточных линиях и моделях *in vivo*, подтверждают двойную роль Notch-сигналинга при РМП. На сегодняшний день основной терапевтической стратегией глобального ингибирования сигнального пути Notch при РМП является применение GSI, однако с учетом выявленных значительных различий во влиянии компонентов Notch на опухолевую прогрессию данный метод представляется уже не рациональным и требует пересмотра существующих подходов. Противоположные эффекты Notch1 и Notch2 доказывают необходимость изучения компонентов сигнального пути Notch отдельно, так как каждый из них может являться потенциальной мишенью при разработке новых стратегий таргетных терапий. К сожалению, накопившихся за последние годы данных недостаточно для полного представления молекулярных механизмов инициации и опухолевой прогрессии, ассоциированных с Notch, а существующие модели *in vitro* и *in vivo* не способны точно воссоздать и имитировать процессы, а также отследить динамику развития злокачественных новообразований. Однако с учетом полученных на сегодняшний день результатов дальнейшие исследования, разработка и дизайн новых терапевтических стратегий представляются крайне перспективными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eurur.o.2016.06.010. PMID: 27370177.
2. Malats N., Real F. X. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):177–89. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.10.001. PMID: 25836927.
3. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID: 26952546.
4. Hussain M.H., Wood D.P., Bajorin D.F. et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5680–4. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6901. PMID: 19858384.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965. PMID: 24476821.
6. Wilson A., Radtke F. Multiple functions of Notch signaling in self-renewing organs and cancer. *FEBS Lett* 2006;580(12):2860–8. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.03.024. PMID: 16574107.
7. Weng A.P., Ferrando A.A., Lee W. et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306(5694):269–71. DOI: 10.1126/science.1102160. PMID: 15472075.
8. Lin C., Zheng H., Wang C. et al. Mutations increased overexpression of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell Int* 2012;12:13. DOI: 10.1186/1475-2867-12-13. PMID: 22480166.
9. Clay M.R., Varma S., West R.B. MAST2 and NOTCH1 translocations in breast carcinoma and associated pre-invasive lesions. *Hum Pathol* 2013;44(12):2837–44. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.08.001. PMID: 24140425.
10. Tonon G., Modi S., Wu L. et al. t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway. *Nat Genet* 2003;33(2):208–13. DOI: 10.1038/ng1083. PMID: 12539049.
11. Hori K., Sen A., Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *J Cell Sci* 2013;126(Pt 10):2135–40. DOI: 10.1242/jcs.127308. PMID: 23729744.
12. Hsieh J.J., Hayward S.D. Masking of the CBF1/RBPJ kappa transcriptional repression domain by Epstein-Barr virus EBNA2. *Science* 1995;268(5210):560–3. PMID: 7725102.
13. Dou S., Zeng X., Cortes P. et al. The recombination signal sequence-binding protein RBP-2N functions as a transcriptional repressor. *Mol Cell Biol* 1994;14(5):3310–9. PMID: 8164682.
14. Ronchi C.L., Sbiera S., Altieri B. et al. Notch1 pathway in adrenocortical carcinomas: correlations with clinical outcome. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(4):531–43. DOI: 10.1530/ERC-15-0163. PMID: 25979380.
15. Simon D.P., Giordano T.J., Hammer G.D. Upregulated JAG1 enhances cell proliferation in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2452–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2371. PMID: 22427350.
16. Toso A., Revandkar A., Di Mitri D. et al. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity. *Cell Rep* 2014;9(1):75–89. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.044. PMID: 25263564.

17. Wang X.D., Leow C.C., Zha J. et al. Notch signaling is required for normal prostatic epithelial cell proliferation and differentiation. *Dev Biol* 2006;290(1):66–80. DOI: 10.1016/j.ydbio.2005.11.009. PMID: 16360140.
18. Wu X., Xu K., Zhang L. et al. Differentiation of the ductal epithelium and smooth muscle in the prostate gland are regulated by the Notch/PTEN-dependent mechanism. *Dev Biol* 2011;356(2):337–49. DOI: 10.1016/j.ydbio.2011.05.659. PMID: 21624358.
19. LaTulippe E., Satagopan J., Smith A. et al. Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease. *Cancer Res* 2002;62(15):4499–506. PMID: 12154061.
20. Santagata S., Demichelis F., Riva A. et al. JAGGED1 expression is associated with prostate cancer metastasis and recurrence. *Cancer Res* 2004;64(19):6854–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2500. PMID: 15466172.
21. Zayzafoon M., Abdulkadir S.A., McDonald J.M. Notch signaling and ERK activation are important for the osteomimetic properties of prostate cancer bone metastatic cell lines. *J Biol Chem* 2004;279(5):3662–70. DOI: 10.1074/jbc.M308158200. PMID: 14602722.
22. Peruzzi B., Athauda G., Bottaro D.P. The von Hippel–Lindau tumor suppressor gene product represses oncogenic beta-catenin signaling in renal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(39):14531–6. DOI: 10.1073/pnas.0606850103. PMID: 16983094.
23. Turcotte S., Chan D.A., Sutphin P.D. et al. A molecule targeting VHL-deficient renal cell carcinoma that induces autophagy. *Cancer Cell* 2008;14(1):90–102. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.06.004. PMID: 18598947.
24. Ding M., Cui S., Li C. et al. Loss of the tumor suppressor Vhlh leads to upregulation of Cxcr4 and rapidly progressive glomerulonephritis in mice. *Nat Med* 2006;12(9):1081–7. DOI: 10.1038/nm1460. PMID: 16906157.
25. Patel U., Simpson E., Kingswood J.C., Saggat-Malik A.K. Tuberosc sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiolipoma. *Clin Radiol* 2005;60(6):665–73. DOI: 10.1016/j.crad.2005.01.009. PMID: 16038693.
26. Walker C. Molecular genetics of renal carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1998;26(1):113–20. DOI: 10.1177/019262339802600113. PMID: 9502393.
27. Aparicio L.M., Villamil V.M., Gallego G.A. et al. Expression of Notch1 to -4 and their ligands in renal cell carcinoma: a tissue microarray study. *Cancer Genomics Proteomics* 2011;8(2):93–101. PMID: 21471519.
28. Gustafsson M.V., Zheng X., Pereira T. et al. Hypoxia requires Notch signaling to maintain the undifferentiated cell state. *Dev Cell* 2005;9(5):617–28. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.09.010. PMID: 16256737.
29. Karbowniczek M., Zitserman D., Khabibullin D. et al. The evolutionarily conserved TSC/Rheb pathway activates Notch in tuberous sclerosis complex and *Drosophila* external sensory organ development. *J Clin Invest* 2010;120(1):93–102. DOI: 10.1172/JCI40221. PMID: 20038815.
30. Bielez B., Sirin Y., Si H. et al. Epithelial Notch signaling regulates interstitial fibrosis development in the kidneys of mice and humans. *J Clin Invest* 2010;120(11):4040–54. DOI: 10.1172/JCI43025. PMID: 20978353.
31. Sjolund J., Johansson M., Manna S. et al. Suppression of renal cell carcinoma growth by inhibition of Notch signaling *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 2008;118(1):217–28. DOI: 10.1172/JCI32086. PMID: 18079963.
32. Liang L., Zhang H.W., Liang J. et al. KyoT3, an isoform of murine FHL1, associates with the transcription factor RBP-J and represses the RBP-J-mediated transactivation. *Biochim Biophys Acta* 2008;1779(12):805–10. DOI: 10.1016/j.bbagr.2008.08.001. PMID: 18760388.
33. Surendran K., Selassie M., Liapis H. et al. Reduced Notch signaling leads to renal cysts and papillary microadenomas. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):819–32. DOI: 10.1681/ASN.2009090925. PMID: 20378824.
34. <https://portal.gdc.cancer.gov/>.
35. Greife A., Jankowiak S., Steinbring J. et al. Canonical Notch signalling is inactive in urothelial carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:628. DOI: 10.1186/1471-2407-14-628. PMID: 25167871.
36. Maraver A., Fernandez-Marcos P.J., Cash T.P. et al. NOTCH pathway inactivation promotes bladder cancer progression. *J Clin Invest* 2015;125(2):824–30. DOI: 10.1172/JCI78185. PMID: 25574842.
37. Rampias T., Vgenopoulou P., Avgeris M. et al. A new tumor suppressor role for the Notch pathway in bladder cancer. *Nat Med* 2014;20(10):1199–205. DOI: 10.1038/nm.3678. PMID: 25194568.
38. Xu T., Wu X., Chen Q. et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid A on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway. *PLoS One* 2015;9(7):e102292. DOI: 10.1371/journal.pone.0102292. PMID: 25019380.
39. Kimura F., Flori A.R., Seifert H.H. et al. Destabilization of chromosome 9 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2001;85(12):1887–93. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2154. PMID: 11747331.
40. Goriki A., Seiler R., Wyatt A.W. et al. Unravelling disparate roles of NOTCH in bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15(6):345–57. DOI: 10.1038/s41585-018-0005-1. PMID: 29643502.
41. Garcia-Cao I., Duran A., Collado M. et al. Tumour-suppression activity of the proapoptotic regulator Par4. *EMBO Rep* 2005;6(6):577–83. DOI: 10.1038/sj.embor.7400421. PMID: 15877079.
42. Hayashi T., Gust K.M., Wyatt A.W. et al. Not all NOTCH is created equal: the oncogenic role of NOTCH2 in bladder cancer and its implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2981–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2360. PMID: 26769750.
43. Fan X., Mikolaenko I., Elhassan I. et al. Notch1 and Notch2 have opposite effects on embryonal brain tumor growth. *Cancer Res* 2004;64(21):7787–93. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1446. PMID: 15520184.
44. Mazur P.K., Einwächter H., Lee M. et al. Notch2 is required for progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(30):13438–43. DOI: 10.1073/pnas.1002423107. PMID: 20624967.
45. Hanlon L., Avila J.L., Demarest R.M. et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in a model of K-ras-induced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2010;70(11):4280–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4645. PMID: 20484026.
46. Wu Y., Cain-Hom C., Choy L. et al. Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors. *Nature* 2010;464(7291):1052–7. DOI: 10.1038/nature08878. PMID: 20393564.
47. Zhang H., Liu L., Liu C. et al. Notch3 overexpression enhances progression and chemoresistance of urothelial carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(21):34362–73. DOI: 10.18632/oncotarget.16156. PMID: 28416766.
48. Luistro L., He W., Smith M. et al. Preclinical profile of a potent γ -secretase inhibitor targeting notch signaling with *in vivo* efficacy and pharmacodynamic properties. *Cancer Res* 2009;69(19):7672–80. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1843. PMID: 19773430.
49. Yuan X., Wu H., Xu H. et al. Notch signaling: An emerging therapeutic target for cancer treatment. *Cancer Lett* 2015;369(1):20–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.048. PMID: 26341688.
50. Doody R.S., Raman R., Farlow M. et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369(4):341–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1210951. PMID: 23883379.

51. Dobranowski P., Ban F., Contreras-Sanz A. et al. Perspectives on the discovery of NOTCH2-specific inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 2018;91(3):691–706. DOI: 10.1111/cbdd.13132. PMID: 29078041.
52. Ferrarotto R., Mitani Y., Diao L. et al. Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to Notch1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2017;35(3):352–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5264. PMID: 27870570.
53. Yen W.C., Fischer M.M., Axelrod F. et al. Targeting notch signaling with a Notch2/Notch3 antagonist (Tarextumab) inhibits tumor growth and decreases tumor-initiating cell frequency. *Clin Cancer Res* 2015;21(9):2084–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2808. PMID: 25934888.
54. Lee D., Kim D., Choi Y.B. et al. Simultaneous blockade of VEGF and DLL4 by HD105, a bispecific antibody, inhibits tumor progression and angiogenesis. *MAbs* 2016;8(5):892–904. DOI: 10.1080/19420862.2016.1171432. PMID: 27049350.
55. Andersson E.R., Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signaling – are we there yet? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(5):357–78. DOI: 10.1038/nrd4252. PMID: 24781550.
56. Espinoza I., Pochampally R., Xing F. et al. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* 2013;6:1249–59. DOI: 10.2147/OTT.S36162. PMID: 24043949.
57. Kangsamaksin T., Murtomaki A., Kofler N.M. et al. NOTCH decoys that selectively block DLL/NOTCH or JAG/NOTCH disrupt angiogenesis by unique mechanisms to inhibit tumor growth. *Cancer Discov* 2015;5(2):182–97. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0650. PMID: 25387766.

Вклад авторов

М.В. Новикова: написание текста рукописи;

Б.П. Копнин: анализ баз данных и обработка полученных результатов;

П.Б. Копнин: поиск и анализ публикаций по теме статьи, редактирование рукописи.

Authors' contributions

M.V. Novikova: article writing;

B.P. Kopnin: database analysis and processing of the results;

P.B. Kopnin: search and analysis of publications on the topic of the article, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Новикова/M.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-1974-3790>

Б.П. Копнин/B.P. Kopnin: <https://orcid.org/0000-0003-3100-2212>

П.Б. Копнин/P.B. Kopnin: <https://orcid.org/0000-0002-2078-4274>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 14-15-00467).

Financing. The study was performed with the support of Russian Science Foundation (agreement No. 14-15-00467).

Статья поступила: 26.09.2018. **Принята к публикации:** 06.11.2018.

Article received: 26.09.2018. **Accepted for publication:** 06.11.2018.

Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы

Н.Н. Бувич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Наталья Николаевна Бувич buevich_nn@mail.ru

Рак предстательной железы является серьезной проблемой среди мужского населения планеты. Несмотря на медленное развитие заболевания, каждый год от этой патологии умирают тысячи мужчин. Поэтому лечение рака предстательной железы остается важным и актуальным вопросом. В настоящем обзоре освещены результаты различных стратегий лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, лечение рака предстательной железы

Для цитирования: Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2019;15(1):117–24.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124

The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature

N.N. Buevich, S.A. Protsenko, A.K. Nosov, S.A. Reva, A.S. Artemyeva, M.V. Berkut

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer is the largest problem among the male population of the planet, despite the slow development of the disease, thousands of men die from this disease every year. Taking into account the following facts, we can say about the importance and relevance of this problem. This review highlights the results of different treatment strategies for high and very high risk prostate cancer.

Key words: prostate cancer, high risk, treatment of prostate cancer

For citation: Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):117–24.

