

Том 15

№ 2

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2019

**Качество жизни у больных
после хирургического лечения рака почки**

**Спасительная высокодозная брахитерапия
у больных с местным рецидивом
рака предстательной железы**

**Классификация постлучевых свищей
органов малого таза**

XIV КОНГРЕСС

**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 3–4 октября 2019 г.
в отеле AZIMUT Olympic**

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**

КАБОМЕТИКС® – тройной удар* по распространенному ПКР¹

- ✓ ранее не леченный ПКР промежуточного и плохого прогноза*
- ✓ распространенный ПКР после предшествующей анти-VEGF терапии



Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата Кабометикс®

Регистрационный номер: ЛП-005558, **Торговое наименование:** Кабометикс®, **МНН:** кабозантиниб, **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, **Показания к применению:** Лечение распространенного ПКР у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапию, или у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** При воспалительных заболеваниях кишечника; инфильтрации опухоли в ЖКТ; осложнении от предшествующей хирургической операции; артериальной тромбоэмболии в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); венозной тромбоэмболии (включая легочную эмболию) в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); артериальной гипертензии; при приеме препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP3A4; при приеме препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина, при одновременном применении ингибиторов MRP2, у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты; у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса; у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Кабометикс® составляет 60 мг один раз в день, внутрь. Воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабометикс®. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития непереносимой токсичности. При необходимости коррекции дозы рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день. **Побочное действие:** Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с распространенным ПКР ($\geq 1\%$ частоты возникновения) являются диарея,

повышение артериального давления, дегидратация, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, слабость, гипомегниемия, ладонно-подошвенный синдром. Очень часто ($\geq 1/10$) встречающиеся НЯ: анемия, гипотермия, снижение аппетита, гипомегниемия, гипокальциемия, дисгевзия, головная боль, головокружение, повышение артериального давления, кровотечение, дисфония, диспноэ, кашель, диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, боль в животе, диспепсия, боль верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, боль в конечностях, слабость, воспаление слизистой, астения, периферический отек, снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) встречающиеся НЯ: абсцесс, тромбоцитопения, нейтропения, дегидратация, гипоальбуминемия, гипосфатемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гипогликемия, периферическая сенсорная нейропатия, шум в ушах, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, легочная эмболия, перфорация ЖКТ, свищ, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, боль в ротовой полости, сухость во рту, печеночная энцефалопатия, зуд, алопеция, сухость кожи, акнеформный дерматит, изменение цвета волос, мышечный спазм, боль в суставах, протеинурия, повышение активности ЩФ в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации липазы, повышение концентрации холестерина в крови, снижение количества лейкоцитов. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, 60 мг. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®, Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пункта 1 и пунктом 2 Статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об эквивалентных лекарственных препаратах. Имеются противопоказания. Перед применением прочитайте инструкцию или проконсультируйтесь со специалистом.

* Кабозантиниб блокирует 3 основные мишени, ассоциированные с прогрессией опухоли^{1,2}: **VEGFR** (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), **MET** (рецептор фактора роста гепатоцитов) и **AXL** (рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GASE6).
¹ Прогноз по **IMDC** (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)
² В исследовании CABOSUN был отмечен тренд к увеличению ОВ на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с сунитиниб, статистическая достоверность различия не достигнута.
ПКР – почечно-клеточный рак; **ВБП** – выживаемость без прогрессирования; **ОВ** – общая выживаемость; **ЧОО** – частота объективных ответов.

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



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

Жизнь.

Продолжение возможно

Реклама

Ксофиго®

Международное непатентованное или группировочное наименование: радия хлорид [223Ra].

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

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

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

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

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

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 12.04.2019.

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

Производство готовой лекарственной формы:

Институт энергетических технологий, Норвегия.

Выпускающий контроль качества: Байер АС, Норвегия.

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

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

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

Для специалистов здравоохранения



АО «БАЙЕР» 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, www.pharma.bayer.ru
L.RU.MKT.09.2017.0439

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

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.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

2 **ТОМ 15**
'19

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. № 2. 1–156.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., 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)

Говоров Александр Викторович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Карлов Петр Александрович, д.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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}

ЗАЩИТИТЕ ЕГО ДРАГОЦЕННОЕ ВРЕМЯ **Кстанди**
энзалаутамид

Реклама



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

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кстанди

Регистрационный номер: ЛП-003605. Торговое название препарата: Кстанди. Международное непатентованное название (МНН): Энзалаутамид. 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 predisposing факторами, включая, но не ограничиваясь, травмы головного мозга, инсульт, первичные опухоли головного мозга или метастазы в головной мозг; анамнез. 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 судороги, 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: энзалаутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалаутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалаутамида 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 варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянт, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). Печеночная недостаточность: с осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, так как действие энзалаутамида в этой группе пациентов не изучено. Печеночная недостаточность: с осторожностью следует назначать пациентам умеренной печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд-Пью), так как отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку нет данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и энзалаутамид выводится, главным образом, через печень, Кстанди не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью). Недавно перенесенное сердечно-сосудистое заболевание: 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 II или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. Андрогенодепривационная терапия может удлинить интервал QT у пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с predisposing факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, в связи с чем 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 цитостатическими химиотерапевтическими препаратами не установлена. Одновременное назначение энзалаутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. Вспомогательные вещества: Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. Способ применения и дозы. Доза: 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 кастрация с использованием аналога ЛГРГ 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, рвота или другие 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 с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалаутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалаутамида следует повысить до первоначального уровня. Побочное действие. Наиболее частые нежелательные реакции являются астенией/усталостью, «приливы», головная боль и гипотензия. Другие частые нежелательные реакции включают падение, метаболитические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов в группе энзалаутамида 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). Нежелательные реакции в каждой группе представлены в порядке убывания серьезности. Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы: нечасто: лейкопения, нейтропения. Нарушения со стороны иммунной системы: неизвестно*: отек губ, отек глотки. Системные нарушения: очень часто: астения/усталость. Психические расстройства: часто: чувство страха; нечасто: визуальные галлюцинации. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто: головная боль; часто: ухудшение памяти, 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», гипотензия, неизвестно*: удлинение интервала QT. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: неизвестно*: тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: сухость кожи, кожный зуд; неизвестно*: сыпь. 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 проведением исследований/испытаний процедур: часто: падения. *Сообщения, полученные в пост-маркетинговый период. **Общие переломы, за исключением патологических. Судороги. В ходе клинических исследований III фазы судороги отмечались у 7 пациентов (0,4%) из 1671 пациента, которые ежедневно принимали энзалаутамид 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 обзора исследований III фазы исследования пациентов 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 энзалаутамида в сутки после перенесенной химиотерапии, в то время как у пациентов, получавших плацебо, судорог не наблюдалось. Потенциально способствующие факторы, которые могут увеличить риск развития судорог, присутствовали у некоторых из этих пациентов. В исследовании PREVAL судороги наблюдались у одного из 871 пациента (0,1%), не получавших химиотерапии, которые принимали 160 мг энзалаутамида в сутки, и у одного пациента (0,1%), получавшего плацебо. Механизм, посредством которого энзалаутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалаутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность ионных каналов Ca^{2+} -рецепторов. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Ингибиторы и индукторы CYP2C8: фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалаутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гефитибила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC энзалаутамида увеличился на 326%, тогда как АUC энзалаутамида уменьшился на 18%. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличился на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалаутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гефитибила) или индукторов (например, рифампицина) фермента CYP2C8, или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалаутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы и индукторы CYP3A4: фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалаутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) удвоенными дозировками, АUC энзалаутамида увеличился на 41%, в то время как C_{max} не изменился. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличился на 27%, тогда как C_{max} снизился на 23%. При совместном применении Кстанди с ингибиторами или индукторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Индукция ферментов: энзалаутамид 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, CYP1B6 и уридин-5'-дифосфат глюкуронилтрансфераза. 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 1B1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что энзалаутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалаутамида (160 мг один раз в день) у больных раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АUC 5-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АUC омепразола (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 (ГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767, 1,02)), тогда как C_{min} снизилась на 4% (ГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,11)). 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 коррекцию 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 парacetamola выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: аналгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотик (например, кларитромицин, доксицилин); противоопухолевые агенты (например, кабазатанес); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин); антиэпилептики (например, карbamазепин, клозазем, фенитоин, примидон, вальпроовая кислота); нейротоники (например, габапентин); бета-блокеры (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антигипертензивные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); ототоксичные средства (например, диализам, мидазолам, зопидем); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, розувастатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалаутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалаутамида, хотя 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 энзалаутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалаутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалаутамида. При прекращении лечения энзалаутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8: энзалаутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АUC или C_{max} пиоглитазона (субстрат CYP2C8). АUC пиоглитазона увеличилась на 20%, а во время C_{min} снизилась на 18%. Если субстрат CYP2C8 применяется совместно с Кстанди, коррекция дозы не требуется. Субстраты Р-гликопротеина: данные *in vitro* показывают, что энзалаутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалаутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалаутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора-рецептора (pregnen-X-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, кокалин, диалитран экзистат, дигоксин), при одновременном применении с Кстанди следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков 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 ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системно). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, удлиняющие интервал QT в связи с тем, что андрогенодепривационная терапия может удлинить интервал QT, должны быть тщательно оценены одновременно с применением 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, амидарон, соталол, dofetilide, ибутирил), метадон, монофосфат цинка, нейростетин и др. Влияние пищи на действие энзалаутамида: прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень всасывания энзалаутамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи.

1. Исследование (PREVAL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалаутамида 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 (PREVAL) с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ продемонстрировало достоверное увеличение качества жизни у 40% пациентов при приеме энзалаутамида vs 23% в группе плацебо ($p < 0,001$); увеличение медианы времени до снижения качества жизни при приеме энзалаутамида 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 (ЛП-003605 от 04.05.2016). Инструкцией можно ознакомиться на www.gfrs.com/indzfar.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

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, chemotherapeutists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 15
'19

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 2. 1–156.
© PH "ABV-Press", 2019
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Centre 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)

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 Centre 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 Centre of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre 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 Centre 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 Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

Savelov Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital SixtyTwo (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi Ivan S., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre 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 Centre 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)

СТАТИСТИКА*Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев*

Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР	15
--	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**Рак почки***С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, О.Н. Скрябин, А.В. Давыдов, Р.С. Бархитдинов, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков*

Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки	25
---	----

З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова, Л.В. Спирина, Е.А. Усынин, Е.М. Слонимская, И.И. Анисеня, А.В. Богоутдинова

Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки.	35
--	----

Рак предстательной железы*Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Н.В. Маришутина, К.М. Ньюшко, И.М. Шевчук, М.Р. Назиров, С.А. Пирогов, Е.Ф. Юрков, В.Г. Гитис, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн*

Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения	42
--	----

А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.Б. Петров

Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии	53
---	----

Рецензия на статью «Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии»	64
--	----

Ответ на рецензию к статье «Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии»	65
--	----

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко

Простатический специфический антиген — предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии	66
--	----

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.Г. Дзидзария, А.С. Пчелинцев

Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения	73
--	----

К.И. Полякова, А.Г. Фисун, А.В. Говоров, В.С. Крысанова, Д.А. Андреев, Т.Н. Ермолаева, И.И. Андреяшкина, А.А. Завьялов, М.В. Давыдовская, К.А. Кокушкин

Современная лекарственная терапия рака предстательной железы на примере г. Москвы	77
---	----

Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, Ю.В. Макарова

Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию	86
--	----

Рак мочевого пузыря

*И.Н. Заборский, С.А. Иванов, Т.Ю. Мушкарин, О.Б. Карякин,
Е.Г. Кузьмина, К.Н. Сафиуллин, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Дементьев,
М.Р. Касымов, Г.А. Демяшкин*

Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых
и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной
и неоадъювантной терапии рака мочевого пузыря 100

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*А.П. Казанцев, Х.И. Жуманиёзов, П.А. Керимов, М.В. Рубанская,
М.А. Рубанский, О.А. Капкова, А.С. Темный, Х.А. Аббасов, Г.А. Хакимов*

Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.
Собственный 15-летний опыт 107

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Л.А. Васильев, И.П. Костюк, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза. 118

Рецензия на статью «Современная классификация постлучевых свищей
органов малого таза». 124

Ответ на рецензию к статье «Современная классификация
постлучевых свищей органов малого таза» 125

ОБЗОРЫ

*Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, Н.А. Козлов,
А.С. Маркова, Е.А. Богуш, В.Ю. Кирсанов*

Нейроэндокринные опухоли мочевого выделительной системы: обзор литературы 126

М.И. Волкова, А.С. Ольшанская

Системная альфа-радиотерапия радиом-223: таргетное лечение больных
кастрационно-резистентным раком предстательной железы
с метастазами в кости 134

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

Г.А. Аракелян

34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2019 г.:
обзор онкоурологических тематик 143

РЕЗОЛЮЦИИ

Консультационный совет по иммунотерапии уротелиального рака 148

Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного
распространенного и метастатического почечно-клеточного рака. 150

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 156

STATISTICS

E.M. Axel, V.B. Matveev

Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR	15
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, O.N. Skryabin, A.V. Davydov,
R.S. Barkhitdinov, A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov*

Evaluation of quality of life of patients after surgical treatment of kidney cancer	25
---	----

*Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova, L.V. Spirina, E.A. Usynin,
E.M. Slonimskaya, I.I. Anisenya, A.V. Bogoutdinova*

Capabilities of preoperative targeted therapy in treatment of bone metastases in renal cancer	35
--	----

Prostate cancer

*N.S. Sergeeva, T.E. Skachkova, N.V. Marshutina, K.M. Nushko, I.M. Shevchuk,
M.R. Nazirov, S.A. Pirogov, E.F. Yurkov, V.G. Gitis, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin*

The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step)	42
---	----

A.K. Nosov, S.A. Reva, M.V. Berkut, S.B. Petrov

Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy	53
--	----

Review of the article "Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy"	64
--	----

Reply to review of the article "Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy"	65
---	----

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko

Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy	66
---	----

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy, A.G. Dzidzariya, A.S. Pchelintsev

Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment	73
--	----

*K.I. Polyakova, A.G. Fisun, A.V. Govorov, V.S. Krysanova, D.A. Andreev,
T.N. Ermolaeva, I.I. Andreyashkina, A.A. Zavyalov, M.V. Davydovskaya,
K.A. Kokushkin*

Modern drug therapy of prostate cancer through the example of Moscow	77
--	----

N.A. Avxentyev, M.Yu. Frolov, Yu.V. Makarova

Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	86
---	----

Urinary bladder cancer

*I.N. Zaborskiy, S.A. Ivanov, T.Yu. Mushkarina, O.B. Karyakin, E.G. Kuzmina,
K.N. Safiullin, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev, M.R. Kasymov,
G.A. Demyashkin*

Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer 100

PEDIATRIC URINARY SYSTEM TUMORS

*A.P. Kazanstev, Kh.I. Jumaniyozov, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya,
M.A. Rubanskiy, O.A. Kapkova, A.S. Temnyi, Kh.A. Abbasov, G.A. Khakimov*

**The results of treatment of urogenital system rhabdomyosarcoma in children.
15-years of experience 107**

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

L.A. Vasiliev, I.P. Kostyuk, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs 118

Review of the article “Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs”. 124

**Reply to review of the article “Classification of the post radiation fistulas
of pelvic organs” 125**

REVIEWS

*D.V. Abbasova, S.B. Polikarpova, N.A. Kozlov,
A.S. Markova, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov*

Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review 126

M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya

**Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant
prostate cancer with bone metastases 134**

CONGRESS AND CONFERENS

G.A. Arakelyan

**34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019:
Review of oncological urology topics 143**

RESOLUTION

Immunotherapy advisory council for urothelial cancer 148

**Resolution on the results of the Expert Council on the treatment
of advanced and metastatic clear cell renal cell carcinoma 150**

INFORMATION FOR AUTHORS 156

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 академику РАН профессору О.Б. Лорану, члену-корр. РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору Е.И. Велюеву, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.А. Носову, профессору И.Г. Русакову, профессору С.Б. Петрову, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. В.И. Широколаду, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 2-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: Academician of Russian Academy of Sciences, Professor O.B. Loran; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor E.I. Veliev; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor D.A. Nosov; Professor I.G. Rusakov; Professor S.B. Petrov; M.I. Volkova, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; V.I. Shirokorad, DMSc; V.A. Biryukov, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2019.

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

Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР

Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Евгения Мильевна Аксель eva.aksel@mail.ru

Цель исследования — анализ распространенности заболеваемости и смертности от рака в России и некоторых странах бывшего СССР.

Численность больных раком мочевых и мужских половых органов продолжает расти. Морфологическая верификация диагноза варьировала от 58,5 % (при раке мочевого пузыря в Таджикистане) до 93,7 % (в России), при раке предстательной железы максимальные значения зарегистрированы в России, Беларуси и Украине (91–99 %), при раке почки — в России, Беларуси и Узбекистане (84 %). За период с 2012 по 2017 г. прирост заболеваемости раком почки в России (у мужчин) составил 13,8 %, при раке предстательной железы рост стандартизованных показателей зарегистрирован во всех представленных странах бывшего СССР (кроме Кыргызстана). Снижение показателей заболеваемости раком мочевого пузыря отмечено у мужчин в Беларуси, Молдове, Казахстане, Армении и Кыргызстане.

В России и Беларуси снизилась смертность от рака почки и мочевого пузыря. При раке предстательной железы показатель смертности за 5-летие стабилен в Беларуси, незначительный его прирост был отмечен в России (на 3,4 %). Прирост заболеваемости раком полового члена в России составил 24 %. Соотношение максимальных и минимальных показателей заболеваемости среди регионов России достигало 16-кратных значений (при раке полового члена) и 6-кратных — при злокачественных новообразованиях яичка. В Беларуси заболеваемость раком яичка выше, чем в среднем по России (соответственно 3,0 и 2,1 на 100 тыс. мужского населения). За 2012–2017 гг. прирост заболеваемости раком яичка в России составил 16,7 %.