Ежегодно количество выявленных новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) достигает порядка 396 тыс. В структуре смертности от злокачественных новообразований данная патология в ряде стран мира занимает 2–3-е место, а в США и Норвегии — 1-е. Среди мужчин смертность от РПЖ занимает 2-е место после смертности от рака легких в мире. Летальность на 1-м году жизни у лиц с данным заболеванием составляет около 30 %. В России в структуре заболеваемости онкологической патологией РПЖ занимает 4-е место [1]. Причем у 60–80 % обратившихся при первичном обследовании выявляют метастазы или местнораспространенные формы опухоли. В среднем РПЖ может быть диагностирован у каждого 6-го мужчины, причем с возрастом его вероятность только увеличивается [2]. К факторам риска развития РПЖ несомненно

относят наследственность, наличие у родственников I степени родства РПЖ (брат и/или отец), рака молочной железы и/или яичников (сестра и/или мать), герминальной мутации в гене *BRCA2*, а также другие факторы, такие как возраст (риск заболевания возрастает с возрастом); употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения и жареного мяса, продуктов с избыточным содержанием гетероциклических аминов; диета с низким содержанием лейкопинов, антиоксидантов, фитоэстрогенов, витамина Е и селена; профессиональные вредности (работа с кадмием, в резиновой промышленности).

Таким образом, социальное значение данной патологии настолько велико, что исследования по проблеме локализованного РПЖ занимают одно из ведущих мест в современной клинической онкологии.

Рак предстательной железы высокого риска: оцениваем ли мы его всерьез?

Важнейшую роль в выборе тактики лечения играют группы риска пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Стратификация риска у мужчин с недавно диагностированным раком отражает прогноз заболевания, дает возможность врачам выбирать оптимальную лечебную тактику для каждого больного. Несмотря на то что большинство пациентов положительно отвечают на проводимую терапию, у 15 % пациентов заболевание прогрессирует. Около 20 % всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск. Идентификация этих пациентов крайне важна, так как для их лечения возможно использование мультимодальной терапии, ориентируясь как на местные, так и на системные факторы заболевания. В данную корреляцию будут входить пациенты с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) >20 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10 или с клинической стадией cT3a [3, 4]. Сводная характеристика определения пациентов с высоким риском РПЖ в современной литературе представлена в табл. 1 [5].

По мнению ряда авторов, несмотря на наличие данных классификаций, 5-летняя безрецидивная выжива-

емость (БРВ) у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) не является достоверной и колеблется от 50 до 80 % [6]. Наличие РПЖ с индексом Глисона 8–10 в сочетании с другими неблагоприятными патологическими данными, такими как положительный хирургический край, экстракапсулярная и семенная пузырчатая инвазия, говорит об особенно высоком риске биохимического рецидива после РПЭ [7, 8]. Следовательно, встает вопрос, на какой параметр необходимо ориентироваться при выборе тактики лечения? Для уточнения индивидуального прогноза у пациентов с высоким риском может использоваться индекс Глисона [9]. Анализ литературы показал, что наличие у пациента РПЖ индекса Глисона 8 указывает на более низкий риск биохимического рецидива, чем у пациентов с индексом Глисона 9–10 [10]. С учетом вышесказанного нужно отметить, что Международное общество уропатологов утвердило пересмотренную систему классификации и разделило пациентов с индексами Глисона 8 и 9–10 на 2 разные прогностические группы, в которых последних следует отнести к более агрессивным опухолям, поэтому данная группа больных требует мультимодального подхода терапии [11, 12].

Рак предстательной железы высокого риска является главной темой научных работ в области урологии,

Таблица 1. Сводная характеристика определения пациентов с высоким риском рака предстательной железы

Table 1. Summary characteristic for determination of patients with high risk of prostate cancer

Данные литературы Literature data	Характеристика Characteristic
A.V. d'Amico et al. [3]	Уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, и/или индекс Глисона ≥ 8 , и/или $\geq cT2c$ PSA level ≥ 20 ng/ml, and/or Gleason score ≥ 8 , and/or cT2c
M. Spahn et al. [13]	
J. Walz et al. [9]	≥ 2 признаков высокого риска (уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8–10 и cT3–4) ≥ 2 signs of high risk (PSA level ≥ 20 ng/ml, Gleason score 8–10 and cT3–4)
S. Joniau et al. [14]	
D. Sondi et al. [15]	Индекс Глисона 8–10 в сочетании с ≥ 1 факторами высокого риска (уровень ПСА >20 нг/мл, cT3–4) Gleason score 8–10 in combination with ≥ 1 high risk factors (PSA level ≥ 20 ng/ml, cT3–4)
D. Sondi et al. [16]	Индекс Глисона 8–10 или наличие других факторов высокого риска по NCCN Gleason score 8–10 or presence of other high risk factors per NCCN
Руководство NCCN [17] NCCN Guidelines [17]	Высокий: T3a или индекс Глисона 8–9, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл Очень высокий: T3b–T4 или индекс Глисона 9–10 High: T3a or Gleason score 8–9, PSA level ≥ 20 ng/ml Very high: T3b–T4 or Gleason score 9–10
Руководство EAU [6] EAU Guidelines [6]	Уровень ПСА >20 нг/мл, и/или индекс Глисона >7 , и/или cT2c PSA level >20 ng/ml, and/or Gleason score >7 , and / or cT2c

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА — простатический специфический антиген; индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона; NCCN — Национальная комплексная онкологическая сеть; EAU — Европейская ассоциация урологов.

Note. Here and in table 2: PSA — prostate-specific antigen; NCCN — the National Comprehensive Cancer Network; EAU — the European Association of Urology.

Таблица 2. Рекомендуемый алгоритм лечения местно-распространенного рака предстательной железы (T3–4N0M0)

Table 2. Recommended treatment algorithm for locally advanced prostate cancer (T3–4N0M0)

Высокий риск: T3a, или индекс Глисона 8–10, или уровень ПСА >20 нг/мл High risk: T3a, or Gleason score 8–10, or PSA level >20 ng/ml	Крайне высокий риск рецидива: T3b–T4 Exceptionally high recurrence risk: T3b–T4
Дистанционная лучевая терапия (3D, IMRT до 81 Гр) + длительный курс андрогендепривационной терапии (2–3 года) или в отдельных случаях радикальная простатэктомия + лимфаденэктомия ± адъювантная лучевая терапия External beam therapy (3D, IMRT up to 81 Gy) + long-term androgen deprivation therapy (2–3 years) or in some cases radical prostatectomy + lymph node dissection ± adjuvant radiotherapy	Дистанционная лучевая терапия (3D, IMRT до 81 Гр) + длительный курс андрогендепривационной терапии (2–3 года) или гормонотерапия (только для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией) External beam therapy (3D, IMRT up to 81 Gy) + long-term androgen deprivation therapy (2–3 years) or hormone therapy (only for patients with severe concomitant pathology)

Примечание. IMRT — лучевая терапия с модуляцией интенсивности.

Note. IMRT — intensity-modulated radiation therapy.

а количество опубликованных статей увеличивается с каждым годом. Поиск научной литературы с использованием ключевых слов, таких как «рак предстательной железы», «высокий риск» и «лечение РПЖ с высоким риском», дал 159 241, 5768 и 4528 публикаций соответственно. Несмотря на огромное количество статей данной тематики, не существует схемы, которая позволит надежно гарантировать результаты лечения РПЖ высокого риска.

По данным практических рекомендаций по лекарственному лечению РПЖ [15] при стадии T3a–bN0/1M0, выполнение РПЭ может быть рекомендовано при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев РПЭ — первый этап мультимодального лечения таких больных. Альтернативой хирургии, особенно при N1, является лучевая терапия (ЛТ) в комбинации с андрогендепривационной (АДТ), медикаментозной (в течение не менее 2 лет) или хирургической (двусторонней орхидэктомией) терапией (табл. 2). АДТ без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению хирургического или лучевого лечения.

Вопрос об оптимальном методе лечения данной патологии у пациентов группы высокого риска остается дискуссионным. Необходима уточненная классификация, позволяющая раннее и точное выявление проблемы, для того чтобы разработать более эффективные парадигмы лечения.

Анализ проведения лучевой терапии в сочетании с гормональной терапией у пациентов с высоким риском рака предстательной железы

В мировой литературе существуют данные о вероятности возникновения рецидива заболевания более чем у 50 % пациентов в течение 10 лет после проведения РПЭ по поводу локализованного РПЖ

высокого риска [18, 19]. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) [17] и Европейской ассоциации урологов (EAU) [20] стандартом лечения таких больных является ЛТ в сочетании с длительной АДТ. Однако проводятся исследования эффективности и целесообразности применения данного подхода именно для группы пациентов с высоким риском.

М. Bolla и соавт. в исследовании EORTC 22863 сравнивали применение ЛТ в монорежиме и в комбинации с длительной АДТ в течение 3 лет у пациентов с местно-распространенным РПЖ. У мужчин с клинической стадией T3–4 комбинированная терапия ассоциировалась со снижением частоты отдаленного метастазирования и увеличением выживаемости при медиане наблюдения 9 лет [21]. В аналогичном исследовании RTOG 85-31 оценивалась эффективность адъювантного режима АДТ при неблагоприятном прогнозе (клиническая стадия T3, поражение регионарных лимфатических узлов). Медиана наблюдения составила 11 лет. Добавление АДТ ассоциировалось со значительным увеличением показателей 10-летней общей выживаемости (49 % против 39 %; $p = 0,002$) [22].

А. Magli и соавт. приводят данные исследования II фазы, проведенного в период с 2009 по 2012 г. В протокол был включен 41 пациент с РПЖ высокого риска. Лечение проводилось путем мультимодальной терапии, включающей 25 гипофракционированных облучений, суммарная доза составила 67,5 Гр (2,7 Гр за фракцию) на область предстательной железы, 56,25 Гр (2,25 Гр за фракцию) на область семенных пузырьков и 50,0 Гр (2,0 Гр за фракцию) на область тазовых лимфатических узлов (включая общие подвздошные лимфатические узлы), с одновременной длительной АДТ. Гормональная терапия началась за 3–6 мес до ЛТ и продолжалась в среднем в течение года. Был отмечен допустимый уровень

токсичности и переносимости, 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 95,1 % [7].

В 2018 г. были опубликованы данные проспективного исследования II фазы с использованием стереотаксической абляционной ЛТ при РПЖ высокого риска. В исследование были включены 60 пациентов, по 30 пациентов в каждой группе. Медиана наблюдения составила 5,6 и 4,0 года, медиана уровня ПСА — 0,02 нг/мл для обеих групп. Первая группа больных получала дозу облучения на область предстательной железы 40 Гр и область семенных пузырьков 30 Гр, 2-я группа — на область предстательной железы 40 Гр и область семенных пузырьков 25 Гр. Общая выживаемость при 5-летнем наблюдении составляла 93,2 и 96,7 % соответственно ($p = 0,86$). Стереотаксическая абляционная ЛТ при РПЖ высокого риска ассоциируется со стойким уровнем выживаемости без биохимического прогрессирования, что может быть сопоставимо с другими методами ЛТ.

P. Warde и соавт. проанализировали исследование RTOG, в котором были рандомизированы 1205 мужчин с местно-распространенным РПЖ: пациенты 1-й группы получали АДТ в сочетании с ЛТ на область предстательной железы и тазовых лимфатических узлов, больные 2-й группы — только гормональную терапию. Медиана наблюдения составила 6 лет. Добавление ЛТ ассоциировалось с увеличением показателей общей выживаемости и минимальной токсичностью (7-летняя общая выживаемость в 1-й группе составила 74 %, во 2-й — 66 %; $p = 0,033$) [23].

Гормональная терапия в монорежиме может быть назначена ввиду наличия у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний и в случае, если проведение хирургического или лучевого лечения не представляется возможным [24]. Существует несколько вариантов АДТ, в том числе хирургическая кастрация, монотерапия нестероидными антиандрогенами и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, причем последний наиболее часто используется [25]. Действующие в настоящее время рекомендации EAU не рекомендуют проведение монотерапии антиандрогенами на основании обзора Кокрановской базы данных, в котором выявлена более высокая общая выживаемость для агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве АДТ 1-й линии при прогрессирующем РПЖ [16]. Тем не менее в скандинавских странах монотерапия антиандрогенами часто используется в качестве АДТ 1-й линии при метастатическом РПЖ и раке высокого риска [26]. Несмотря на то что в большинство исследований были включены мужчины с метастатической формой заболевания, анализ подгруппы больных с неметастатическим РПЖ показал сходную общую выживаемость.

Однако и у данного лечения возможны отрицательные последствия, ведь длительное применение гормональной терапии связано со значительным количеством побочных эффектов, включающих остеопороз, приливы, снижение когнитивной функции, импотенцию, снижение либидо, гинекомастию и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [27, 28], не говоря уже о рисках, связанных с применением ЛТ. Вопрос, какую лечебную тактику выбрать с точки зрения максимальной эффективности при минимальных осложнениях, остается открытым.

Актуальность проведения радикальной простатэктомии

В течение многих лет РПЭ являлась «золотым стандартом» лечения больных РПЖ с низким и промежуточным риском, в то время как терапия РПЖ высокого риска ассоциировалась исключительно с проведением ЛТ в комбинации с гормональной терапией.

В настоящее время, согласно актуальным клиническим рекомендациям, одна из опций выбора лечения мужчин, страдающих РПЖ высокого риска, — РПЭ, ключевым аспектом которой является максимально возможное удаление опухолевого процесса. Имеются данные исследований, в которых хирургическое вмешательство стало методом выбора для этой группы пациентов и обеспечило хорошие онкологические результаты [29]. С учетом неоднородности группы больных, имеющих высокий риск РПЖ, максимальной эффективности от оперативного вмешательства можно ожидать у пациентов с полностью удаленной, локализованной в гистологическом препарате опухолью [30].

A. Briganti и соавт. в своем исследовании получили 10-летнюю БРВ 65,6 и 47,4 % в группах с локализованной и нелокализованной в гистологическом препарате опухолью. Десятилетняя раковоспецифическая (скорректированная) выживаемость составила 98,2 и 87,6 % соответственно [31]. Наличие локализованной в гистологическом препарате опухоли вследствие радикального лечения обеспечивает наиболее высокую БРВ и раковоспецифическую выживаемость.

Шведские ученые представили данные исследования смертности более чем 34 тыс. мужчин в течение 15 лет после проведения РПЭ или ЛТ, которые явно демонстрируют определенное преимущество хирургического метода в качестве первичного лечения [32].

S. Serni и соавт. оценили результаты проведения РПЭ 116 пациентам, имеющим индекс Глисона ≥ 8 . Показатели 3- и 5-летней БРВ составили 84,6 и 78,1 % соответственно ($p \leq 0,05$) [33].

Интересный факт отмечен F. Abdollah и соавт. [34]. В ряде случаев для пациентов моложе 69 лет рекомендовано прибегнуть к РПЭ ввиду более высокой

вероятности летального исхода, тогда как у пациентов в возрасте более 70 лет наблюдается эквивалентность ЛТ и РПЭ на первом этапе лечения.

А. Tewari и соавт. провели единое многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включающее 453 пациента с РПЖ высокого риска, имеющих индекс Глисона ≥ 8 [18]. Целью работы явилось сравнение 3 методов лечения: консервативной терапии ($n = 197$), РПЭ ($n = 119$) и ЛТ ($n = 137$). Общая выживаемость после консервативного лечения составила 5,2 года, после ЛТ — 6,7 года, после РПЭ — 9,7 года. Раковоспецифическая выживаемость составила 7,8 года для консервативного лечения и более 14 лет для ЛТ и хирургического лечения. Риск летального исхода после РПЭ был на 68 % ниже, чем после консервативного лечения, и на 49 % ниже, чем после ЛТ ($p < 0,001$ и $p < 0,053$ соответственно).