Ключевые слова: рак, смертность, статистика, заболеваемость

Для цитирования: Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24

Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR

E.M. Axel, V.B. Matveev

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

The study objective is to analyze incidence of cancer morbidity and mortality in Russia and some former Soviet states.

Prevalence of urinary and male urogenital organs cancer continues to grow. Morphological verification of the diagnosis varied from 58.5 % (at bladder cancer in Tajikistan) up to 93.7 % (in Russia), at a prostate cancer the maximum values are registered in Russia, Belarus and Ukraine (91–99 %); at kidney cancer in Russia, Belarus and Uzbekistan (84 %).

In 2012–2017 years the increase of kidney cancer incidence in Russia (in men) made 13.8 %; at a prostate cancer, growth of the standardized rates is registered in all provided countries of the former USSR (except Kyrgyzstan). Decrease in incidence rates of bladder cancer is registered at men in Belarus, Moldova, Kazakhstan, Armenia and Kyrgyzstan.

In Russia and Belarus mortality rates of kidney and a bladder cancer decreased; at a prostate mortality rate for the 5 anniversary is stable in Belarus; its insignificant increase was in Russia (for 3.4 %). The increase of penis cancer incidence in Russia was 24 %. The ratio of the maximum and minimum incidence rates among regions of Russia reached 16-fold sizes (at penis cancer) and 6-fold sizes — at testis tumours. Above, than on average in Russia (2.1 per 100 thousand, male population) testis cancer cases in Belarus (3.0 per 100 thousand). In 2012–2017 the increase of testis cancer incidence in Russia was 16.7 %.

Key words: cancer, mortality, statistics, incidence

For citation: Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24.

Введение

Ежегодно в мире регистрируют 1,3 млн новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), 34,5 тыс. — раком полового члена (РПЧ), 403,3 тыс. — раком почки (РП), 71,1 тыс. — раком яичка (РЯ) и 549,4 тыс. — раком мочевого пузыря (РМП). Численность контингентов больных раком мочевых и мужских половых органов продолжает расти. Анализ статистических материалов дает представление о состоянии онкологической помощи, тенденциях распространенности, заболеваемости и смертности этой категории больных

Цель исследования — анализ распространенности, заболеваемости и смертности от рака в России и некоторых странах бывшего СССР.

Материалы и методы

Рассчитаны грубые и стандартизованные показатели заболеваемости и смертности, их приросты, а также средний возраст заболевших и умерших от рака мочевых и мужских половых органов. Использованы математические и статистические методы, прикладные программы, а также статистические данные о численности населения по полу и возрасту, о заболевших, умерших и контингентах больных, состоящих на учете.

Результаты

Изучение состояния онкологической помощи важно как для определения качества используемых статистических данных, так и для оценки эффективности проводимых профилактических оздоровительных и организационных мероприятий. Показатель морфологического подтверждения диагноза, являющийся основным критерием его достоверности, в России в 2017 г. при РПЖ составлял 95,4 %, при РП — 84,8 %, при РМП — 93,7 %. Ниже среднероссийских показателей он был в Узбекистане и Таджикистане при РП (77–78 %), в Азербайджане, Таджикистане и Кыргызстане при РПЖ (70–87 %); минимальное значение — в Таджикистане при РМП (58,5 %); выше, чем в среднем по России, — в Беларуси при РПЖ (99,3 %). Среди больных с впервые установленным диагнозом РМП доля I стадии максимальна в Беларуси (61,2 %), на уровне 42–59 % она была в Казахстане, Кыргызстане, России и Молдове. При РПЖ доля I стадии колебалась от 3–6 % (в Молдове, Таджикистане, Узбекистане) до 13–28 % (в России, Беларуси, Казахстане и Кыргызстане); при РП — от 12,0 % (в Узбекистане) до 58,6 % (в Беларуси).

Значительная доля IV стадии зарегистрирована при РПЖ в Азербайджане (31,4 %), Молдове (27,8 %), Таджикистане (25,0 %), при РП — в Казахстане, Молдове, Украине и России (19–24 %), при РМП — в Кыргызстане (23,7 %), при РЯ — в Молдове (19,2 %) (табл. 1).

В России показатель 1-годовой летальности при РМП и РП выше, чем при РПЖ (15,0 и 8,1 % соответственно) [1]. При РМП отношение 1-годовой летальности (14,9 %) к доле больных с IV стадией (9,9 %) составило 1,5. Величина, превышающая единицу, указывает на несоответствие регистрируемой степени распространения процесса действительной.

В 2017 г. число больных РПЖ, состоящих на учете в специализированных учреждениях России, достигло 220,3 тыс. (150,2 на 100 тыс. населения), из них 87,2 тыс. (39,6 %) находились на учете 5 лет и более. Более 50 % больных РП и РМП состояли на учете 5 лет и более в Беларуси, России и Украине. Максимальные показатели распространенности зарегистрированы в Беларуси (238,2 на 100 тыс. населения при РПЖ; 176,6 и 85,5 на 100 тыс. населения при РП и РМП соответственно) (табл. 2).

Рак предстательной железы (С61)

Ежегодно в мире регистрируют 1,3 млн новых случаев заболевания РПЖ, в Европе — 449,8 тыс., в Азии — 297,2 тыс., в Северной Америке — 234,3 тыс., в США — 164,7 тыс. [2, 3]. В структуре заболевших злокачественными новообразованиями мужчин РПЖ занимает 2-е место (после рака легкого), а его доля составляет 13,5 %. Численность больных РПЖ в мире, состоявших на учете 5 лет, достигла 3,7 млн человек (96,7 на 100 тыс. населения).

В России в 2017 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ находился на 2-м месте (14,5 %) после рака легкого (17,4 %). Абсолютное число заболевших увеличилось в 2 раза по сравнению с 2007 г. (с 20,2 тыс. до 40,8 тыс.). В странах бывшего СССР доля РПЖ в структуре заболеваемости минимальна в Таджикистане (3,2 %), Кыргызстане (4,3 %) и Узбекистане (5,0 %), максимальна — в России, Молдове, Казахстане, Беларуси, Украине и Армении (8,0–17,5 %). Средний возраст больных в республиках бывшего СССР колебался от 67 до 73 лет.

В 2018 г. высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в Австралии (86,4 на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт), Северной Европе (85,7), Западной Европе (75,8) и Северной Америке (73,7); показатель заболеваемости в мире составлял 29,3.

Среди стран бывшего СССР отмечена значительная вариабельность показателей заболеваемости: самые низкие — в Кыргызстане (7,1), Азербайджане (6,9), Узбекистане (4,9) и Таджикистане (1,8); значительно выше — в Молдове (18,3) [4], Украине (26,2), Казахстане (20,8) и Армении (16,6) [5], максимальные — в Беларуси (67,4) и России (40,5) (табл. 3).

Прирост стандартизованных показателей за последние 5 лет составлял от 2–6 % (в Армении и Таджикистане) до 21–43 % (в России, Беларуси, Украине,

Таблица 1. Основные показатели состояния онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы в странах бывшего СССР

Table 1. Main characteristics of the state of oncological care for patients with malignant neoplasms of the urogenital system in the former Soviet states

Страна State	Локализация Localization	Морфологическая верификация диагноза у вновь выявленных больных, % Morphological verification in newly diagnosed patients, %	Распределение вновь выявленных больных по стадиям процесса, % Distribution of newly diagnosed patients per disease stage, %			
			I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV
Беларусь Belarus	Предстательная железа Prostate	99,3	12,7	39,3	31,1	15,2
	Почка Kidney	84,0	58,6	6,7	18,5	14,8
	Мочевой пузырь Bladder	79,1	61,8	21,2	8,3	7,4
Казахстан Kazakhstan	Предстательная железа Prostate	95,8	18,3	43,6	26,0	12,1
	Почка Kidney	78,5	34,0	26,7	19,1	20,2
	Мочевой пузырь Bladder	90,7	48,0	31,5	15,5	4,9
Узбекистан Uzbekistan	Предстательная железа Prostate	87,1	5,2	29,2	44,4	20,7
	Почка Kidney	84,0	12,3	34,8	33,7	18,3
	Мочевой пузырь Bladder	93,4	12,5	37,6	39,8	9,6
Таджикистан Tadzhikistan	Предстательная железа Prostate	70,0	55,0		12,5	25,0
	Почка Kidney	77,4	71,0		22,6	4,8
	Половой член Penis	57,1	57,1		0	42,9
	Мочевой пузырь Bladder	58,5	72,3		9,2	16,9
	Яичко Testicle	69,3	66,1		14,5	14,5
Кыргызстан Kyrgyzstan	Предстательная железа Prostate	89,6	28,3	45,3	25,5	15,1
	Мочевой пузырь Bladder	96,1	59,2	23,7	15,8	23,7
Азербайджан Azerbaijan	Предстательная железа Prostate	83,4	33,8		34,8	31,4
	Мочевой пузырь Bladder	84,8	49,1		33,5	17,4
Россия Russia	Предстательная железа Prostate	95,4	12,9	44,1	23,9	18,1
	Почка Kidney	84,8	47,9	16,0	15,5	19,1
	Мочевой пузырь Bladder	93,7	49,3	25,7	12,9	9,9

Страна State	Локализация Localization	Морфологическая верификация диагноза у вновь выявленных больных, % Morphological verification in newly diagnosed patients, %	Распределение вновь выявленных больных по стадиям процесса, % Distribution of newly diagnosed patients per disease stage, %			
			I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV
Молдова (2016 г.) Moldova (2016)	Предстательная железа Prostate	—	2,8	21,7	41,9	27,8
	Яичко Testicle	—	38,5	11,5	0	19,2
	Почка Kidney	—	30,2	20,1	17,8	24,4
	Мочевой пузырь Bladder	—	42,3	21,5	17,2	12,9
Украина (2015 г.) Ukraine (2015)	Предстательная железа Prostate	90,9	43,2		24,2	21,1
	Почка Kidney	69,2	55,1		16,7	23,7
	Мочевой пузырь Bladder	86,3	73,7		16,3	6,7

Примечание. Данные за 2017 г., если не указано иное.