S.A. Boorjian и соавт. проанализировали опыт клиники Mayo: 10-летняя БРВ составила 55 %, выживаемость без системной прогрессии — 89 % [29].

Таким образом, необходимо отметить, что существенное влияние на исходы терапии оказывает количество предоперационных факторов высокого риска РПЖ. Так, наличие более 2 факторов значительно ухудшает прогноз после оперативного лечения, поэтому таким пациентам нужен системный подход, сочетающий в себе РПЭ с проведением ЛТ или лекарственной терапии.

Адьювантное лечение как метод выбора терапии рака предстательной железы высокого риска

При обсуждении хирургического вмешательства с пациентом, имеющим РПЖ высокого и очень высокого риска, следует четко указать, что может потребоваться дополнительное лечение. Такие данные отмечены у 56–78 % пациентов [35].

Роль адьювантной химиотерапии после ЛТ в лечении РПЖ была недавно оценена в большом исследовании III фазы RTOG 0521, в которое включены 563 пациента с высоким риском РПЖ [36]. При медиане наблюдения 5,5 года 4-летняя общая выживаемость составила 89 % (АДТ + ЛТ) и 93 % (АДТ + ЛТ + доцетаксел) ($p = 0,04$). Кроме этого, наблюдалось абсолютное 10 % снижение показателя БРВ (65 % против 55 %; $p = 0,04$). Это ключевое исследование легло в основу для клинических рекомендаций при проведении химиотерапии после ЛТ у пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска в качестве одной из опций системного лечения.

В исследование III фазы SPCG 12 были включены 459 пациентов. Больные были рандомизированы в 2 группы: пациентам 1-й группы выполнена РПЭ с последующим применением доцетаксела в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед в течение 6 циклов (без кортикостероидов или АДТ); пациентам 2-й группы было

предложено динамическое наблюдение после РПЭ. Первичной и конечной точкой исследования стало наличие биохимического рецидива (уровень ПСА $> 0,5$ нг/мл). Медиана наблюдения составила 56,8 мес. За это время частота биохимического прогрессирования была выше в группе адьювантной терапии и составила 44,8 % против 38,9 % ($p = 0,7$). Был сделан вывод об отсутствии пользы или потенциального вреда при добавлении доцетаксела у пациентов с высоким риском РПЖ [37, 38]. В табл. 3 приведены сводные данные исследований с применением химиотерапии в адьювантном режиме.

В исследовании GETUG 12 1-я группа пациентов получала доцетаксел и эстрамустинофосфат в сочетании с АДТ, 2-я группа — только гормональную терапию. Результаты показали, что 8-летняя БРВ была выше в 1-й группе и составила 62 % против 50 % во 2-й группе ($p = 0,017$) [35].

Послеоперационная ЛТ в лечении РПЖ высокого риска может улучшить результаты, но ее роль остается спорной. В 2012 г. на ежегодном конгрессе EAU был проведен сравнительный анализ результатов исследований SWOG S8794 и EORTC 22911. Отмечены различия в показателях общей и опухолевоспецифической выживаемости, что связано с немногими различиями критериев включения в исследования и их дизайна. В исследовании SWOG S8794 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 73 % у пациентов, которым проводилась ЛТ в адьювантном режиме, и 44 % без нее. В исследовании EORTC 22911 отмечено улучшение 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования (60,6 % против 38,2 %; $p < 0,0001$). В продолжении автор затронул вопрос о роли положительного хирургического края и его значении в разных группах прогноза по D'Amico [3]. Достоверно доказано, что наличие положительного хирургического края в сочетании с индексом Глисона более 6 неоспоримо влияет на БРВ и служит показателем к выполнению адьювантной ЛТ. Проведение же такого этапа лечения, безусловно, улучшает показатели БРВ у данной категории пациентов.

Концепция неoadьювантной терапии рака предстательной железы

Неoadьювантная терапия не является стандартом лечения, однако результаты последних исследований отмечают широкое ее применение при РПЖ высокого и очень высокого риска.

Недавние данные метаанализа продемонстрировали, что АДТ в неoadьювантном режиме незначительно изменяла показатели общей выживаемости и БРВ по сравнению с проведением только оперативного лечения [37].

Другое исследование II фазы включало 30 пациентов с местно-распространенным РПЖ высокого

Таблица 3. Сводные данные исследований применения химиотерапии в адъювантном режиме

Table 3. Summary data of studies on the use of chemotherapy in adjuvant regimen

Исследование Study	Адъювантный режим терапии Adjuvant therapy regimen	Число участников Number of participants	Результат Result
RTOG 0521	Рандомизация: АДТ + лучевая терапия + доцетаксел + преднизолон против АДТ + лучевая терапия Randomization: ADT + radiotherapy + docetaxel + prednisolone versus ADT + radiotherapy	563	4-летняя общая выживаемость составила 89 % (АДТ + лучевая терапия) и 93 % (АДТ + лучевая терапия + доцетаксел); $p = 0,04$ 4-year overall survival was 89 % (ADT + radiotherapy) and 93 % (ADT + radiotherapy + docetaxel); $p = 0.04$
GETUG 12	Рандомизация: АДТ + доцетаксел + эстрамустин против самостоятельной АДТ Randomization: ADT + docetaxel + estramustine versus only ADT	413	8-летняя БРВ была выше в группе комбинированного лечения и составила 62 % против 50 % в группе АДТ; $p = 0,017$ 8-year RFS was higher in the combination treatment group and was 62 % versus 50 % in the ADT group; $p = 0.017$
SPCG 12 trial	Рандомизация: доцетаксел без кортикостероидов или АДТ против активного наблюдения Randomization: docetaxel without corticosteroids or ADT versus active observation	459	У 44,8 % мужчин, получавших доцетаксел, зарегистрировано наличие биохимического прогрессирования при медиане наблюдения 56,8 мес; $p = 0,78$ In 44.8 % of men receiving docetaxel, biochemical progression was observed at median follow-up duration 56.8 months; $p = 0.78$

Примечание. RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; АДТ – андрогендепривационная терапия; GETUG – Genito-Urinary Group and the French Association of Urology; БРВ – безрецидивная выживаемость; SPCG – Scandinavian Prostate Cancer Group.
Note. RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; ADT – androgen deprivation therapy; GETUG – Genito-Urinary Group and the French Association of Urology; RFS – recurrence-free survival; SPCG – Scandinavian Prostate Cancer Group.

риска, которым до РПЭ назначалась неоадъювантная химиогормонотерапия (3 цикла доцетаксела, применение бусерелина в течение 3 мес и ежедневный прием бикалутамида). У всех пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА до 97,3 %. По данным проведенной до и после операции магнитно-резонансной томографии отмечено уменьшение объема опухоли на 46,4 %, однако полного патологического ответа не наблюдалось. В ходе лечения были зафиксированы высокие уровни непереносимости и токсичности проводимой терапии. Так, частота лейкопении составила 53,8 %, нейтропении – 90,0 % и фебрильной нейтропении – 13,0 % [39].

Опция неоадъювантной терапии играет важную роль в клинических исследованиях, обеспечивая быстрое получение данных о потенциальной пользе новых препаратов и предиктивных биомаркерах. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится проспектив-

ное исследование эффективности применения доцетаксела и дегареликса в качестве неоадъювантной химиогормонотерапии перед РПЭ при РПЖ высокого и очень высокого риска, сравнивающее режим стандартного лечения (РПЭ) с лекарственным (доцетаксел 75 мг/м² внутривенно капельно каждый 21 день + дегареликс 240 мг подкожно (разделенный на 2 введения по 120 мг), затем каждые 28 дней в поддерживающей дозе по 80 мг). Результаты данного исследования будут представлены позже, однако уже сейчас можно говорить о статистически значимом уменьшении объема предстательной железы и уровня ПСА, а также о приемлемом профиле токсичности и переносимости. Планируется продолжение проведения исследования с включением новых пациентов, оценкой БРВ и выполнением поставленных задач.

Таким образом, РПЖ высокого риска является гетерогенной группой заболеваний, имеющей

различные подходы в тактике лечения. Во многом успех заключается в результатах мультимодальной терапии. РПЭ у больных РПЖ группы высокого риска в настоящее время может быть использована в составе комбинированного лечения, а у части пациентов и как радикальный метод с обнадеживающими онкологическими результатами. Радикальное лечение с последующим исследованием операционного материала позволяет выполнить более точную патоморфологическую классификацию с определением группы пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной терапии. Значимыми предикторами БРВ в этой группе больных являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и положительный хирургический край.

Лучевая терапия РПЖ высокого риска является одним из ведущих вариантов лечения, особенно пожилых больных и пациентов, имеющих другие сопутствующие заболевания.

При суммировании данных об АДТ в сочетании с ЛТ можно сказать, что такая комбинация явно улучшает результаты лечения по сравнению с проведением только ЛТ. Любая продолжительность АДТ лучше, чем ее отсутствие. Проведение длительной АДТ (3 года) увеличивает общую выживаемость по сравнению с короткими курсами гормональной терапии (6 мес).

Необходимо проведение дальнейших исследований, позволяющих раннее и точное выявление заболеваний высокого и очень высокого риска, в целях разработки более эффективных парадигм лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Мерабишвили В.М., Старицкий В.В. и др. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007. С. 69–102. [Chissov V.I., Merabishvili V.M., Staritsky V.V. et al. Malignant tumors in the world, Russia, St. Petersburg. Saint Petersburg, 2007. P. 69–102. (In Russ.)].
2. Moyer V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120–34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459. PMID: 22801674.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B.S. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74. PMID: 9749478.
4. Mano R., Eastham J., Yossepowitch O. The very high risk prostate cancer – a contemporary update. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(4):340–8. DOI: 10.1038/pcan.2016.40. PMID: 27618950.
5. Yossepowitch O., Eggener S.E., Bianco F.J. et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.105. PMID: 17561152.
6. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2015.
7. Magli A., Moretti E., Tullio A. et al. Hypofractionated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) with pelvic nodal irradiation and concurrent androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: results of a prospective phase II trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(2):269–76. DOI: 10.1038/s41391-018-0034-0. PMID: 29520019.
8. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):686. PMID: 24812137.
9. Walz J., Joniau S., Chun F.K. et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(5):765–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x. PMID: 20875089.
10. Rusthoven C.G., Waxweiler T.V., DeWitt P.E. et al. Gleason stratifications prognostic for survival in men receiving definitive external beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):71.e11–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.07.010. PMID: 25151595.
11. Soares R., Eden G. Surgical treatment of high-risk prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2015;67(1):33–46. PMID: 25358908.
12. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 421–432. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2*, 2017. Pp. 421–432. (In Russ.)].
13. Spahn M., Weiss C., Bader P. Long-term outcome of patients with high-risk prostate cancer following radical prostatectomy and stage-dependent adjuvant androgen deprivation. *Urol Int* 2010;84:164–73. PMID: 20215820.
14. Joniau S., Briganti A., Gontero P. et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64. DOI: 10.1016/j.euro.2014.01.020. PMID: 24486307.
15. Sundi D., Wang V.M., Pierorazio P.M. et al. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(1):57–63. DOI: 10.1038/pcan.2013.46. PMID: 24189998.
16. Sundi D., Wang V., Pierorazio P.M. et al. Identification of men with the highest risk of early disease recurrence after radical prostatectomy. *Prostate* 2014;74(6):628–36. DOI: 10.1002/pros.22780. PMID: 24453066.
17. NCCN Guidelines version 4.2013. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
18. Tewari A., Divine G., Chang P. et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy – a propensity scoring approach. *J Urol* 2007;177(3):911–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.040. PMID: 17296374.
19. Nanda A., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Gleason Pattern 5 prostate cancer: further stratification of patients with high-risk disease and implications for future randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1419–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.027. PMID: 19131185.
20. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
21. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0. PMID: 20933466.

22. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6. PMID: 12126818.
23. Warde P., Mason M., Ding K. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104–11. PMID: 22056152.
24. Lycken M., Garmo H., Adolfsson J. et al. Patterns of androgen deprivation therapies among men diagnosed with localised prostate cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1789–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.279. PMID: 24736041.
25. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60:64–71. PMID: 12231053.
26. van Poppel H. Locally advanced and high risk prostate cancer: the best indication for initial radical prostatectomy? *Asian J Urol* 2014;1(1):40–5. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.09.009. PMID: 29511636.
27. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021. PMID: 18413638.
28. Nader R., El Amm J., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl* 2018;20(3):221–9. DOI: 10.4103/aja.aja_40_17. PMID: 29063869.
29. Boorjian S.A., Blute M.L. Surgical management of high risk prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2008;26(5):530–2. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.03.009. PMID: 18774468.
30. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. и др. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2014;10(1):53–7. [Veliyev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. et al. High-risk prostate cancer: The oncological efficiency of radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(1):53–7. (In Russ.)].
31. Briganti A., Joniau S., Gontero P. et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):584–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.043. PMID: 22153925.
32. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.024. PMID: 16797831.
33. Serni S., Masieri L., Minervini A., Lapini A., Nesi G., Carini M. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* 2006;67:373–378.
34. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *Eur Urol* 2011;59(1):88–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.003. PMID: 20965646.
35. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1473-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
36. Sandler H.M., Hu C., Rosenthal S. et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015;33:LBA5002.
37. Al-Shukri S.H., Valdman A., Boravets S. Impact of genetic factors on prostate cancer progression in patients treated by radical prostatectomy. *International Fr. — Russian symposium of oncurology: abstracts*. SPb., 2005. P. 2.
38. Атдуев В.А., Ледяев Д.С., Геюшов И.Х. и др. Отдаленные онкологические результаты радикальной простатэктомии в группе пациентов высокого риска. Материалы XIII Международного конгресса Российского общества онкоурологов, 2018. 19 с. [Atduev V.A., Ledyayev D.S., Geyushov I.Kh. et al. Remote oncological results of radical prostatectomy in the group of high-risk patients. XIII International Congress of the Russian Society of Oncurology, 2018. P. 19. (In Russ.)].
39. Thalgott M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.

Вклад авторов

Н.Н. Бувеч: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обсуждение результатов и выводов, написание теста рукописи; С.А. Проценко, А.К. Носов: обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, разработка концепции статьи и основных ее выводов; С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение результатов.

Authors' contributions

N.N. Buevich: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, discussion of results and conclusions, article writing; S.A. Protsenko, A.K. Nosov: reviewing of publications of the article's theme, scientific advice, development of the concept of the article and its main conclusions; S.A. Reva, A.S. Artemyeva, M.V. Berkut: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the results.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.Н. Бувеч/N.N. Buevich: <https://orcid.org/0000-0001-9937-0439>
 С.А. Рева/S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
 А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

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: 28.12.2018. Принята к публикации: 15.02.2019.