Note. Data for 2017, unless otherwise specified.

Таблица 2. Контингент больных со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы в странах бывшего СССР

Table 2. Prevalence of patients with malignant neoplasms of the urogenital system in the former Soviet states

Страна State	Локализация Localization	Больные, находившиеся под наблюдением на конец года Patients under observation at the end of the year			Больные, находившиеся под наблюдением 5 лет и более Patients under observation for 5 years or more		
		<i>n</i>	на 100 тыс. населения per 100,000 population	структура, % structure, %	<i>n</i>	процент к общему числу наблюдений percent from all observations	структура, % structure, %
Беларусь Belarus	Предстательная железа Prostate	22624	238,2	7,8	7167	31,7	4,8
	Почка Kidney	16774	176,6	5,8	9524	56,8	6,4
	Мочевой пузырь Bladder	8120	85,5	2,8	4317	53,2	2,9
Казахстан Kazakhstan	Предстательная железа Prostate	5680	31,7	3,3	1209	21,3	1,4
	Почка Kidney	7037	39,3	4,1	3476	49,4	4,1
	Мочевой пузырь Bladder	3783	21,1	2,2	1780	47,0	2,1

Страна State	Локализация Localization	Больные, находившиеся под наблюдением на конец года Patients under observation at the end of the year			Больные, находившиеся под наблюдением 5 лет и более Patients under observation for 5 years or more		
		<i>n</i>	на 100 тыс. населения per 100,000 population	структура, % structure, %	<i>n</i>	процент к общему числу наблюдений percent from all observations	структура, % structure, %
Узбекистан Uzbekistan	Предстательная железа Prostate	1257	5,7	1,3	326	25,9	0,8
	Почка Kidney	2873	13,1	3,0	1169	40,7	2,9
	Мочевой пузырь Bladder	2044	9,3	2,1	762	37,3	1,9
Таджикистан Tadzhikistan	Предстательная железа Prostate	124	1,4	1,0	12	9,7	0,6
	Почка Kidney	256	2,9	2,0	16	6,2	0,8
	Мочевой пузырь Bladder	267	3,0	2,1	16	6,0	0,8
Кыргызстан Kyrgyzstan	Предстательная железа Prostate	370	6,0	1,4	0	23,0	0,9
	Мочевой пузырь Bladder	488	7,9	1,9	119	34,6	1,7
Азербайджан Azerbaijan	Предстательная железа Prostate	759	7,6	1,6	178	23,4	1,0
	Мочевой пузырь Bladder	1345	13,5	2,9	383	28,5	2,2
Россия Russia	Предстательная железа Prostate	220 264	150,2	6,1	87 273	39,6	4,4
	Почка Kidney	168 172	114,7	4,6	93 704	55,7	4,8
	Мочевой пузырь Bladder	108 648	74,1	3,0	57 070	52,5	2,9
Молдова (2016 г.) Moldova (2016)	Предстательная железа Prostate	1885	46,5	3,6	548	29,1	2,3
	Яичко Testicle	169	4,2	0,3	98	58,0	0,4
	Почка Kidney	1344	33,1	2,5	608	45,2	2,6
	Мочевой пузырь Bladder	1928	47,6	3,6	759	39,4	3,2
Украина (2015 г.) Ukraine (2015)	Предстательная железа Prostate	33 995	93,8	3,8	14 159	41,7	2,6
	Почка Kidney	32 038	88,4	3,6	18 366	57,3	3,4
	Мочевой пузырь Bladder	28 917	79,7	3,2	16 419	56,8	3,0

Примечание. Данные за 2017 г., если не указано иное.

Note. Data for 2017, unless otherwise specified.

Таблица 3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт**Table 3.** Morbidity for malignant neoplasms of the urogenital system per 100,000 males, world standard

Страна State	Предстательная железа Prostate	Яичко Testicle	Половой член Penis	Мочевой пузырь Bladder	Почка Kidney
Россия Russia	40,5	2,1	0,67	13,2	14,0
Беларусь Belarus	67,4	3,0	1,1	14,1	21,7
Украина Ukraine	26,2	2,3	0,8	13,5	11,7
Казахстан Kazakhstan	20,8	1,6	—	7,9	8,0
Кыргызстан Kyrgyzstan	7,1	0,68	—	3,0	3,9
Армения Armenia	16,6	1,9	0,83	16,7	7,4
Азербайджан Azerbaijan	6,9	0,60	0,08	5,7	3,7
Молдова Moldova	18,3	1,0	0,87	10,1	6,2
Таджикистан Tadzhikistan	1,8	1,7	0,34	1,7	1,5
Узбекистан Uzbekistan	4,9	1,8	0,03	4,0	3,4
Весь мир Worldwide	29,3	1,7	0,80	5,7	4,5

Азербайджане и Кыргызстане). В Узбекистане и Молдове он был на уровне 63–66 %. Среди регионов России соотношение максимальных и минимальных стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ достигало 4-кратных значений, показателей смертности — 10-кратных значений (табл. 4).

Ежегодно в мире от РПЖ умирают 359 тыс. мужчин, в Северной Америке — 32,7 тыс., в Западной Европе — 32,0 тыс., в Центральной и Восточной Европе — 33,7 тыс., в России — 12,6 тыс. (8,1 % среди всех умерших от рака мужчин, занимая 3-е ранговое место после рака легкого (26,1 %) и желудка (10,7 %)). В 55–69 лет доля РПЖ в структуре умерших составляет 5,7 % (5-е место), с увеличением возраста (70–84 года) он переходит на 2-е место (13,4 %), а затем (85 лет и старше) — на 1-е (19,6 %). Средний возраст умерших колебался от 68–69 лет (в Узбекистане и Таджикистане) до 72–76 лет (в Беларуси, Армении, России и Казахстане).

Стандартизованный показатель смертности от РПЖ в мире составил 7,6 на 100 тыс. населения.

В России за период с 2012 по 2017 г. отмечено незначительное увеличение смертности: с 11,6 до 12,0 на 100 тыс. населения (мировой стандарт), т. е. на 3,4 %. В Беларуси показатели смертности стабильны (12,5 на 100 тыс. населения), в Казахстане, Узбекистане и Таджикистане они были минимальны (1,8–6,0 на 100 тыс. населения, мировой стандарт)(табл. 5).

Рак полового члена (C60)

Ежегодно в мире регистрируют 34,5 тыс. новых случаев заболеваемости РПЧ и 15,1 тыс. умерших от данной патологии; доля РПЧ среди злокачественных новообразований составляла 0,21 и 0,17 % соответственно (33-е ранговое место). Численность контингентов больных, состоящих на учете 5 лет, достигла 93,9 тыс. (2,4 на 100 тыс. населения).

Среди стран бывшего СССР доля РПЧ минимальна в Узбекистане (0,04 %) и Азербайджане (0,1 %); на уровне 0,2–0,6 % она была в России (0,24 %), Беларуси (0,3 %), Украине (0,3 %), Армении (0,4 %), Молдове (0,45 %) и Таджикистане (0,56 %). Средний

Таблица 4. Соотношение максимальных и минимальных стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от рака мочеполовых органов населения различных регионов России (2017 г.)