Article received: 28.12.2018. Accepted for publication: 15.02.2019.

Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения

В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}

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

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

До последнего времени выбор 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака определялся принадлежностью пациентов к группам благоприятного/промежуточного или плохого прогноза. В группах благоприятного и промежуточного прогноза препаратами выбора являлись антиангиогенные препараты бевацизумаб (в комбинации с интерфероном-альфа), сунитиниб и пазопаниб, обеспечившие лишь преимущество безрегрессионной выживаемости по сравнению с интерфероном-альфа в регистрационных исследованиях; в группе плохого прогноза безальтернативной опцией в течение долгих лет оставался ингибитор митоген-активирующей киназы темсиролимус, увеличивший общую выживаемость по сравнению с интерфероном-альфа. Однако около 75 % больных распространенным раком почки относятся к группам промежуточного и плохого прогноза. Только 2 завершённых рандомизированных исследования были сфокусированы на изучении возможностей лекарственной терапии этой категории пациентов — CABOSUN и CheckMate 214. Результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate 214 продемонстрировали убедительное преимущество общей выживаемости и частоты объективных ответов у ранее нелеченых больных групп промежуточного и плохого прогноза, получавших комбинацию иммуноонкологических препаратов ниволумаб и ипилимумаб, по сравнению с сунитинибом независимо от уровня экспрессии PD-L1, что позволило внести комбинированную иммунотерапию в стандарты 1-й линии терапии распространенного рака почки у пациентов данных прогностических групп.

Ключевые слова: ниволумаб, ипилимумаб, рак почки, 1-я линия, промежуточный и плохой прогноз IMDC

Для цитирования: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения. Онкоурология 2019;15(1):125–30.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130

Changing paradigm of immuno-oncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy

V.B. Matveev¹, M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}

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

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

Until now selection of the 1st line therapy for advanced clear-cell renal cell carcinoma was determined by patients distribution into favorable/intermediate or poor prognosis groups. In the favorable/intermediate prognostic groups agents of choice included antiangiogenic substances such as bevacizumab (in combination with interferon-alpha), sunitinib, and pazopanib, which had demonstrated only progression-free survival benefit comparing with interferon-alpha in registration studies; in the poor prognosis group the only treatment option was mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus which had improved overall survival comparing with interferon-alpha. However about 75 % of advanced renal cell carcinoma patients have intermediate or poor prognosis. Only 2 randomized trials investigated systemic therapy in this cohort of patients, CABOSUN and CheckMate 214. The results of the randomized phase III study CheckMate 214 have demonstrated a significant advantage of overall survival and objective response rate in previously untreated patients of intermediate/poor prognostic groups who were randomized for combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab comparing with sunitinib independently of PD-L1 expression level. Owing to the achieved data combined immunotherapy became a new standard of the first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma patients with intermediate and poor prognosis.

Key words: nivolumab, ipilimumab, renal-cell carcinoma, 1st line, IMDC intermediate and poor prognosis

For citation: Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immuno-oncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):125–30.

Десять лет назад появление таргетных антиангиогенных препаратов, увеличивающих общую выживаемость больных распространенным раком почки по сравнению с цитокинами, вызвало огромный энтузиазм [1, 2]. Однако дальнейшее развитие лекарственной терапии в направлении блокады сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и тирозинкиназных доменов рецепторов ростовых факторов или мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) не привело к улучшению результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР). Частота объективных ответов (ЧОО) на лечение оставалась низкой (8,6–31,0 %). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) колебалась от 5,5 до 11 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов, получавших стандартную таргетную терапию 1-й линии (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, тивозаниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа, темсиролимус), достигла своего плато, составляющего меньше 30 мес [3–7].

Разработка иммуноонкологических препаратов, продемонстрировавших эффективность при ряде злокачественных опухолей с высокой мутационной нагрузкой, заставила пересмотреть подходы к системной терапии в онкологии, в том числе при распространенном раке почки. Ниволумаб (моноклональное антитело к рецептору программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1)) показал высокую эффективность во 2-й линии лечения ПКР, резистентного к терапии ингибиторами тирозинкиназ (TKI), обеспечив достоверное преимущество ОВ по сравнению с ингибитором mTOR эверолимусом в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 025 [8]. Ипилимумаб (антитело к антигену 4-го типа, ассоциированному с антицитотоксическим Т-лимфоцитом) был зарегистрирован для лечения диссеминированной меланомы [9]. Несмотря на то что при раке почки терапия ипилимумабом в дозе 3 мг/кг массы тела позволила добиться ЧОО, достигающей 13 %, токсичность препарата послужила причиной для отказа от дальнейшего изучения возможностей монотерапии в данной когорте пациентов [10]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала многообещающие результаты при некоторых злокачественных опухолях [11–15] и была зарегистрирована для лечения диссеминированной меланомы [9].

В исследовании I фазы CheckMate 016 комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала высокую противоопухолевую активность у ранее нелеченых больных распространенным ПКР: ЧОО достигла 40 %, 2-летняя ОВ колебалась от 70 до 76 % в зависимости от дозового режима [12].

Результаты исследования III фазы CheckMate 214 привели к пересмотру существующих рекомендаций в отношении 1-й линии терапии распространенного

рака почки. CheckMate 214 — крупнейшее рандомизированное открытое исследование III фазы, сравнивавшее терапию комбинацией ниволумаба (3 мг/кг, 1 раз в 3 недели, 4 цикла) с ипилимумабом в низкой дозе (1 мг/кг, 1 раз в 3 недели, 4 цикла) и последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг, 1 раз в 2 недели) с монотерапией сунитинибом (50 мг/сут, 4 через 2 недели) в 1-й линии лечения распространенного светлоклеточного ПКР у 1082 больных с измеряемыми опухолевыми очагами, удовлетворительным соматическим статусом (не менее 70 баллов по шкале Карнофского), без метастазов в центральную нервную систему и аутоиммунных заболеваний, не получающих иммуносупрессоры, включая глюкокортикоиды. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 со стратификацией по группам риска IMDC Heng и географическому региону [16].

Первичными целями исследования являлась оценка ЧОО, БПВ и ОВ у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC. К вторичным целям относились ЧОО, БПВ и ОВ у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу препарата, а также частоты нежелательных явлений у всех больных, получавших терапию. Кроме этого, в протоколе были сформулированы основные исследовательские цели (ЧОО, БПВ и ОВ у больных группы благоприятного прогноза IMDC) и дополнительные исследовательские цели (оценка исхода у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC в зависимости от экспрессии лиганда PD-1 1-го типа — PD-L1 (≥ 1 % vs < 1 %), оценивавшийся с помощью теста Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx; качество жизни, связанное со здоровьем, согласно шкале National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy — Kidney Symptom Index (FKSI-19)) [17].

С октября 2014 г. по февраль 2016 г. в рамках исследования были рандомизированы 1096 больных из 175 центров 28 стран, 1082 пациента получили терапию (547 — ниволумаб в комбинации с ипилимумабом и 535 — сунитиниб); во всей популяции, получившей лечение, к группам промежуточного и плохого прогноза, согласно критериям IMDC, относились 423 и 416 больных соответственно. Лечебные группы были хорошо сбалансированы по демографическим характеристикам, распространенности опухолевого процесса, предшествующему лечению и экспрессии PD-L1. Медиана наблюдения составила 25,2 мес [16].

В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC ниволумаб в комбинации с ипилимумабом обеспечивал достоверное преимущество ОВ по сравнению с сунитинибом: 12-месячная ОВ составила 80 % (95 % confidence interval (CI) 76–84 %) и 72 % (95 % CI 67–76 %); 18-месячная ОВ — 75 % (95 % CI 70–78 %) и 60 % (95 % CI 55–65 %) соответственно

(hazard ratio (HR) 0,63; 99,8 % CI 0,44–0,89; $p < 0,001$); медиана ОВ в группе комбинации не достигнута (95 % CI 28,2–не достигнута) и равнялась 26,0 мес (95 % CI 22,1 мес–не достигнута) в группе сунитиниба. Медиана БПВ равнялась 11,6 мес (95 % CI 8,7–15,5 мес) в группе ниволумаба с ипилимумабом и 8,4 мес (95 % CI 7,0–10,8 мес) в группе сунитиниба; разница результатов не достигла статистической значимости (HR 0,82; 99,1 % CI 0,64–1,05; $p = 0,03$). ЧОО составила 42 % (95 % CI 37–47 %) на фоне комбинированной иммунотерапии, что было достоверно больше 27 % (95 % CI 22–31 %) у больных, получавших сунитиниб ($p < 0,001$) при частоте полных эффектов 9 и 1 % соответственно [16].

Во всей популяции, получившей лечение в рамках протокола (больные групп благоприятного, промежуточного и плохого прогноза), 12-месячная ОВ достигла 83 % (95 % CI 80–86 %) в группе комбинированной терапии и 77 % (95 % CI 74–81 %) в группе сунитиниба, 18-месячная ОВ – 78 % (95 % CI 74–81 %) и 68 % (95 % CI 63–72 %) соответственно; медиана ОВ не была достигнута на фоне лечения ниволумабом и ипилимумабом и равнялась 32,9 мес при использовании сунитиниба (HR 0,68; 99,8 % CI 0,49–0,95; $p < 0,001$). Медиана БПВ была равна 12,4 мес (95 % CI 9,9–16,5 мес) в группе ниволумаба с ипилимумабом, что достоверно не отличалось от 12,3 мес (95 % CI 9,8–15,2 мес) в группе сунитиниба (HR 0,98; 99,1 % CI 0,79–1,23; $p = 0,85$). ЧОО в группах достоверно не различалась и составила 39 % (95 % CI 35–43 %) у пациентов, получавших комбинированную терапию, и 32 % (95 % CI 28–36 %) соответственно в группе сунитиниба ($p = 0,02$) [16].

Характеристики 249 больных группы благоприятного прогноза, вошедших в исследование, были аналогичны таковым у пациентов, классифицированных в группы плохого и промежуточного прогноза IMDC, за исключением более низкой частоты гиперэкспрессии PD-L1. В группе благоприятного прогноза комбинация ниволумаба с ипилимумабом и монотерапия сунитинибом обеспечивали следующие результаты: 12-месячная ОВ составила 94 % (95 % CI 87–97 %) и 96 % (95 % CI 90–98 %), 18-месячная ОВ – 88 % (95 % CI 80–92 %) и 93 % (95 % CI 87–97 %) (HR 1,45; 99,8 % CI 0,51–4,12; $p = 0,27$); медиана ОВ – не достигнута и 32,9 мес соответственно. Медиана БПВ была достоверно ниже в группе ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом (15,3 мес (95 % CI 9,7–20,3 мес) и 25,1 мес (95 % CI 20,9 мес–не достигнута); HR 2,18; 99,1 % CI 1,29–3,68; $p < 0,001$). ЧОО равнялась 29 % (95 % CI 21–38 %) в группе ниволумаба с ипилимумабом, что было значимо меньше, чем 52 % (95 % CI 43–61 %) в группе сунитиниба ($p < 0,001$) при частоте полных ответов 11 и 6 % соответственно [16].

Статус PD-L1 был оценен у 776 больных групп промежуточного и плохого прогноза. Гиперэкспрессия (≥ 1 %) была выявлена у 100 (26 %) из 384 пациентов, рандомизированных на терапию ниволумабом и ипилимумабом, и у 114 (29 %) из 392 пациентов, получавших сунитиниб. Независимо от статуса PD-L1 комбинация ниволумаба с ипилимумабом обеспечивала преимущество ОВ по сравнению с сунитинибом у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза. При экспрессии PD-L1 < 1 % 12-месячная ОВ составила 80 % (95 % CI 75–84 %) против 75 % (95 % CI 70–80 %), 18-месячная – 74 % (95 % CI 69–79 %) против 64 % (95 % CI 58–70 %) соответственно; медиана ОВ не достигнута в обеих группах (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,96). При экспрессии PD-L1 ≥ 1 % 12-месячная ОВ равнялась 86 % (95 % CI 77–91 %) против 66 % (95 % CI 56–74 %), 18-месячная – 81 % (95 % CI 71–87 %) против 53 % (95 % CI 43–62 %), медиана ОВ не достигнута в группе комбинированной терапии против 19,6 мес (95 % CI 14,8 мес–не достигнута) соответственно. Отмечена прямая корреляция уровня экспрессии PD-L1 и БПВ: при экспрессии PD-L1 < 1 % БПВ больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, составила 11,0 мес, что не отличалось от 10,4 мес в группе сунитиниба (HR 1,00; 95 % CI 0,80–1,26); в то время как при экспрессии PD-L1 ≥ 1 % комбинированная иммунотерапия обеспечивала значимое преимущество БПВ (22,8 мес против 5,9 мес соответственно; HR 0,46; 95 % CI 0,31–0,67) [16].

Нежелательные явления, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией или монотерапией сунитинибом, были зарегистрированы у 93 и 97 %, достигли III–IV степеней тяжести у 46 и 63 %, являлись поводом для отмены лечения у 22 и 12 % и были сочтены причиной смерти 8 и 4 пациентов соответственно. Высокая частота отмены терапии в группе комбинации в сравнении с сунитинибом связана с особенностями коррекции режимов применения иммунотерапевтических агентов в случае развития нежелательных явлений, которая не предусматривает возможности снижения их дозы в отличие от сунитиниба. У пациентов в группе комбинации в случае развития в фазу индукции связанных с лечением нежелательных явлений, требующих отмены терапии, была необходима отмена как ниволумаба, так и ипилимумаба, а продолжение поддерживающей терапии ниволумабом было невозможно. Для коррекции токсичности назначение высоких доз глюкокортикостероидов (эквивалентных суточной дозировке преднизона ≥ 40 мг) потребовалось 35 % больных, получавших ниволумаб с ипилимумабом, имевших иммуноопосредованные нежелательные явления (кожные, эндокринные, гастроинтестинальные, легочные, печеночные и почечные) [16]. В подгруппе больных, прекративших комбинированную терапию из-за нежелательных

явлений, ЧОО и ОВ были сходны с таковыми в общей популяции. Таким образом, при раке почки, как и у больных меланомой и метастатическим колоректальным раком, была подтверждена гипотеза о том, что сокращение длительности терапии ниволумабом и ипилимумабом не оказывает влияния на ее эффективность [18].

Исходное качество жизни, согласно опроснику FCSI-19, не различалось в группах пациентов, рандомизированных на терапию комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и сунитинибом. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество в отношении среднего изменения качества жизни от исходного по сравнению с сунитинибом при каждой оценке в течение первых 6 мес лечения ($p < 0,001$) [16].

Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в исследование, показало, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом продолжает обеспечивать преимущество длительности контроля за опухолью по сравнению с сунитинибом. При медиане длительности наблюдения, составившей 32,4 мес, улучшение показателей ОВ, ВБП и ЧОО (по оценке исследователя) сохранялось в группе комбинированной терапии по сравнению с сунитинибом как в ИТТ-популяции, так и в группе промежуточного/плохого прогноза. Медиана ОВ в когорте пациентов промежуточного/плохого прогноза не была достигнута, частота ее составила 60 % против 47 % (HR 0,66; 95 % CI 0,54–0,80), частота ВБП также отличается ощутимой разницей – 28 % против 12 % (HR 0,77; 95 % CI 0,65–0,90). Частота объективного ответа в когорте пациентов с промежуточным/плохим прогнозом составила 42 % в сравнении с 29 % на терапии сунитинибом, частота полных ответов на терапии комбинацией при более длительном наблюдении возрастает до 11 % [19].

Более того, интересными представляются данные о том, что при последующем наблюдении за пациентами в течение не менее 30 мес 38 и 22 % пациентов, получавших ниволумаб с ипилимумабом или сунитиниб соответственно, были живы и не получали терапию 2-й линии (общая когорта пациентов).

Через 24 мес после прекращения лечения 21 % пациентов группы комбинации и 7 % больных группы сунитиниба были живы и не получали терапию 2-й линии. Медиана времени до 2-й линии терапии в группах промежуточного и плохого прогноза в группах рандомизации составила 15,2 и 8,5 мес ($p < 0,0001$), в группе благоприятного прогноза – 6,3 и 1,1 мес ($p < 0,0001$), в общей когорте пациентов – 18,5 и 10,5 мес соответственно ($p < 0,0001$) [20].

Таким образом, в исследовании CheckMate 214 были достигнуты все 3 первичные конечные точки: комбинация ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки групп

промежуточного и плохого прогноза IMDC обеспечивала снижение риска смерти на 37 %, увеличивала ЧОО на 15 % и обеспечивала преимущество БПВ, составившее 3,2 мес, по сравнению с сунитинибом. Обращает на себя внимание 11 % частота полных эффектов на фоне комбинированной иммунотерапии, что выгодно отличает данный лечебный подход от терапии ТК1, обеспечивающими ≤ 1 % полных эффектов [19]. В группах промежуточного и плохого прогноза преимущество БПВ, предоставляемое комбинированной иммунотерапией по сравнению с монотерапией сунитинибом, не достигло статистической значимости, что, отчасти, может быть следствием особенностей формирования статистической гипотезы (распределения предопределенного уровня альфа между 3 конечными целями). Кривые БПВ разошлись к 6-му месяцу после рандомизации, обеспечив увеличение медианы БПВ более чем на 3 мес, что весьма сходно с графиком БПВ, полученным в рандомизированном исследовании III фазы, сравнивавшем монотерапию ниволумабом и эверолимусом во 2-й линии лечения метастатического ПКР [2].

В популяции пациентов с промежуточным и плохим прогнозом ниволумаб в комбинации с ипилимумабом обеспечивал увеличение БПВ по сравнению с сунитинибом при экспрессии PD-L1 ≥ 1 %, в то время как при экспрессии PD-L1 < 1 % различий БПВ между группами выявлено не было. Напротив, преимущество показателей ОВ и ЧОО в группах промежуточного и плохого прогноза на фоне комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией ТК1 реализовывалось независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, хотя было более выраженным при гиперэкспрессии данного маркера. Этот факт подчеркивает неоднозначность предикторной значимости экспрессии PD-L1 для ЧОО и ОВ у пациентов, получающих иммунотерапию. Аналогичные данные относительно преимуществ ОВ на фоне монотерапии ниволумабом, не зависящей от экспрессии PD-L1, были получены в рандомизированном исследовании, сравнивавшем ниволумаб и эверолимус во 2-й линии лечения рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению [2]. Для сравнения: ранее опубликованные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии экспрессии PD-L1 на исход больных, получающих ТК1 [21].

В исследовании CheckMate 214 23 % больных были классифицированы в группу благоприятного прогноза. У этой категории пациентов сунитиниб обеспечивал большую ЧОО и БПВ по сравнению с иммунотерапией, что, однако, не транслировалось в увеличение ОВ. Интерпретация этих данных требует осторожности из-за малой выборки, недостаточных сроков наблюдения и эксплоративного характера расчетов. Тем не менее полученные результаты заставляют задуматься о возможных особенностях

биологического поведения опухоли у разных прогностических групп и необходимости дифференцированного подхода к выбору оптимального метода лечения.

Профиль безопасности комбинации ниволумаба с ипилимумабом в исследовании CheckMate 214 соответствовал ранее опубликованным данным [11–13, 15, 22]. Частота тяжелых нежелательных явлений на фоне иммунотерапии была ниже, чем при использовании сунитиниба. Связанные с комбинированным лечением метастатического ПКР гастроинтестинальные, кожные и печеночные проявления токсичности регистрировались реже, чем в исследовании меланомы, при которой применялись более высокие дозы ипилимумаба (3 мг/кг) и меньшие дозы ниволумаба (1 мг/кг) [14]. Косвенным

свидетельством хорошей переносимости комбинации при раке почки служит преимущество качества жизни в группе иммунотерапии по сравнению с группой сунитиниба, зарегистрированное в исследовании CheckMate 214 [16].

На основании результатов, полученных в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 214, комбинация ниволумаба (3 мг/кг, 1 раз в 3 нед, 4 цикла) с ипилимумабом (1 мг/кг, 1 раз в 3 нед, 4 цикла) и последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг, 1 раз в 2 нед) вошла в международные ESMO, EAU [23] и национальные NCCN [24] рекомендации в качестве стандарта (или предпочтительной опции) 1-й линии терапии светлоклеточного метастатического ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Escudier B., Porta C., Schmidinger 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., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
- 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.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847. PMID: 18936475.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
- Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: January 27, 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
- Yervoy (ipilimumab) injection for intravenous use (prescribing information). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, 2017.
- Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30(8):825–30. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318156e47e. PMID: 18049334.
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. PMID: 27269741.
- Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985. PMID: 28678668.
- Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced nonsmall-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):31–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6. PMID: 27932067.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030. PMID: 26027431.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369. PMID: 23724867.
- Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126. PMID: 29562145.
- Rothrock N.E., Jensen S.E., Beaumont J. et al. National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Kidney Symptom Index 19 (NCCN-FACT FKSI-19), 2013;16(5):789–96.
- Tannir. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):581.
- Tannir. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl. 7S; abstr. 547).
- Mc Dermott. Treatment-free survival (TFS) after discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):564.
- Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
- Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2016;17(11):1558–68.

DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.

PMID: 27622997.

23. Escudier. Renal cell carcinoma: ESMO

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019.

DOI: 10.1093/annonc/mdz056.

24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3, 2019.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, А.С. Олышанская: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

М.И. Волкова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev, A.S. Olshanskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

M.I. Volkova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

А.С. Олышанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2019. **Принята к публикации:** 26.03.2019.

Article received: 15.01.2019. **Accepted for publication:** 26.03.2019.

Мелкоклеточный рак предстательной железы: случай из клинической практики

А.М. Иванов¹, И.Я. Скворцов², В.В. Делекторская², В.А. Горбунова²

¹АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клиническая больница 2; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Алексей Михайлович Иванов doc-ivanov@bk.ru

Мелкоклеточный рак предстательной железы является очень редким заболеванием. На сегодняшний день нет обоснованных рекомендаций по лечению пациентов с данной патологией. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение больного мелкоклеточным раком предстательной железы, приводится обсуждение возможных подходов к лечению таких пациентов с использованием собственных результатов и данных литературы.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак, нейроэндокринная опухоль, мелкоклеточный рак предстательной железы

Для цитирования: Иванов А.М., Скворцов И.Я., Делекторская В.В., Горбунова В.А. Мелкоклеточный рак предстательной железы: случай из клинической практики. Онкоурология 2019;15(1):131–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-131-136

Small cell prostate cancer: a clinical case

A.M. Ivanov¹, I.Ya. Skvortsov², V.V. Delektorskaya², V.A. Gorbunova²

¹MEDSI group, Clinical Hospital 2; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Small cell cancer of the prostate is extremely rare. No sound on the research recommendations for the treatment of patients with small cell cancer of the prostate. The article gives its own observation of the patient's small cell cancer of the prostate. A discussion of possible methods to treat such patients using own results and literature data.

Key words: small cell cancer, neuroendocrine tumor, small cell cancer of the prostate

For citation: Ivanov A.M., Skvortsov I.Ya., Delektorskaya V.V., Gorbunova V.A. Small cell prostate cancer: a clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):131–6.

Мелкоклеточный рак является наиболее злокачественным низкодифференцированным подтипом в группе эпителиальных нейроэндокринных новообразований. Наиболее часто мелкоклеточный рак выявляется в легких. Внелегочные локализации опухоли составляют около 5 % случаев мелкоклеточного рака и могут вовлекать различные ткани [1]. Органы мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта относятся к самым частым внелегочным локализациям мелкоклеточного рака.

Предстательная железа (ПЖ) является наиболее частой внелегочной локализацией мелкоклеточного рака у мужчин. Мелкоклеточный рак ПЖ (МРПЖ), по данным литературы, составляет около 2 % всех случаев рака ПЖ (РПЖ) и около 10 % мелкоклеточного рака внелегочных локализаций [2, 3]. Первое наблюдение МРПЖ было описано в 1977 г. R.E. Wenk и соавт. [4]. Чаше в литературе встречаются описания

единичных случаев или небольших серий наблюдений больших МРПЖ [5–7].

Важно отметить, что МРПЖ может являться самостоятельным заболеванием или сочетаться с аденокарциномой ПЖ. Развитие МРПЖ характеризуется бурным ростом, ранним метастазированием и плохим прогнозом. У большинства пациентов на момент постановки диагноза уже выявляются отдаленные метастазы. Клинические проявления МРПЖ неспецифичны и могут включать боль внизу живота, в промежности, затрудненное мочеиспускание, вплоть до полной задержки, гематурию и другие симптомы, характерные для опухолей ПЖ. Надо отметить, что у таких больных нет корреляции распространенности опухоли с уровнем простатического специфического антигена (ПСА), который остается низким в отличие от пациентов с аденокарциномой ПЖ. В то же время существуют специфические маркеры

нейроэндокринных опухолей, которые могут помочь в постановке диагноза и дальнейшем наблюдении за больными. В первую очередь к ним относятся хромогранин А и нейронспецифическая енолаза, а также в меньшей степени серотонин. Мы настоятельно рекомендуем определять их уровень у всех больных с подозрением на нейроэндокринные опухоли, в частности на МРПЖ. К сожалению, несмотря на все успехи современной диагностики, подходы к лечению этой категории больных остаются весьма ограниченными. Их нельзя признать удовлетворительными, так как продолжительность жизни больных МРПЖ после установления диагноза составляет от 5 до 17,5 мес [8].

Окончательный диагноз должен основываться на результатах морфологического исследования, которое включает изучение гистологических особенностей опухоли и иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием специфических белковых маркеров [9].

В связи с редкостью МРПЖ не существует общепринятых стандартов и рекомендаций по его лечению. Большинство авторов склоняются к использованию тех же подходов, которые рекомендованы для больных мелкоклеточным раком легкого. Чаще всего применяют комбинированную химиотерапию препаратами платины и этопозидом, лучевую терапию и хирургическое лечение на ранних стадиях. К сожалению, очень часто заболевание диагностируют на поздней стадии.

Приводим собственное наблюдение больного МРПЖ.

Клинический случай

У пациента С., 1986 года рождения, в августе 2015 г. появились жалобы на ослабленное мочеиспускание, учащенные позывы к мочеиспусканию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Урологом по месту жительства установлен диагноз: простатит; назначено и проведено консервативное лечение без эффекта. Вышеуказанные жалобы нарастали, самочувствие пациента ухудшалось. В октябре 2015 г. больной был экстренно госпитализирован в городскую клиническую больницу г. Москвы с клинической картиной острой задержки мочи. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза выявлена опухоль ПЖ: массивное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры с четкими неровными контурами, субтотально инфильтрирующее ПЖ и семенные пузырьки, размером $8,9 \times 5,2 \times 5,1$ см. Самостоятельное мочеиспускание консервативно восстановить не удалось. Больному 26.10.2015 была выполнена троакарная эпицистостомия, 27.10.2015 – биопсия ПЖ.

При гистологическом исследовании биоптатов в ПЖ на фоне склероза и атрофии выявлены очаговые разрастания опухоли, состоящей из мономорфного вида клеток с гиперхромными ядрами с нежнотдисперсным

хроматином. Отмечалась выраженная митотическая активность опухолевых клеток, в просвете сосудов – опухолевые эмболы. Дифференциальный диагноз проводили между недифференцированным раком и опухолью неэпителиальной природы.

В целях верификации диагноза проведено ИГХ-исследование с использованием следующих антител: PLAP, α -fetoprotein, PSA, p63, AMACR, PanCK (AE1/3), EMA, LCA (CD45), CD56, chromagranin A, synaptophysin, Ki-67. В клетках опухоли отмечена слабо выраженная фокальная экспрессия хромогранина А и синаптофизина. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 составил 50 %. Специфическая иммунореактивность с остальными антителами в клетках опухоли не выявлена. На основании гистологической картины и клеточного иммунофенотипа поражение ПЖ расценили как опухоль с нейроэндокринной дифференцировкой и высоким потенциалом злокачественности.

В ноябре 2015 г. пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При обращении предъявлял жалобы на тянущие боли в промежности, слабость, утомляемость. Карциноидный синдром отсутствовал.

При пересмотре гистологических препаратов биоптатов ПЖ выявлено разрастание злокачественной опухоли из мелких клеток со слабо развитой цитоплазмой и овальными гиперхромными ядрами без ядрышек, с очагами некроза и фигурами митозов. Опухоль ПЖ была классифицирована как низкодифференцированный рак, наиболее вероятно, нейроэндокринный. При дополнительном ИГХ-исследовании выявлена слабая точечная (dot-like) экспрессия общего цитокератина (AE1/3) и цитокератина 18, а также основных нейроэндокринных маркеров, включая CD56, хромогранин А и синаптофизин. Кроме того, клетки опухоли демонстрировали фокальную экспрессию рецепторов соматостатина 2А и 5 типов в виде неполной слабой мембранной иммунореактивности. В клетках опухоли отсутствовала экспрессия TTF-1, CD99, CD45, CD20, S100, виментина. Индекс пролиферации Ki-67 (клон MIB-1) составлял не менее 50 % окрашенных ядер опухолевых клеток. С учетом результатов дополнительного ИГХ-исследования установлен диагноз МРПЖ (рис. 1).

Проведены биохимическое исследование и анализ сывороточных маркеров нейроэндокринных опухолей: уровни серотонина 235 нг/мл (норма <200 нг/мл), хромогранин А 46,4 нг/мл (норма <108 нг/мл).