Table 4. Ratio between maximal and minimal standardized rates of morbidity and mortality for cancer of the urogenital organs in populations of different Russian regions (2017)

Локализация Localization	Пол Sex	Россия Russia	Республика, край, область Republic, territory, region		Соотношение показателей Ratio
			Максимальный показатель Maximal characteristic	Минимальный показатель Minimal characteristic	
Заболеваемость Morbidity					
Мочевой пузырь Bladder	Мужской Male	13,2	Чукотский автономный округ (38,5) Chukotka Autonomous Region (38.5)	Астраханская область (7,0) Astrakhan Region (7.0)	5,5
	Женский Female	2,3	Чукотский автономный округ (20,9) Chukotka Autonomous Region (20.9)	Республика Чечня (0,79) Chechnya Republic (0.79)	26,4
Почка Kidney	Мужской Male	14,0	Чукотский автономный округ (38,5) Chukotka Autonomous Region (38.5)	Республика Чечня (6,5) Chechnya Republic (6.5)	5,9
	Женский Female	7,8	Ненецкий автономный округ (15,6) Nenets Autonomous Area (15.6)	Республика Карачаево-Чер- кесия (4,0) Karachay-Cherkessia Republic (4.0)	3,9
Предстатель- ная железа Prostate	Мужской Male	40,5	Тюменская область (65,1) Tumen Region (65.1)	Республика Ингушетия (15,1) Ingushetia Republic (15.1)	4,3
Половой член Penis		0,67	Новгородская область (1,6) Novgorod Region (1.6)	Вологодская область (0,10) Vologda Region (0.10)	16,0
Яичко Testicle		2,1	Новгородская область (3,2) Novgorod Region (3.3)	Республика Калмыкия (0,5) Kalmykia Republic (0.5)	6,4
Смертность Mortality					
Мочевой пузырь Bladder	Мужской Male	4,7	Магаданская область (13,7) Magadan Region (13.7)	Республика Чечня (1,6) Chechnya Republic (1.6)	2,9
	Женский Female	0,57	Магаданская область (2,8) Magadan Region (2.8)	Ульяновская область (0,21) Ulyanovsk Region (0.21)	13,3
Почка Kidney	Мужской Male	5,2	Магаданская область (16,0) Magadan Region (16.0)	Республика Ингушетия (1,4) Ingushetia Republic (1.4)	11,4
	Женский Female	1,8	Еврейская автономная область (3,4) Jewish Autonomous Region (3.4)	Республика Кабардино-Бал- кария (0,37) Kabardino-Balkaria Republic (0.37)	9,2
Предстатель- ная железа Prostate		12,0	Мурманская область (18,3) Murmansk Region (18.3)	Республика Ингушетия (1,9) Ingushetia Republic (1.9)	9,6
Другие мужские половые органы Other male genital	Мужской Male	0,72	Забайкальский край (2,1) Trans-Baikal Territory (2.1)	Ульяновская, Нижегород- ская, Омская области (по 0,2) Ulyanovsk, Nizhny Novgorod, Omsk Regions (0.2 each)	10,5
Другие мочевые органы Other urinary organs	Мужской Male	0,34	Магаданская область (2,8) Magadan Region (2.8)	Ленинградская область (0,05) Leningrad Region (0.05)	5,6
	Женский Female	0,13	Волгоградская область (0,63) Volgograd Region (0.63)	Брянская область (0,03) Bryansk Region (0.03)	2,1

возраст заболевших варьировал от 53,5–60 лет (в Молдове и Азербайджане) до 64–69 лет (в Беларуси, Украине, Таджикистане, Армении и Узбекистане).

Возрастные показатели заболеваемости РПЧ самые высокие в возрасте 75 лет и старше. Соотношение максимальных возрастных показателей заболеваемости и показателей заболеваемости в «активном» возрасте (45–49 лет) достигает 9-кратных значений. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЧ в мире составлял 0,80 (на 100 тыс. населения, мировой стандарт). В странах бывшего СССР он колебался от 0,03–0,34 (в Узбекистане, Таджикистане и Азербайджане) до 0,7–1,1 (в России, Беларуси, Украине, Армении и Молдове). В России отмечен значительный прирост заболеваемости за 2012–2017 гг. (24,1 %). Среди регионов России в 2017 г. максимальные показатели заболеваемости РПЧ (1,2–1,6 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в Брянской, Новгородской, Амурской, Ивановской, Кировской и Иркутской областях, республиках Северная Осетия и Тыва; минимальные – в Чувашии, Вологодской и Астраханской областях (0,10–0,12 на 100 тыс. населения). Соотношение максимальных и минимальных показателей заболеваемости РПЧ в регионах России достигало 16-кратных значений.

Злокачественные новообразования яичка (С62)

В 2018 г. в мире было зарегистрировано 71,1 тыс. новых случаев РЯ и 9,5 тыс. умерших от данной патологии; доля РЯ среди всех злокачественных новообразований составляла 0,44 и 0,11 % соответственно. В странах бывшего СССР в структуре заболевших она колебалась от 0,5 до 1,0 %. Средний возраст заболевших составлял 36–42 года. В России соотношение максимального возрастного показателя заболеваемости РЯ и заболеваемости в «активном» возрасте (45–49 лет) достигало 2-кратных значений. В возрасте 15–39 лет доля РЯ среди всех злокачественных новообразований у мужчин варьировала от 5–8 % (в Кыргызстане, Таджикистане и Азербайджане) до 10–12 % (в России, Беларуси, Украине и Казахстане). Стандартизованный показатель заболеваемости РЯ в мире составлял 1,7 (на 100 тыс. населения, мировой стандарт). Заболеваемость РЯ в Беларуси выше, чем в среднем по России (3,0 и 2,1 на 100 тыс. населения соответственно); в других странах бывшего СССР она минимальна (0,4–1,0 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) в Молдове, Кыргызстане, Азербайджане; на уровне 1,6–2,3 на 100 тыс. населения она зарегистрирована в Армении, Украине, Таджикистане, Казахстане и Узбекистане. За 2012–2017 гг. прирост заболеваемости РЯ составил 16,7 %. Среди регионов России высокие показатели заболеваемости РЯ зарегистрированы в Курской, Владимирской и Новгородской областях, а также в Республике Алтай (3,1–3,8

на 100 тыс. населения). Соотношение максимальных и минимальных показателей заболеваемости РЯ достигало 6-кратных значений.

Рак почки (С64)

Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тыс. новых случаев РП (2,0 % среди всех злокачественных новообразований, 15-е ранговое место) и 175,1 тыс. смертей от данной патологии (2,0 % среди всех умерших). В 2017 г. в России было зарегистрировано 24,8 тыс. новых больных РП, в США – 61,6 тыс., в Англии – 12,5 тыс., в Европе – 115,0 тыс. (3 % среди всех злокачественных новообразований, 7-е ранговое место). В структуре заболевших в России РП в 2017 г. составлял 4,8 % у мужчин и 3,3 % у женщин (в 1990 г. – 2,1 и 1,7 % соответственно). В возрасте 0–14 и 15–39 лет его доля (у мужчин) достигала 5,7 %, в возрасте 40–54 лет – 8,3 % (2-е ранговое место после рака легкого). Среди детского населения России в динамике отмечено незначительное снижение доли РП: с 7,9 % (в 1990 г.) до 6,3 % (в 2017 г.).

В России за период с 2012 по 2017 г. стандартизованные показатели заболеваемости увеличились на 13,8 % у мужчин (с 12,3 до 14,0 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) и на 16,4 % у женщин (6,7 и 7,8 на 100 тыс. населения). Среди стран бывшего СССР отмечены значительные колебания показателей: в Беларуси они составили 21,7 на 100 тыс. населения у мужчин и 9,9 на 100 тыс. населения у женщин, в Армении – 7,4 и 2,2, в Казахстане – 8,0 и 4,8, в Таджикистане – 1,5 и 0,7, в Украине – 11,7 и 5,6 соответственно. Средний возраст заболевших РП в России увеличился на 1 год у мужчин (с 60 лет в 2000 г. до 61 года в 2017 г.) и на 1,9 года у женщин (с 62,2 года до 64,1 года соответственно).

В большинстве стран бывшего СССР за последние годы имело место увеличение заболеваемости РП у мужчин (на 6–26 %). В течение 2 последних десятилетий наблюдается рост заболеваемости РП в мире, который в некоторой степени связан с широким внедрением методов ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, ядерно-магнитного резонанса, позволяющих обнаруживать небольшие, бессимптомные новообразования. Однако частота запущенных форм РП в мире продолжает увеличиваться, что указывает на существование «истинного» прироста заболеваемости.

В мире зарегистрировано более 175,1 тыс. смертей от РП, в России – 8,4 тыс. В структуре умерших от рака его доля составляла 3,3 % у мужчин и 2,4 % у женщин. В динамике с 2012 по 2017 г. стандартизованные показатели смертности от РП в России снизились у мужчин на 8,8 % (6,1 и 5,5 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) и у женщин на 10,0 % (2,0 и 1,8 на 100 тыс. населения). Снижение смертности имело

Таблица 5. Смертность от рака органов мочеполовой системы на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт

Table 5. Mortality for cancer of urogenital organs per 100,000 males, world standard

Страна State	Рак предстательной железы Prostate cancer			Рак мочевого пузыря Bladder cancer			Рак почки Kidney cancer		
	2012	2017	Прирост, % Increase, %	2012	2017	Прирост, % Increase, %	2012	2017	Прирост, % Increase, %
Россия Russia	11,6	12,0	3,4	5,5	4,7	–14,5	5,7	5,2	–8,8
Беларусь Belarus	12,5	12,5	0,0	4,3	3,8	–11,6	6,2	5,6	–9,7
Украина (2010, 2015 гг.) Ukraine (2010, 2015)	9,9	18,7	88,9	4,8	5,3	10,4	4,3	5,3	23,3
Казахстан Kazakhstan	5,9	6,0	1,7	3,6	2,9	–19,4	3,5	3,2	–8,6

место в Беларуси (на 9,7 % у мужчин и на 15,8 % у женщин) и Казахстане (на 19,5 % у мужчин и 35,3 % у женщин); в Украине за 2010–2015 гг. зарегистрирован рост показателей (на 23 и 25 % соответственно).

Рак мочевого пузыря (С67)

В 2018 г. в мире зарегистрировано 549,4 тыс. новых случаев РМП (3,4 % среди всех злокачественных новообразований, 11-е ранговое место) и 199,9 тыс. смертей от данной патологии (2,3 % среди всех умерших от рака, 14-е место). Численность контингентов больных, состоящих на учете 5 лет, достигла 1 млн (13,4 на 100 тыс. населения). В России РМП в 2017 г. заболели 17,2 тыс. человек. В структуре заболевших он занимал 5-е ранговое место в возрасте 40–54 лет (4,1 %) и 85 лет и старше (6,0 %). Среди стран бывшего СССР его доля у мужчин была максимальна в Армении (8 %); на уровне 5 % – в Молдове, Азербайджане и России; менее 4 % – в Беларуси, Кыргызстане и Таджикистане; среди женского населения этот показатель был значительно ниже (0,7–1,7 %).

Средний возраст заболевших максимален в Армении у мужчин (69 лет) и в России и Беларуси у женщин (70 лет). Соотношение максимальных возрастных показателей заболеваемости и заболеваемости в «активном» возрасте (45–49 лет) в России достигало 11-кратных значений. Стандартизованный показатель заболеваемости РМП в мире составлял 9,6 и 2,4 на 100 тыс. населения соответственно у мужчин и женщин. Выше, чем в среднем в России и Украине (13,2 и 13,5 на 100 тыс. мужского населения соответственно), он был в Беларуси (14,1 на 100 тыс. мужского населения) и Армении (16,7 на 100 тыс. мужского населения); значительно ниже – в Кыргызстане (3,0 на 100 тыс. мужского населения), Таджикистане (1,7 на 100 тыс. мужского населения), Азербайджане (5,7 на 100 тыс.

мужского населения) и Казахстане (7,9 на 100 тыс. мужского населения). Среди женщин стран бывшего СССР стандартизованный показатель заболеваемости варьировал от 0,6–1,1 на 100 тыс. населения (мировой стандарт) в Азербайджане, Таджикистане, Узбекистане, Кыргызстане и Казахстане до 1,9–2,6 на 100 тыс. населения в Армении, Украине, Беларуси и России. В динамике за 5 лет снижение показателей заболеваемости зарегистрировано в России (на 4,5 %) и Кыргызстане (на 10,0 %); рост – в Беларуси (на 7,0 %), Армении (на 12,0 %) и Азербайджане (на 35,0 %).

В 2018 г. в мире были зарегистрированы 199,9 умерших от РМП (2,3 % среди всех умерших от злокачественных новообразований, 14-е ранговое место). В России в 2017 г. от РМП умерли 6,1 тыс. человек, а его доля в структуре умерших от рака мужчин составляла 3,1 %; в возрасте 85 лет и старше она достигала 6,0 %. Среди регионов России максимальные стандартизованные показатели заболеваемости были в Чукотском автономном округе (38,5 и 20,9 на 100 тыс. населения соответственно у мужчин и женщин); минимальные – у мужчин в Астраханской области (7,0 на 100 тыс. населения) и у женщин в Республике Чечня (0,79 на 100 тыс. населения). Ниже, чем в России (4,7 на 100 тыс. мужского населения), показатель смертности мужчин отмечен в Беларуси (3,8 на 100 тыс. населения), Казахстане (2,9 на 100 тыс. населения) и Таджикистане (0,7 на 100 тыс. населения). За последние 5 лет наблюдалось снижение смертности от РМП у лиц обо-его пола на 12–36 %. За последнее десятилетие снижение показателей смертности зарегистрировано и в Англии: на 9 % у мужчин и на 8 % у женщин [6].

Заключение

Проведенный статистический анализ состояния онкологической помощи больным раком мочевых

и мужских половых органов продемонстрировал значительную вариабельность показателей ранней диагностики, распространенности и распределения больных по стадиям заболевания опухолевого процесса. Выявлены тенденции динамики заболеваемости и смертности. При РПЖ и РП отмечено увеличение их доли среди всех злокачественных новообразований, при РЯ, РМП — их стабилизация в большинстве представленных стран (кроме Узбекистана, Азербайджана и Армении). За 2012–2017 гг. прирост заболеваемости РП в России у мужчин составил 13,8 %, в Беларуси — 6,4 %, на уровне 19–26 % он был в Армении, Азербайджане, Молдове. При РПЖ прирост стандартизованных показателей зарегистрирован во всех представленных странах (кроме Кыргызстана). Снижение показателей заболеваемости РМП имело место у лиц обоего пола в Казахстане и Кыргызстане, а также

у мужчин в Беларуси, Армении и Молдове. В России прирост заболеваемости РЯ и РПЧ составил 16,7 и 24,1 % соответственно. В России и Беларуси за 2012–2017 гг. снизилась смертность от РМП и РП (у лиц обоего пола). При РПЖ незначительный прирост (на 3,4 %) зарегистрирован в России; в Беларуси этот показатель был стабилен (12,5 на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт). Изучение изменений в частоте, структуре, особенностях распространения злокачественных новообразований органов мочеполовой системы в различных популяциях и на отдельных территориях, а также обобщенных критериев состояния здоровья населения дает необходимую информацию для управления, перспективного планирования и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствующих совершенствованию онкологической помощи этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Bray F., Ferley F., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clinicians* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017;5(2): 261–325. [Davydov M.I., Aksel E.M. Standardized characteristics of oncoepidemiological situation in 2015. *Evrasiyskiy onkologicheskii zhurnal = Eurasian Oncological Journal* 2017;5(2):261–325. (In Russ.)].
5. Колесник Е.А., Федоренко З.П., Рыжов А.Ю., Сумкина Е.В. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Украина. Евразийский онкологический журнал 2017;5(2):326–48. [Kolesnik E.A., Fedorenko Z.P., Ryzhov A.Yu., Sumkina E.V. Standardized characteristics of oncoepidemiological situation in 2015. Ukraine. *Evrasiyskiy onkologicheskii zhurnal = Eurasian Oncological Journal* 2017;5(2):326–48. (In Russ.)].
6. Bladder cancer statistics. *Cancer Res. UK*. Available at: www.cancerresearchuk.org/health/cancer-statistics/.

Вклад авторов

Е.М. Аксель: получение и анализ статистических данных, написание текста рукописи; В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

Е.М. Axel: obtaining and analyzing statistical data, article writing; V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.02.2019. Принята к публикации: 19.03.2019.

Article received: 19.02.2019. Accepted for publication: 19.03.2019.

Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, О.Н. Скрябин, А.В. Давыдов,
Р.С. Бархитдинов, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков

СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов rusfa@yandex.ru

Введение. Восстановление качества жизни пациентов до уровня, сопоставимого с таковым у практически здоровых лиц, — важнейшая задача медицины в целом. На данном этапе развития науки основной целью при лечении злокачественных заболеваний остается сохранение жизни. Однако уже сейчас в онкологической практике все большую значимость приобретают методы, позволяющие не только сохранить жизнь, но и обеспечить высокое ее качество во всех проявлениях.

Цель исследования — сравнение качества жизни пациентов с локализованным раком почки в раннем и отдаленном периодах после радикальной нефрэктомии и лапароскопической резекции ренальной ткани.

Материалы и методы. Выполняли анкетирование с помощью опросника SF-36 (Short Form-36), предназначенного для комплексной оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

Результаты. Качество жизни больных локализованным раком почки до начала лечения снижено за счет ряда проблем физическо-го и ментального характера, ограничивающих трудовую, бытовую и социальную активность и вызывающих чувство неудовлетворенности своей жизнью в целом. Этими проблемами стали нарушения физического, социального и эмоционального функционирования, телесная боль, ухудшение общего и психического здоровья, ограничения ролевого функционирования, обусловленные физическим и эмоциональным состоянием. После хирургического лечения методом лапароскопической резекции почки полная удовлетворенность пациентов качеством своей жизни достигалась в течение первых 1–3 мес после операции; методом радикальной нефрэктомии — не ранее чем через 1–3 года.

Заключение. Одним из преимуществ лапароскопической резекции почки перед радикальной нефрэктомией является более высокое качество жизни пациентов в раннем и отдаленном периодах после вмешательства.

Ключевые слова: качество жизни, опросник SF-36, локализованный рак почки, радикальная нефрэктомия, лапароскопическая резекция почки

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки. Онкоурология 2019;15(2):25–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-25-34

Evaluation of quality of life of patients after surgical treatment of kidney cancer

S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, O.N. Skryabin, A.V. Davydov, R.S. Barkhitdinov, A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov

St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia

Background. Restoring the quality of life of patients to a level comparable to that of practically healthy people is the most important task of medicine in general. At this stage of development of science, the main goal in the treatment of malignant diseases remains the preservation of life. However, now in oncological practice, methods whose potential allows not only to preserve life as such, but also to ensure the high quality of this life in all its manifestations, are acquiring greater and greater significance.