На момент исследования результаты сканирования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии с ^{111}In -октреотидом свидетельствуют о наличии опухолевой ткани нейроэндокринной природы с неравномерной повышенной активностью рецепторов соматостатина в опухолевом образовании левых отделов малого таза (экспрессия рецепторов наиболее выражена в верхнем полюсе образования). Отдаленные метастазы не выявлены.

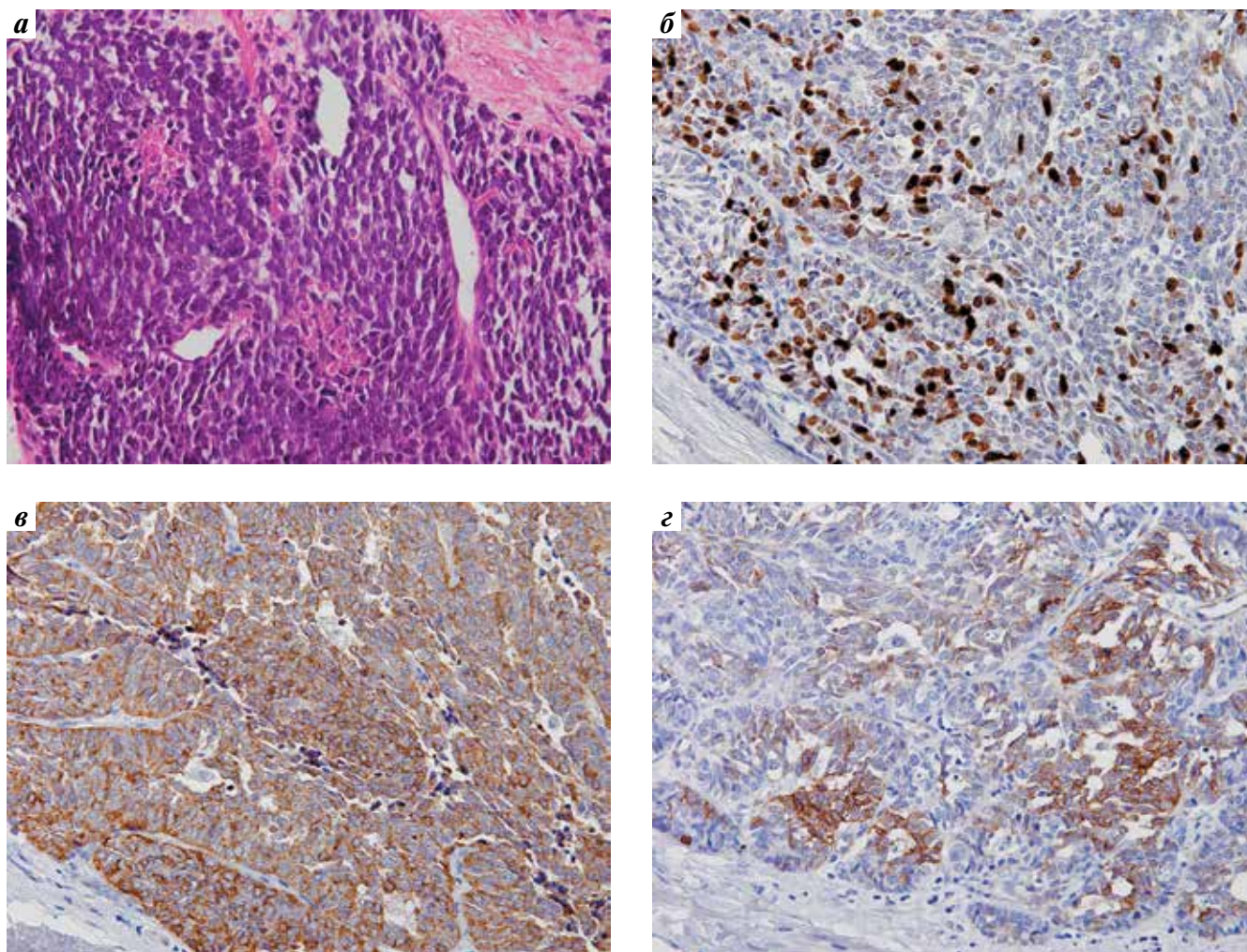


Рис. 1. Гистологические и иммуногистохимические особенности мелкоклеточного рака предстательной железы: а — опухоль представлена солидным ростом мелких вытянутых клеток с гиперхромными ядрами, с участками некроза (окраска гематоксилином и эозином); б — высокая пролиферативная активность клеток опухоли, индекс Ki-67 составляет 50 %; в — диффузная экспрессия хромогранина А в цитоплазме клеток опухоли; з — фокальная слабая мембранная экспрессия рецепторов соматостатина 2А в клетках опухоли (б–з — иммуногистохимическое исследование; ядра клеток докрашены гематоксилином Майера; $\times 400$)

Fig. 1. Histological and immunohistochemical features of small cell prostate cancer: а — the tumor presents as a solid growth consisting of small elongated cells with hyperchromic nuclei, necrosis areas (hematoxylin and eosin staining); б — high proliferative activity of the tumor cells, Ki-67 index is 50 %; в — diffuse expression of chromogranin A in tumor cell cytoplasm; з — weak focal membrane expression of somatostatin 2A receptors in the tumor cells (б–з — immunohistochemical study; cell nuclei stained with Mayer's hematoxylin; $\times 400$)

По данным МРТ органов малого таза в малом тазу определяется массивное многокамерное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры с четкими, неровными контурами, субтотально инфильтрирующее ПЖ и семенные пузырьки, суммарным размером до $8,9 \times 5,2 \times 5,1$ см. Опухоль достигает стенок таза. Стенки мочевого пузыря неравномерно утолщены до 1,1 см, в его просвете определяется катетер, выходящий на кожные покровы передней брюшной стенки. Мочеточники на уровне исследования не расширены. В полости таза по ходу подвздошных артерий определяется группа плотных лимфатических узлов, размером до 17×22 мм. Костные структуры на уровне сканирования со склеротическими изменениями, без

достовой визуализации очагов литического характера.

По результатам сканирования костей скелета (пирфотех ^{99m}Tc) четких скинтиграфических данных о вторичном поражении костей скелета не получено.

С 21.12.2015 по 06.02.2016 больному было выполнено 3 курса химиотерапии 1-й линии по схеме ЕР (этопозид в дозе 100 мг/м^2 в 1, 2, 3-й дни, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день, цикл 21 день) на фоне проведения андрогендепривационной терапии (АДТ) препаратами гозерелин в дозе 3,8 мг подкожно (цикл 28 дней) и бикалутамид в дозе 50 мг/сут.

При контрольном обследовании после проведенного лечения в феврале 2016 г. отмечена отрицательная



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, сагиттальный срез: массивное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры, субтотально инфильтрирующее предстательную железу и семенные пузырьки; отмечается увеличение опухолевого образования на 30 % при сравнении с исследованием от октября 2015 г.
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of pelvic organs, sagittal projection: massive cystic-solid growth with heterogenous structure subtotally infiltrating the prostate and seminal vesicles; the tumor has grown 30 % compared to examination in October of 2015

динамика: увеличение опухолевого образования в малом тазу до 12,3 × 8,2 × 7,5 см, конгломераты лимфатических узлов по ходу общих подвздошных сосудов: слева 2,68 × 1,8, справа 4,2 × 2,45 (рис. 2). Отдаленные метастазы не выявлены.

Проведение хирургического лечения на данном этапе было признано нецелесообразным.

Больному рекомендовано проведение химиотерапии 2-й линии препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день, терапии октреотидом в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней и продолжение АДТ.

С 22.03.2016 по 25.05.2016 больному было проведено 3 курса химиотерапии 2-й линии препаратом доцетаксел. По данным МРТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размера опухоли в ПЖ и конгломерата тазовых лимфатических узлов.

Пациенту рекомендована 3-я линия химиотерапии по схеме темозоломид в дозе 150 мг/м² внутрь с 10-го по 14-й день, капецитабин в дозе 2000 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день (цикл 21 день) на фоне продолжения АДТ и терапии аналогами соматостатина. С июня 2016 г. проведен 1 курс химиотерапии 3-й линии. Клинически отмечалась положительная динамика: уменьшение болей в поясничной области, улучшение общего состояния, снижение количества применяемых анальгетиков. Однако к концу 2-го курса 3-й линии химиотерапии вновь появились жалобы на слабость, отеки нижних конечностей, боли в поясничной области.

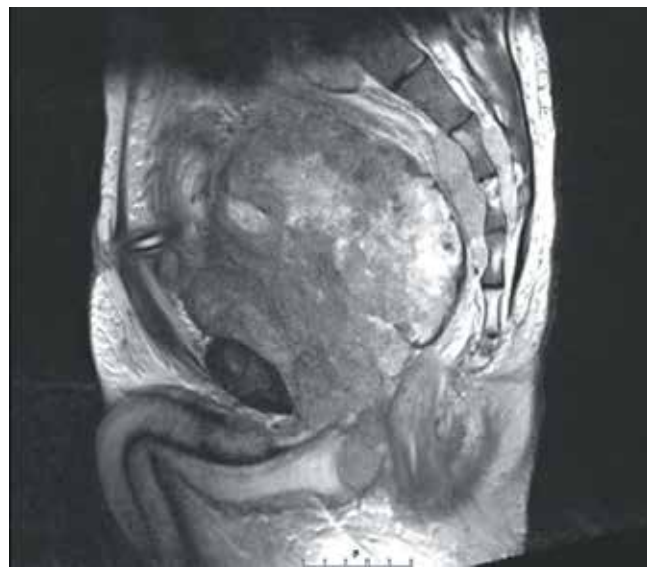


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, сагиттальный срез: массивное многокамерное кистозно-солидное образование гетерогенной структуры; отмечаются выраженная субтотальная инфильтрация ПЖ, семенных пузырьков, мезоректальной фасции и клетчатки таза со сдавлением мочеточников, увеличение опухолевого образования на 30 % при сравнении с исследованием от февраля 2016 г.
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of pelvic organs, sagittal projection: massive multichamber cystic-solid growth with heterogenous structure; pronounced subtotal infiltration of the prostate, seminal vesicles, mesorectal fascia and pelvic tissue with compression of the ureters is observed; the tumor has grown 30 % compared to examination in February of 2016

По результатам контрольного обследования в августе 2016 г., после 3 курсов 3-й линии химиотерапии, у больного отмечено прогрессирование заболевания: увеличение первичного очага со сдавлением мочеточников и, как следствие, развитие хронической почечной недостаточности (рис. 3), появление метастазов в легких. Состояние больного соматически ухудшалось. Пациенту 18.08.2016 выполнена двусторонняя нефростомия для восстановления оттока мочи из почек. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика: рост уровня гемоглобина, снижение уровней креатинина и мочевины, улучшение общего состояния больного.

По результатам контрольного обследования в августе 2016 г., после 3 курсов 3-й линии химиотерапии, у больного отмечено прогрессирование заболевания: увеличение первичного очага со сдавлением мочеточников и, как следствие, развитие хронической почечной недостаточности (рис. 3), появление метастазов в легких. Состояние больного соматически ухудшалось. Пациенту 18.08.2016 выполнена двусторонняя нефростомия для восстановления оттока мочи из почек. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика: рост уровня гемоглобина, снижение уровней креатинина и мочевины, улучшение общего состояния больного.

С учетом нарастания болевого синдрома в области промежности, плохо купирующегося анальгетиками, и неэффективности химиотерапии было рекомендовано проведение курса паллиативной лучевой терапии на опухоль ПЖ. С 06.10.2016 по 11.11.2016 проведен курс лучевой терапии в режиме разовой очаговой дозы 2,5 Гр, суммарной очаговой дозы 45 Гр с положительным эффектом в виде купирования болевого синдрома.

При контрольном обследовании в декабре 2016 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде роста первичного очага с прорастанием семенных пузырьков и мочевого пузыря, появления метастазов в костях таза. С 13.01.2017 по 24.01.2017 проведен курс паллиативной лучевой терапии на кости таза и поясничный отдел

позвоночника в режиме фракционирования 1 раз в день, 5 раз в неделю, разовой очаговой дозы 5 Гр, суммарной очаговой дозы 25 Гр. Больной лечение перенес удовлетворительно. Достигнут положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома. Несмотря на проводимую гемостимулирующую терапию эритропоэтином и препаратами железа, у пациента сохранялась анемия III степени, что не позволяло возобновить системную химиотерапию. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние больного ухудшалось.

Больной 04.04.2017 умер от прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни с момента появления клинических симптомов до смерти составила 21 мес.

У больного оказался МРПЖ, не чувствительный к стандартным схемам терапии мелкоклеточного рака легкого. Таким образом, не оправдались надежды на эффективность терапии, показанной для лечения мелкоклеточного рака легкого, и выявлена высокая агрессивность опухоли, не отвечавшей ни на одну линию химиотерапии. Продолжительность химиотерапевтического лечения составила 9 мес (с декабря 2015 г. по август 2016 г.).

Обсуждение

У большинства пациентов МРПЖ опухоль диагностируется на стадии метастатической болезни. Средняя продолжительность жизни больных МРПЖ составляет от 5 до 17,5 мес с момента установления диагноза [8]. Важным аспектом в выборе тактики лечения больных МРПЖ является ответ на вопрос, развивается ли опухоль *de novo* или в сочетании с аденокарциномой ПЖ.

Основным методом лечения такой категории больных является системная химиотерапия, часто в сочетании с лучевой терапией. До сих пор не существует общепринятых рекомендаций по лечению МРПЖ. Выбор тактики лечения зависит от клинической ситуации (первичное заболевание или проявившееся в ходе лечения) и гистологических особенностей (МРПЖ или очаговая нейроэндокринная дифференцировка РПЖ). Истинный МРПЖ составляет около 2 % всех случаев РПЖ и его следует лечить с использованием комбинации этопозиды и препаратов платины, как мелкоклеточный рак легкого [1, 10].

Наиболее часто нейроэндокринная дифференцировка и развитие нейроэндокринных опухолей ПЖ наблюдаются в ходе лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ после лечения их с использованием АДТ. Данный феномен выявляется у 30–40 % пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, включая 10–15 % больных истинным мелкоклеточным раком и около 25 % пациентов со смешанными опухолями, демонстрирующими фенотип аденокарциномы и мелкоклеточного рака [1]. В повседневной клинической практике заподозрить развитие нейроэндокринной дифференцировки

у больного, уже получавшего лечение по поводу аденокарциномы ПЖ, можно по несоответствию увеличения объема опухолевой массы и неменяющимся или незначительно меняющимся уровнем ПСА на фоне проводимой АДТ или химиотерапии. В такой ситуации рекомендованы проведение биопсии наиболее быстро растущих опухолевых очагов и определение в сыворотке крови нейроэндокринных маркеров (хромогранин А, нейронспецифическая енолаза, серотонин и т.д.).