The objective of the study is to compare the quality of life of persons with localized kidney cancer in the early and late periods after surgical treatment by radical nephrectomy and laparoscopic resection of renal tissue.

Materials and methods. A questionnaire survey using SF-36 (Short Form-36), designed for a comprehensive assessment of the quality of life associated with health.

Results. The quality of life of patients with localized kidney cancer before treatment is reduced due to a number of physical and mental nature, limiting labor, domestic and social activity and causing a feeling of dissatisfaction with their lives in general. These problems are disorders of physical, social and emotional functioning, physical pain, deterioration of general and mental health, limitations of role functioning due to physical and emotional state. After surgical treatment with laparoscopic resection, complete satisfaction of patients with the quality of their life was achieved during the first 1–3 postoperative months; after radical nephrectomy — not earlier than 1–3 years.

Conclusion. One of the advantages of laparoscopic resection over radical nephrectomy is a higher quality of life of patients in the early and late periods after the intervention.

Key words: quality of life, SF-36 questionnaire, localized kidney cancer, radical nephrectomy, laparoscopic resection of the kidney

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Evaluation of quality of life of patients after surgical treatment of kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):25–34.

Введение

Качество жизни (КЖ) — степень субъективной удовлетворенности отдельного человека собственным существованием в окружающей среде во всех его аспектах — физических, духовных, психоэмоциональных, социальных [1].

Важнейший фактор удовлетворенности своей жизнью — состояние здоровья индивида, которое в идеале соответствует полному физическому, психическому и социальному благополучию, а не только отсутствию болезней или физических дефектов [2].

Безусловно, при любой форме патологии, способной ухудшить КЖ, главной целью диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, усилий медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным, является повышение КЖ. Поэтому количественную оценку КЖ правомерно считают одним из важнейших показателей эффективности проведенного лечения, а также успешности реабилитации (физической, психологической, трудовой, социальной) и уровня адаптированности пролеченного тем или иным способом пациента к свойственному ему до болезни образу жизни. При этом на данном этапе развития медицины при лечении онкологических заболеваний основной целью остается сохранение жизни. Однако благодаря успехам современной науки все большую значимость приобретают лечебные технологии, не только сохраняющие жизнь пациенту, но и обеспечивающие как можно более высокое КЖ во всех ее проявлениях [3].

Хирургическое лечение локализованного рака почки, проводимое с помощью радикальной нефрэктомии (РНЭ) или органосохраняющей операции, всегда сопряжено с удалением определенного объема ренальной паренхимы — большего при РНЭ и минимально возможного в условиях органосохраняющих вмешательств [4–7]. Кроме этого, при резекции почки сохраняемая часть во время тепловой ишемии подвергается действию кислородной депривации [8].

Уменьшение числа функционирующих нефронов и/или гипоксическое повреждение сохраненной ткани — потенциальная основа нарушений экскреторной почечной функции, формирования или усугубления хронической почечной недостаточности, возникновения и/или прогрессирования хронической болезни почек. В свою очередь, хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором возникновения сердечно-сосудистых осложнений [9–12].

Снижение функциональной способности почек расценивается как весьма вероятная причина

ухудшения КЖ пациентов после хирургического лечения локализованного рака почки, при этом численность больных, которым требуется такое лечение, возрастает с каждым годом. Так, распространенность рака почки среди взрослого населения России за период с 2011 по 2017 г. увеличилась с 78,5 до 114,7 случая на 100 тыс. человек. Одновременно среди этого контингента больных за тот же временной промежуток повысилась частота встречаемости данной патологии в стадиях T1 и T2 от 54,2 до 63,9 %. Следует отметить, что если с 2011 по 2014 г. этот показатель возрастал в среднем за 1 год на 1,2 %, то с 2014 по 2016 г. ежегодный прирост составил 1,7 %, с 2016 по 2017 г. — 2,6 % [13].

Во многих публикациях предполагается неодинаковый уровень КЖ у больных после эктомии органа и его резекции [14–21]. Однако, как указывают В. Ljungberg и соавт., на данный момент только незначительное число исследований непосредственно посвящено сравнительной оценке КЖ пациентов, перенесших РНЭ или резекцию почки [22].

В 2017 г. Н. Алексеева и соавт. выполнили анализ КЖ 35 жителей Приморского края с диагностированным локализованным раком почки стадии T1–T2N0M0. Резекцию почки выполнили 17 пациентам, РНЭ — 18. КЖ оценивали с помощью опросника EORTC-QLQ-C30 до вмешательства, а также на 1-е и 10-е сутки после него. Авторы отметили более высокую удовлетворенность в группе пациентов, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение [23].

Цель исследования — сравнение КЖ пациентов с локализованным раком почки в раннем и отдаленном периодах после РНЭ и лапароскопической резекции ренальной ткани.

Материалы и методы

Исследование выполняли на базе Клинической больницы Святителя Луки, где в период с февраля 2015 г. по декабрь 2018 г. проходили лечение 56 пациентов (31 (55,4 %) мужчина, 25 (44,6 %) женщин) с локализованным раком почки. Возраст пациентов варьировал от 49 до 75 лет.

В 1-ю (контрольную) группу были включены 19 практически здоровых лиц (10 (52,6 %) мужчин и 9 (47,4 %) женщин).

Все больные локализованным раком почки были разделены на 2 рабочие группы в зависимости от хирургического метода лечения: пациентам 2-й группы ($n = 30$) была выполнена РНЭ, 3-й ($n = 26$) — лапароскопическая резекция почки (ЛРП).

Для оценки КЖ использовали созданную и рекомендованную Межнациональным центром исследования качества жизни русскоязычную версию специфического опросника SF-36 (Short Form-36), состоящего из 36 вопросов. Анкетирование с помощью SF-36 позволяет получить субъективную информацию об общем состоянии больного, его физических возможностях, работоспособности, эмоциональном настрое, социальной адаптированности, жизнеспособности, т. е. практически обо всех факторах, которые определяют степень удовлетворенности своей жизнью, а также прямо зависят от наличия или отсутствия заболеваний и характера проведенного лечения. В настоящее время опросник SF-36 широко применяется для динамического контроля КЖ как критерия адекватности лечебных мероприятий при патологиях различного профиля, таких как сердечная недостаточность [24], гипертоническая болезнь различной этиологии [25], хроническая обструктивная болезнь легких [26], псориаз [27], ревматизм [28]. А.И. Пойда и соавт. в 2011 г. успешно использовали опросник SF-36 для анализа результативности методов хирургической реабилитации при оперативном лечении рака толстой кишки [3].

В соответствии со смысловой нагрузкой 36 вопросов SF-36 подразделяются на 8 модулей-шкал. По шкалам № 1, 2, 6 и 7 оценивают функционирование: 1) физическое (PF) — выполнение повседневных физических действий дома и на работе; 2) ролевое (RP) — возможность переносить физические нагрузки при выполнении служебных обязанностей; 3) социальное (SF) — уровень заинтересованности и успешности общения с семьей, коллегами, друзьями и др.; 4) эмоциональное (RE).

По шкалам № 3, 4, 5 и 8 судят об интенсивности болевых ощущений (BP), степени общего здоровья (GH, самооощущения и самооценка участников исследования), уровне жизнеспособности (VT, субъективное ощущение уровня бодрости или усталости) и состоянии психологического здоровья (MH, выраженность ощущений счастья/печали, спокойствия/нервозности) соответственно [28].

Для всех вопросов в SF-36 предусматривается несколько вариантов ответов, каждый из которых оценивается определенным количеством баллов. Респондентов просили выбрать только 1 наиболее подходящий вариант. В контрольной группе анкетирование проводили 1 раз, в рабочих — однократно до начала лечения и 5 раз после вмешательства: через 5 сут (в конце раннего послеоперационного периода), 1, 3 и 6 мес, затем по завершении 1-го и 3-го послеоперационного года.

После заполнения опросника участниками исследования рассчитывали значение показателей КЖ отдельно для каждой из шкал. Для этого сначала сумми-

ровали набранные баллы, затем из полученной суммы вычитали минимально возможную сумму для данной шкалы. Разность делили на интервал значений, частное умножали на 100 [29].

Уровень КЖ в пределах каждой шкалы находится в прямой зависимости от величины расчетного показателя, повышение значений в динамике свидетельствует об улучшении КЖ в сфере, например, физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности и т. д. Таким образом, одновременное увеличение значений показателей во всех шкалах у лиц, получающих или получавших то или иное лечение, подтверждает его абсолютную адекватность, а отсутствие положительных изменений хотя бы для одной из шкал должно настораживать в отношении правильности подбора схемы лечебных мероприятий [29].