Несмотря на относительно большую частоту, диагностика нейроэндокринных опухолей ПЖ остается сложной проблемой. Сывороточные нейроэндокринные маркеры, такие как хромогранин А и нейронспецифическая енолаза, имеют низкую чувствительность. Циркулирующие опухолевые клетки, как было недавно показано, могут помочь в установке диагноза, но остаются пока исследовательским методом [11]. Биопсия пораженных опухолью органов на сегодняшний день является основным методом диагностики нейроэндокринных опухолей ПЖ.

В случае МРПЖ, подтвержденного биопсией, с одновременным присутствием андрогенных рецепторов (высокий уровень ПСА, наличие экспрессии андрогенных рецепторов по данным ИГХ-исследования) карбоплатин и доцетаксел являются обоснованным выбором для лечения пациентов, которые способны перенести химиотерапию [12].

В случаях, когда нет зависимости от андрогенов (очень низкий уровень ПСА, отсутствие экспрессии андрогенных рецепторов по данным ИГХ-исследования и первичная резистентность к АДТ), использование этопозиды и препаратов платины является обоснованным выбором 1-й линии химиотерапии [1].

Для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, у которых при биопсии выявлена высокодифференцированная аденокарцинома с фокусами нейроэндокринной дифференцировки, или для пациентов с промежуточным фенотипом без явных признаков мелкоклеточного рака могут быть использованы стандартные рекомендации [10], которые включают химиотерапию и/или ингибиторы андрогенов. Доцетаксел в сочетании с карбоплатином может применяться для пациентов, которые перенесут лечение, однако результаты клинических исследований не показали преимущества данной схемы над монотерапией доцетакселом [1].

В случаях с локализованным раком хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии может существенно улучшить прогноз таких больных, особенно в сочетании с адъювантной химиотерапией.

К сожалению, прогноз для группы больных диссеминированным МРПЖ остается неблагоприятным. Требуются дальнейшие исследования для определения механизмов развития заболевания и выработки на их основе эффективных подходов к лечению МРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Small E.J., Huang J., Youngren J. et al. Characterization of neuroendocrine prostate cancer in patients with metastatic castration resistant prostate cancer resistant to abiraterone or enzalutamide: preliminary results from the SU2C/PCF/AACR West Coast Prostate Cancer Dream Team. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr 5003.
- Galanis E., Frytak S., Lloyd R.V. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79(9):1729–36. PMID: 9128989.
- Helpap B., Köllermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutic perspectives. *Urol Int* 1999;62(3):133–8. DOI: 10.1159/000030376. PMID: 10529661.
- Wenk R.E., Bhagavan B.S., Levy R. et al. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40(2):773–8. PMID: 196743.
- Скворцов И.Я., Камолов Б.Ш., Хафизов К.О. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (описание клинического случая). *Онкоурология* 2011;(2):92–5. [Skvortsov I.Ya., Kamolov B.Sh., Khafizov K.O. et al. Neuroendocrine carcinoma of the prostate: a case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(2):92–5. (In Russ.)].
- Oesterling J.E., Hauzeur C.G., Farrow G.M. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol*;147(3 Pt 2):804–7. PMID: 1311395.
- Têtu B., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Small cell carcinoma of the prostate. Pt I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59(10):1803–9. PMID: 3030528.
- Palmgren J.S., Karavadia S.S., Wakefield M.R. Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2007;34(1):22–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.026. PMID: 17270662.
- Cristopher M.E., Seftel A.D., Sorenson K., Resnick M.I. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 1991;146(2):382–8. PMID: 1713277.
- NCCN Clinical Practice Guidelines: Prostate Cancer. Version 1.2016.
- Aparicio A.M., Harzstark A.L., Corn P.G. et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3621–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791. PMID: 23649003.
- Aggarwal R., Huang J., Alumkal J.J. et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *Clin Oncol* 2016;34(suppl 2S):abstr 288. DOI: org/10.1200/JCO.2017.77.6880.

Вклад авторов

А.М. Иванов: получение данных для анализа, анализ данных, написание текста рукописи;

И.Я. Скворцов: написание текста рукописи, анализ данных;

В.В. Делекторская: получение материала ИГХ-исследования, гистологическое исследование, изображение ИГХ-препаратов;

В.А. Горбунова: разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.M. Ivanov: obtaining data for analysis, analysis of the data, article writing;

I.Ya. Skvortsov: article writing, analysis of the data;

V.V. Delektorskaya: receipt of the material immunohistochemical study, histological study, image immunohistochemical drugs;

V.A. Gorbunova: developing the research design, article editing.

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: 04.09.2018. Принята к публикации: 22.01.2019.

Article received: 04.09.2018. Accepted for publication: 22.01.2019.

Обзор материалов симпозиума по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO-GU) 2019 г.

А.А. Киричек

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

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 14 по 16 февраля 2019 г. в Сан-Франциско (США) состоялся ежегодный симпозиум по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO). В мероприятии приняли участие более 4,5 тыс. специалистов из 65 стран мира. Настоящая статья включает обзор наиболее значимых докладов, представленных на симпозиуме.

Ключевые слова: комбинированная иммунотерапия, комбинация иммунотерапии и таргетной терапии, биомаркер, геномное профилирование, PD-L1-статус, выживаемость

Для цитирования: Киричек А.А. Обзор материалов симпозиума по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO-GU) 2019 г. Онкоурология 2019;15(1):137–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-137-141

Review of the proceedings of the 2019 Genitourinary Cancers Symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019)

A.A. Kirichek

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

Annual Genitourinary cancers symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019) took place between 14th and 16th February in San Francisco (CA, USA) united more than 4,500 professionals from 65 countries. In this article, a review of the most significant reports from the ASCO GU 2019 is presented.

Key words: combination immunotherapy, combination immunotherapy and targeted therapy, biomarker, genome profiling, PD-L1 status, survival

For citation: Kirichek A.A. Review of the proceedings of the 2019 Genitourinary Cancers Symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019). Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):137–41.

Светлоклеточный почечно-клеточный рак

Профессор Thomas Powles представил результаты клинического исследования (КИ) III фазы KEYNOTE-426 ($n = 861$), продемонстрировавшие большую эффективность и приемлемый профиль безопасности комбинации иммунотерапии ингибитором PD-1 пембролизумабом и таргетного препарата акситиниба в 1-й линии лечения больных светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) по сравнению с таргетной терапией сунитинибом. В группе пембролизумаба + акситиниба были выше показатели 12-месячной общей выживаемости (ОВ) (89,9 % против 78,3 %; отношение рисков (ОР) 0,53; $p < 0,0001$) и медиана выживаемости без

прогрессирования (ВБП) (15,1 мес против 11,1 мес; ОР 0,69; $p = 0,0001$), а также частота объективного ответа (ЧОО) на лечение (59,3 % против 35,7 %; $p < 0,0001$) и длительность ответа (медиана не достигнута в группе пембролизумаба + акситиниба против 15,2 мес в группе сунитиниба). Частота развития нежелательных явлений (НЯ) лечения в обеих группах составила 62,9 и 58,1 %, вынужденная отмена лечения — 6,3 и 10,1 % соответственно. Преимущества комбинации пембролизумаба и акситиниба наблюдались независимо от группы риска заболевания и PD-L1-статуса опухоли.

Подгрупповой анализ данных КИ III фазы JAVELIN ($n = 886$), представленный профессором Toni K. Choueiri, подтвердил преимущества

комбинации авелумаба и акситиниба в 1-й линии лечения, по сравнению с таргетной терапией сунитинибом, во всех прогностических подгруппах пациентов мПКР. Увеличение медианы ВБП и ЧОО при лечении авелумабом и акситинибом наблюдалось у больных групп плохого, промежуточного и благоприятного прогнозов (отдельно по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и IMDC (International mRCC Database Consortium)), с наличием положительного PD-L1-статуса опухоли и без экспрессии PD-L1.

На симпозиуме было представлено обновление данных КИ III фазы CheckMate 214, в котором проводится изучение комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в 1-й линии лечения больных светлоклеточным мПКР. При сроке наблюдения не менее 30 мес по-прежнему выявлено преимущество комбинации иммунотерапии, по сравнению с таргетной терапией сунитинибом, в показателях ОВ больных как в общей когорте (ОР 0,71; $p = 0,003$), так и в группе плохого/промежуточного риска (ОР 0,66; $p < 0,0001$), а для больных группы благоприятного риска отмечена тенденция в пользу комбинации, по сравнению с ранее опубликованными данными (ОР 1,22 против 1,45). У больных группы плохого/промежуточного прогноза 2-летняя ОВ составила 66 % при иммунотерапии и 53 % при лечении сунитинибом, ЧОО — 42 и 29 % ($p < 0,0001$), частота полных регрессий опухоли — 11 и 1 % соответственно. За период дополнительного года наблюдения профиль безопасности существенно не изменился.

Как показал анализ данных КИ III фазы METEOR ($n = 658$), таргетная терапия кабозантинибом во 2-й линии лечения мПКР чаще сопровождается ранней регрессией опухоли (73 % против 47 %), в том числе уменьшением на ≥ 30 % (20 % против 5 %), по сравнению с терапией mTOR-ингибитором эверолимусом. Согласно дизайну исследования первая оценка размеров опухоли проводилась на 8-й неделе терапии и далее — каждые 8 нед в течение первого года, затем — каждые 12 нед. Обнаружение регресса опухоли к 8-й неделе лечения ассоциировано с увеличением ОВ больных, получающих лечение кабозантинибом.

Результаты геномного анализа в ретроспективном КИ ($n = 225$) показали, что наличие мутаций в генах репарации ДНК (DDR) ассоциировано со значимым увеличением ОВ больных светлоклеточным мПКР, получающих иммунотерапию (ОР 0,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,95; $p = 0,04$), в отличие от получающих таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,33–1,62; $p = 0,44$). В то же время ЧОО существенно не изменялась в зависимости от наличия мутаций DDR. Наиболее распространенными были мутации в генах *ATM* (4 %) и *CHEK2* (4 %), герминальные мутации выявлены у 5 % больных.

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

По данным КИ II фазы KEYNOTE-427 в когорте В ($n = 165$), монотерапия пембролизумабом показала эффективность и приемлемую безопасность в 1-й линии лечения больных несветлоклеточным мПКР. У 72 % больных был верифицирован папиллярный гистологический подтип ПКР, хромофобный — у 13 %, неклассифицируемый подтип — у 16 %. В 62 % случаев выявлен положительный PD-L1-статус опухоли, в 68 % — плохой или промежуточный прогноз заболевания по критериям IMDC. При медиане наблюдения 11,1 мес ЧОО составила 24,8 % (в том числе полных ответов 8,4 %) и была выше у пациентов с неклассифицируемым (34,6 %) и папиллярным (25,4 %) подтипом мПКР, чем с хромофобным (9,5 %). При положительном PD-L1-статусе (комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1) ЧОО на лечение составила 33,3 %, при отсутствии экспрессии PD-L1 (CPS < 1) — 10,3 %. Развитие НЯ III–V степеней тяжести зарегистрировано у 11 % пациентов, вынужденная отмена лечения потребовалась 6 % больных.

Как показали результаты КИ II фазы CALYPSO ($n = 41$), комбинация иммунотерапии ингибитором PD-L1 дурвалумабом и таргетной терапии MET-ингибитором саволитинибом является безопасной и эффективной в лечении больных мПКР папиллярного гистологического подтипа: в 27 % случаев подтвержден частичный ответ на лечение, медиана ВБП составила 3,3 мес. При анализе подгруппы пациентов, ранее не получавших противоопухолевого лечения ($n = 28$), ЧОО составила 29 %, медиана ВБП — 12 мес (95 % ДИ 1,5–верхняя граница не достигнута). НЯ III–IV степеней тяжести обнаружены у 36,6 % пациентов, вынужденная отмена лечения потребовалась 7,3 % больных (во всех случаях обусловлена развитием гепатотоксичности).

Комбинация еще одного ингибитора PD-L1 атезолизумаба и анти-VEGF-терапии бевацизумабом является безопасной и эффективной в лечении больных несветлоклеточным мПКР и светлоклеточным мПКР с саркоматоидным компонентом > 20 %, по результатам многоцентрового КИ II фазы ($n = 56$). ЧОО на лечение в общей когорте пациентов составила 31 %, в подгруппе с саркоматоидным компонентом — 44 %, несветлоклеточным ПКР — 25 %. Объективный ответ был достигнут у 23 и 47 % больных с предшествующим противоопухолевым лечением и без него соответственно. НЯ III степени тяжести были отмечены у 19 % пациентов, в том числе иммуноопосредованные — у 9,5 %. Случаев токсичности IV–V степеней не обнаружено. В настоящее время продолжается анализ прогностической значимости тканевых и сывороточных биомаркеров. Позже будет представлен дополнительный анализ с оценкой ЧОО в зависимости от гистологического подтипа ПКР и статуса PD-L1-экспрессии.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Ожидаемым событием симпозиума стало представление результатов многоцентрового КИ III фазы ARCHES ($n = 1150$), в котором изучалось раннее добавление энзалутамида к андрогендепривационной терапии (АДТ) при лечении больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ). Медиана возраста пациентов составила 63 года (46–92 года), у 63 % больных был значительный объем метастатического поражения (high volume), 18 % проводилась предшествующая химиотерапия (ХТ) доцетакселом. Раннее начало терапии энзалутамидом ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости до радиологического прогрессирования (медиана не достигнута в группе энзалутамида + АДТ против 19,45 мес в группе плацебо + АДТ; ОР 0,39; $p < 0,0001$), которое наблюдалось во всех подгруппах пациентов независимо от объема метастатического поражения, наличия предшествующей ХТ. Раннее начало терапии энзалутамидом также ассоциировано с большей ЧОО на лечение (83 % против 64 %; $p < 0,0001$) и достижением надир простатического специфического антигена (ПСА) $< 0,2$ нг/мл (68 % против 18 %; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо + АДТ. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 23,6 % в группе энзалутамида + АДТ и 24,7 % в группе плацебо + АДТ. Неожиданных проявлений токсичности лечения не отмечено.

Финальный анализ данных КИ III фазы LATITUDE (проведен по состоянию на 15 августа 2018 г., при медиане наблюдения 51,8 мес) подтвердил существенное увеличение ОВ (медианы 53,3 мес против 36,5 мес; ОР 0,66; $p < 0,0001$), времени до развития болевого синдрома (ОР 0,72; $p = 0,0002$), костных осложнений (ОР 0,75; $p = 0,0181$) и прогрессирования на следующей линии лечения (ОР 0,58; $p < 0,0001$) у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования, получающих раннюю терапию абиратероном в добавлении к АДТ, по сравнению с плацебо + АДТ. Как и в более ранних анализах LATITUDE, преимущество абиратерона + АДТ было весомым для больных со значительным объемом метастатического поражения (high volume: медианы ОВ 49,7 мес против 33,3 мес; ОР 0,62; $p < 0,0001$), чем для пациентов с минимальным метастатическим поражением (low volume: медианы ОВ не достигнуты в обеих группах; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,47–1,10; $p = 0,1242$). Обновленный анализ профиля безопасности не выявил неожиданных проявлений токсичности. Среди серьезных НЯ были артериальная гипертензия (21,9 и 10,5 %), гипокалиемия (11,7 и 1,7 %), гепатотоксичность (8,9 и 3,5 %), кардиоваскулярные осложнения (3,9 и 1,0 %) и задержка жидкости (0,8 и 1,0 %).

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Профессор Karim Fizazi представил результаты КИ III фазы ARAMIS ($n = 1509$), которые показали улучшение результатов лечения при добавлении антиандрогенного препарата нового поколения даролутамида к АДТ у больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В группе даролутамида + АДТ были достоверно выше безметастатическая выживаемость (медиана 40,4 мес против 18,4 мес в группе плацебо + АДТ; ОР 0,41; $p < 0,0001$), 3-летняя ОВ (83 % против 73 %; ОР 0,71; $p = 0,045$) и время до прогрессирования болевого синдрома (медиана 40,3 мес против 25,4 мес, ОР 0,65; $p < 0,001$), а также низкая частота НЯ III–IV степеней тяжести (24,7 % против 19,5 %). Вынужденная отмена лечения вследствие развития НЯ потребовалась 8,9 и 8,7 % больным в группах даролутамида + АДТ и плацебо + АДТ соответственно. При оценке качества жизни пациентами преимущество было в пользу даролутамида.

На симпозиуме было представлено обновление данных КИ III фазы SPARTAN: при медиане наблюдения 32 мес 49 % пациентов с неметастатическим КРРПЖ группы высокого риска прогрессирования продолжали получать лечение апалутамидом + АДТ. Добавление апалутамида ассоциировано с существенным увеличением ВБП на следующей линии лечения (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,39–0,63; $p < 0,0001$). Вынужденная отмена лечения вследствие развития НЯ потребовалась 12,7 % больных в группе апалутамида + АДТ и 8,4 % в группе плацебо + АДТ. Проявлениями токсичности III степени на фоне лечения апалутамидом были кожная сыпь (5,2 %), костные осложнения (3,1 %) и нарушение равновесия (2,4 %). Случаев гипотиреоза, судорожных припадков, а также НЯ IV–V степеней не отмечено.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Анализ данных проспективного КИ PROREPAIR-B ($n = 406$) показал, что выбор 1-й линии лечения не оказывает значимого влияния на показатели ОВ больных метастатическим КРРПЖ (МКРРПЖ). Несмотря на более высокую ВБП на 1-й линии лечения абиратероном/энзалутамидом (10,8 мес), по сравнению с ХТ доцетакселом (8,3 мес; ОР 0,5; $p < 0,001$), а также на достоверно большую ВБП на следующей линии лечения у этих пациентов (20,6 мес против 16,6 мес; ОР 0,78; $p = 0,006$), обнаружено отсутствие значимых различий в показателях ОВ больных (31,3 мес против 29,9 мес; ОР 1,05; $p = 0,725$). При интерпретации результатов важно учитывать несбалансированность по исходным клиническим характеристикам: в группе ХТ пациенты были более молодого возраста ($p = 0,002$) с более высокой частотой

висцеральных метастазов (17,6 % против 8,7 %; $p = 0,008$), повышенного уровня щелочной фосфатазы (52,1 % против 40,4 %; $p = 0,018$), лактатдегидрогеназы (48,1 % против 31,2 %; $p < 0,001$), анемии (7,4 % против 2,8 %; $p = 0,029$) и сниженного уровня альбумина крови (11,3 % против 4,6 %).

Согласно результатам рандомизированного КИ II фазы CHEIRON ($n = 246$) добавление энзалутамида к ХТ доцетакселом в 1-й линии лечения мКРПЖ улучшает показатели 6-месячного контроля над заболеванием от начала лечения (89 % против 73 %; $OR\ 1,22$; $p = 0,002$) и ВБП (медианы 11,3 мес против 9,1 мес; $p = 0,004$), по сравнению с ХТ. При анализе гематологической токсичности нейтропения III–IV степеней тяжести выявлена у 19 и 15 %, анемия III–IV степеней — у 2,5 и 0,8 %, фебрильная нейтропения — у 8 и 4 % в группах энзалутамида + ХТ и только ХТ соответственно.

Промежуточный анализ КИ III фазы REDUCE ($n = 383$) обнаружил большую частоту гипокальциемии (28,7 %) во время индукции терапии деносумабом у больных мКРПЖ, чем было получено в регистрационном исследовании данного препарата (13,0 %), несмотря на ежедневный прием препаратов кальция в дозе 500 мг, витамина D 400 Ед и регулярное (перед каждым введением препарата) определение уровня кальция крови. Индукция терапии деносумабом проводилась на протяжении первых 16 нед лечения в режиме введений 1 раз в 4 нед. После окончания индукционного курса гипокальциемия значительно реже выявлялась у пациентов, продолжающих терапию деносумабом в режиме введений 1 раз в 12 нед (20,3 %), по сравнению с режимом терапии 1 раз в 4 нед (40,2 %). Тяжелая гипокальциемия III и IV степеней обнаруживалась редко (у 2,1 и 1,1 % пациентов соответственно), преимущественно в период индукции терапии деносумабом. По окончании 12 мес терапии деносумабом частота гипокальциемии снижалась до 18,7 % (в группе режима введений 1 раз в 12 нед) и 30,8 % (в группе режима введений каждые 4 нед).

Первые результаты КИ II фазы CheckMate 650 ($n = 90$) показали эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилиумабом в лечении больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания после антиандрогенной терапии энзалутамидом/абиратероном. Противоопухолевый ответ на иммунотерапию был подтвержден как у пациентов без предшествующей ХТ (26 %, когорта 1), так и у пациентов, ранее получавших ХТ (10 %, когорта 2), в том числе полная регрессия опухоли была достигнута в 6,3 и 6,7 % случаев соответственно. В 18 и 10 % случаев получен ПСА-ответ, в том числе надир ПСА $< 0,2$ нг/мл достигнут в 15 и 5 % случаев. Медиана времени до наступления ответа на лечение была небольшой, менее 2 мес в обеих когортах. ЧОО

на иммунотерапию была выше у пациентов с положительным PD-L1-статусом, мутациями в генах DDR, дефицитом гомологичной рекомбинации (HDD) и высоким уровнем мутационной нагрузки опухоли (TMB). НЯ $\geq$ III степени тяжести развились у 42 % (в когорте 1) и 53 % (в когорте 2) пациентов, преимущественно гастроинтестинальная токсичность; вынужденная отмена лечения потребовалась в 31 и 27 % случаев соответственно. В каждой из когорт зарегистрировано 2 летальных исхода, связанных с терапией.

Согласно первым результатам КИ Ib/II фазы KEYNOTE-365 в когорте А комбинация пембролизумаба и PARP-ингибитора олапариба у интенсивно предлеченных больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания в течение последних 6 мес, у которых зарегистрирована резистентность к доцетакселу (а также ко 2-й линии ХТ и/или ≤ 2 линий гормональной терапии абиратероном/энзалутамидом), в 12 % случаев позволяет добиться биохимического ответа на лечение, несмотря на исходные неблагоприятные характеристики: медиану уровня ПСА 129 нг/мл (1,2–4184 нг/мл), наличие висцеральных метастазов у 42 % и положительного PD-L1-статуса опухоли у 27 % больных, а также отсутствие мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Объективный ответ по критериям RECIST подтвержден у 7 % больных, медиана выживаемости до радиологического прогрессирования составила 4,7 мес (95 % ДИ 4–8), ОВ — 13,5 мес. Наиболее частым проявлением токсичности была анемия (37 %). НЯ III–IV степеней тяжести были отмечены у 49 % пациентов. Иммуноопосредованные НЯ были I–II степени и зафиксированы у 15 % больных.

Профессор Nick Liu представил результаты КИ комплексного геномного профилирования опухоли у 4193 больных метастатическим РПЖ, показавшие одинаковую частоту нарушений генома при гистологических вариантах протокового рака и ацинарной аденокарциноме предстательной железы (4,4 и 4,1 нарушения генома на 1 опухоль соответственно). Мутации гена андрогенного рецептора *AR* и слияние (фьюжн) генов *TPRSS2* и *ERG* (*TPRSS2:ERG*) чаще выявлялись в группе больных ацинарной аденокарциномой, в то время как при протоковом РПЖ чаще обнаруживалась мутация гена *PTEN*. Частота мутаций гена *TP53* была одинаковой вне зависимости от гистологического строения опухоли. Мутации генов *BRCA2*, *BRAF* и *PIK3CA* (мишеней для таргетной терапии) были одинаково распространены при ацинарной аденокарциноме и протоковом РПЖ, в отличие от чаще выявляемой при протоковом раке мутации гена *ATM*. Также в обеих группах были одинаковыми распространенность мутаций гена *CDK12*, частота микросателлитной нестабильности, медианы ТМВ и повышенного уровня ТМВ. Таким образом, результаты геномного

профилирования показали возможность выявления биомаркеров для таргетной терапии (PARP-, mTOR- и BRAF/MEK-ингибиторов) и иммунотерапии (мутации *CDK12*, микросателлитной нестабильности и статуса TMB) у пациентов как с ацинарной аденокарциномой, так и с редким гистологическим вариантом — протоковым РПЖ.

Результаты полногеномного и полнотранскриптомного анализа биопсийного материала из метастатических очагов в проспективном когортном КИ у 101 больного МКРРПЖ показали, что биаллельная делеция гена *RB1* ассоциирована со снижением ОВ больных (медиана 14,1 мес против 42,0 мес; $p < 0,001$), в то же время активация Wnt/CTNNB1-сигнального пути ассоциирована с развитием резистентности к энзалутамиду, в том числе все случаи мутаций гена *CTNNB1* (11,4 % против 0 %; $p = 0,013$). Данные биомаркеры могут быть не только предикторами прогноза ОВ больных МКРРПЖ, но и потенциальными мишенями для лекарственной терапии.

Рак мочевого пузыря

Профессор Mohamed Zaghloul представил результаты рандомизированного КИ III фазы ($n = 153$), проведенного на базе Национального центра онкологии в Каире, в котором изучалась адъювантная химиолучевая терапия после радикальной цистэктомии у больных местно-распространенным раком мочевого пузыря. Всем пациентам проводилась послеоперационная 3D-конформная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на область малого таза в разовой очаговой дозе 1,5 Гр

и суммарной очаговой дозе 45 Гр. ХТ проводилась в режиме 2 курсов GC до начала ЛТ и еще 2 дополнительных курсов после окончания ЛТ. У всех пациентов был подтвержден отрицательный хирургический край; медиана возраста составила 55 лет. Подгрупповой анализ показал, что для когорты больных уротелиальным раком мочевого пузыря проведение адъювантной химиолучевой терапии после радикальной цистэктомии увеличивает безрецидивную выживаемость (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,21–0,85; $p = 0,016$) и ОВ (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,21–0,96; $p = 0,039$) и существенно не влияет на частоту поздней гастроинтестинальной токсичности $\geq$ III степени тяжести (7 % против 8 %), по сравнению с только адъювантной ЛТ.

Результаты рандомизированного КИ II фазы COACH ($n = 79$) показали, что ХТ гемцитабином и оксалиплатином (GemOx) имеет сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с ХТ гемцитабином и карбоплатином (GScb) у больных распространенным уротелиальным раком, которым ранее не проводилось противоопухолевое лечение и имеющим противопоказания к цисплатину. ЧОО (55 % против 49 %; $p = 0,742$), медиана ВБП (4,4 мес против 5,5 мес; $p = 0,756$) и ОВ (11,0 мес против 9,1 мес; $p = 0,194$) существенно не различались в группах GemOx и GScb, в отличие от гематологической токсичности III степени. Лейкопения (25,6 % против 2,5 %; $p = 0,003$) и нейтропения (33,3 % против 10 %, $p = 0,014$) III степени чаще выявлялись в группе GScb. После прогрессирования заболевания более половины пациентов в обеих группах получили следующую линию ХТ.

ORCID автора/ORCID of author

А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Борис Яковлевич Алексеев 50 – только начало новых достижений

28 января исполнилось 50 лет замечательному ученому, исследователю и хирургу, доктору медицинских наук, профессору Борису Яковлевичу Алексееву.

В 1992 г. Борис Яковлевич закончил дневное отделение лечебного факультета РГМУ. В 1992–1994 гг. обучался в клинической ординатуре РГМУ по онкологии на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. С 1994 по 2013 г. работал в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в должностях младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника, ведущего научного сотрудника и руководителя отделения.

В 1998 г. Б.Я. Алексеев защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря», а в 2006 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы». В 2010 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «онкология».

В настоящее время Борис Яковлевич работает заместителем генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Он является ученым секретарем Российского общества онкоурологов, членом Европейской ассоциации урологов (EAU) и Международного общества урологов (SIU), экспертом научного совета Международного агентства по изучению рака



(МАИР), заведующим кафедрой онкологии Института медико-социальных технологий, профессором кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, заместителем главного редактора журнала «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», ответственным секретарем журнала «Онкоурология».

Б.Я. Алексеев – высококвалифицированный специалист – онкоуролог, выполняющий широкий спектр оперативных вмешательств на всех органах мочевыделительной и мужской половой систем.

Им разработаны и внедрены высокотехнологичные методы хирургического и малоинвазивного лечения онкоурологических больных, предложены новые методики оперативного лечения больных раком предстательной железы, которые защищены патентами России, оригинальные

способы лапароскопических хирургических вмешательств при опухолях почки, надпочечника, предстательной железы.

Под руководством Б.Я. Алексеева проводятся научные исследования по разработке и усовершенствованию методов диагностики и лечения рака предстательной железы, почки, мочевого пузыря и надпочечников, по изучению молекулярно-генетических маркеров у онкоурологических больных, внедрению оригинальных лапароскопических и малоинвазивных методов лечения в онкоурологии, комбинированных и реконструктивно-пластических операций при опухолях малого таза.

В качестве главного исследователя Борис Яковлевич участвует в проведении более 30 международных научных исследований, регулярно выступает с докладами на конференциях в России и за рубежом.

Им опубликовано более 400 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, написаны главы в 9 монографиях, он является автором 11 патентов, под его редакцией изданы монографии «Лапароскопическая хирургия в онкоурологии», «Национальное руководство по онкоурологии».

Под научным руководством Б.Я. Алексеева защищены 16 диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 работа на соискание степени доктора медицинских наук.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов от всей души поздравляют Бориса Яковлевича Алексеева, коллегу, друга, соратника, с ярким юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессионального процветания и новых достижений!

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

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,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки 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, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

-
- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

**Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.**



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
онкологического рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

СЕРТИФИЦИРОВАННЫЙ
научно-практический
рецензируемый
журнал

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://omo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

www.urologia.ru
Выпускается с 1994 года

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

www.cardio.expert

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Акушерство и гинекология

сегодня
www.abvpress.ru