Результаты и обсуждение

Итоги анкетирования по опроснику SF-36 у лиц 1-й группы, а также у пациентов 2-й и 3-й групп представлены в таблице.

Согласно полученным данным у практически здоровых лиц значения показателей в пределах каждой из шкал стремились к 100. Это свидетельствует об отсутствии физических или ментальных препятствий со стороны состояния здоровья для осуществления респондентами трудовой (служебной) деятельности, их активного общения с другими людьми, физических нагрузок, полной социальной состоятельности, т. е. о полной удовлетворенности практически здоровых лиц в различных сферах деятельности, гармоничности их физического, психологического, эмоционального и социального функционирования.

Как видно из таблицы, а также из рис. 1, у пациентов 2-й и 3-й групп перед хирургическим лечением число баллов по шкале PF было меньше в 3 раза ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с локализованным раком почки, осведомленные о своем диагнозе и необходимости оперативного вмешательства методом РНЭ или ЛРП, подтвердили существование у них затруднений при выполнении действий, требующих физических усилий. Это касалось не только тяжелых физических нагрузок, таких как занятия спортом. При ответе на вопрос «Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок?» большинство респондентов отметили сложности при подъеме по лестнице (на один или несколько пролетов), наклонах и приседаниях, ходьбе пешком и др.

Во 2-й и 3-й группах перед началом лечения показатель шкалы RP был меньше, чем таковой у практически здоровых лиц, в 4,5 раза ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ограничении возможностей ролевого функционирования у пациентов с локализованным

Качество жизни практически здоровых лиц и пациентов, перенесших хирургическое лечение локализованного рака почки, $M \pm m$
Quality of life of practically healthy individuals and patients who underwent surgical treatment for localized renal cancer, $M \pm m$

Показатель шкалы КЖ QoL scale characteristic	1-я группа (n = 19) 1 st group (n = 19)							2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)							3-я группа (n = 26) 3 rd group (n = 26)							
	до операции prior to surgery	через 5 сут on day 5	через 1 мес 1 month later	через 3 мес 3 months later	через 6 мес 6 months later	через 1 год 1 year later	через 3 года 3 years later	до операции prior to surgery	через 5 сут on day 5	через 1 мес 1 month later	через 3 мес 3 months later	через 6 мес 6 months later	через 1 год 1 year later	через 3 года 3 years later	до операции prior to surgery	через 5 сут on day 5	через 1 мес 1 month later	через 3 мес 3 months later	через 6 мес 6 months later	через 1 год 1 year later	через 3 года 3 years later	
PF	94,71 ± 1,49	29,29 ± 1,82 ^{1,2#}	51,0 ± 2,23 ^{1-3*}	80,0 ± 0,0 ^{1-4#}	73,67 ± 0,41 ^{1-5*}	79,50 ± 1,36 ^{1-6*}	80,17 ± 2,01 ^{1-6*}	41,54 ± 1,14 ¹	31,15 ± 1,15 ^{1,2}	75,0 ± 0,0 ¹⁻³	80,0 ± 0,0 ^{1-4#}	85,0 ± 0,0 ^{2-5*}	90,58 ± 0,85 ^{2-5*}	92,50 ± 1,12 ^{2-5*}								
RP	94,12 ± 2,51	37,50 ± 5,34 ^{1,2*}	36,67 ± 2,32 ^{1,2*}	75,00 ± 4,64 ^{1-4*}	68,33 ± 2,05 ^{1-5*}	71,67 ± 1,58 ^{1-4*}	82,50 ± 2,44 ^{1-7*}	32,69 ± 5,51 ¹	22,11 ± 4,46 ^{1,2}	88,46 ± 2,49 ¹⁻³	79,81 ± 4,16 ^{1-3*}	92,31 ± 2,31 ^{2-5*}	92,31 ± 2,31 ^{2-5*}	93,27 ± 2,22 ^{2-5*}								
BP	96,94 ± 1,98	34,75 ± 1,36 ^{1,2*}	83,73 ± 2,71 ^{1-3*}	75,07 ± 3,26 ^{1-3*}	74,20 ± 3,14 ^{1-4*}	100,0 ± 0,0 ^{2-6#}	100,0 ± 0,0 ^{2-6#}	44,69 ± 2,15 ¹	50,08 ± 3,56 ^{1,2}	100,0 ± 0,0 ^{2,3}	100,0 ± 0,0 ^{2,3*}	100,0 ± 0,0 ^{2,3}	100,0 ± 0,0 ^{2,3#}	98,0 ± 0,0 ^{2,3#}								
GH	92,12 ± 2,58	15,54 ± 1,22 ^{1*}	20,07 ± 1,73 ^{1-3*}	31,33 ± 1,68 ^{1-4*}	37,00 ± 1,57 ^{1-5*}	58,33 ± 0,47 ^{1-6*}	68,50 ± 2,28 ^{1-6*}	12,69 ± 1,62 ¹	33,65 ± 2,16 ^{1,2}	67,85 ± 1,14 ¹⁻³	61,04 ± 0,39 ^{1-3*}	82,0 ± 0,0 ^{1-5*}	74,04 ± 2,44 ^{2-5*}	84,00 ± 2,78 ^{2-5*}								
VT	87,65 ± 2,78	28,04 ± 1,41 ^{1,2*}	36,50 ± 1,38 ^{1-3*}	44,00 ± 1,00 ^{1-4*}	67,67 ± 0,46 ^{1-5*}	75,17 ± 1,23 ^{1-6*}	74,33 ± 1,14 ^{1-6*}	17,31 ± 1,65 ¹	34,81 ± 1,87 ^{1,2}	64,62 ± 0,67 ¹⁻³	64,31 ± 0,43 ^{1-3*}	72,00 ± 0,49 ^{1-5*}	85,0 ± 0,0 ^{2-6*}	85,00 ± 1,66 ^{2-6*}								
SF	91,12 ± 1,97	34,82 ± 3,89 ^{1,2*}	50,83 ± 1,58 ^{1-3*}	65,00 ± 2,49 ^{1-4*}	62,08 ± 1,64 ^{1-4*}	79,17 ± 1,09 ^{1-6*}	88,33 ± 1,79 ^{2-7#}	30,29 ± 2,70 ¹	47,12 ± 3,15 ^{1,2}	90,87 ± 2,02 ^{2,3}	94,23 ± 1,25 ^{2,3*}	96,15 ± 1,15 ^{2,3*}	96,15 ± 1,15 ^{2,3*}	92,75 ± 1,58 ^{2,3#}								
RE	88,24 ± 3,77	38,09 ± 6,13 ^{1,2*}	41,11 ± 2,62 ^{1,2*}	48,80 ± 3,10 ^{1-4*}	58,71 ± 2,59 ^{1-5*}	67,78 ± 1,11 ^{1-6*}	81,11 ± 3,06 ^{1-7*}	16,67 ± 3,33 ¹	44,87 ± 3,67 ^{1,2}	100,0 ± 0,0 ^{2,3}	91,05 ± 2,95 ^{2,3*}	89,74 ± 3,08 ^{2,3*}	89,74 ± 3,08 ^{2,3*}	88,46 ± 3,17 ^{2,3*}								
MH	90,59 ± 2,40	28,00 ± 1,35 ^{1*}	54,34 ± 0,58 ^{1-3*}	54,00 ± 0,37 ^{1-3*}	72,00 ± 0,00 ^{1-5*}	84,67 ± 1,15 ^{1-6*}	85,07 ± 1,07 ^{1-6*}	28,62 ± 1,76 ¹	68,15 ± 1,46 ^{1,2}	76,00 ± 1,49 ^{2,3}	72,46 ± 1,42 ^{1-3*}	85,08 ± 1,19 ^{1-5*}	92,0 ± 0,0 ^{2-6*}	90,15 ± 1,53 ^{2-6*}								

и * Соответственно отсутствие и наличие статистически значимой разницы между результатами анкетирования в 1-й и 2-й группах на соответствующем этапе мониторинга.

and * Presence or absence of statistically significant difference between questionnaire results in the 1st and 2nd groups at the monitoring stage.

Примечание. Числовые индексы обозначают статистически значимые различия по сравнению с результатами измерений: 1 – у практически здоровых лиц; 2 – до операции; 3 – через 5 сут после операции; 4, 5, 6 – через 1, 3 и 6 мес после операции соответственно; 7, 8 – через 1 и 3 года после операции соответственно.

КЖ – качество жизни; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование; BP – ролевое эмоциональное функционирование; GH – степень общего здоровья;

VT – уровень жизнеспособности; SF – социальное функционирование; RE – эмоциональное функционирование; MH – состояние психологического здоровья;

Note. Superscript numbers denote statistically significant differences compared to measurement results: 1 – in practically healthy individuals; 2 – prior to surgery; 3 – 5 days after the surgery;

4, 5, 6 – 1, 3 and 6 months after the surgery, respectively; 7, 8 – 1 and 3 years after the surgery, respectively. QoL – quality of life; PF – physical functioning; RP – role-physical functioning;

BP – bodily pain; GH – general health; VT – vitality; SF – social functioning; RE – role-emotional functioning; MH – mental health.

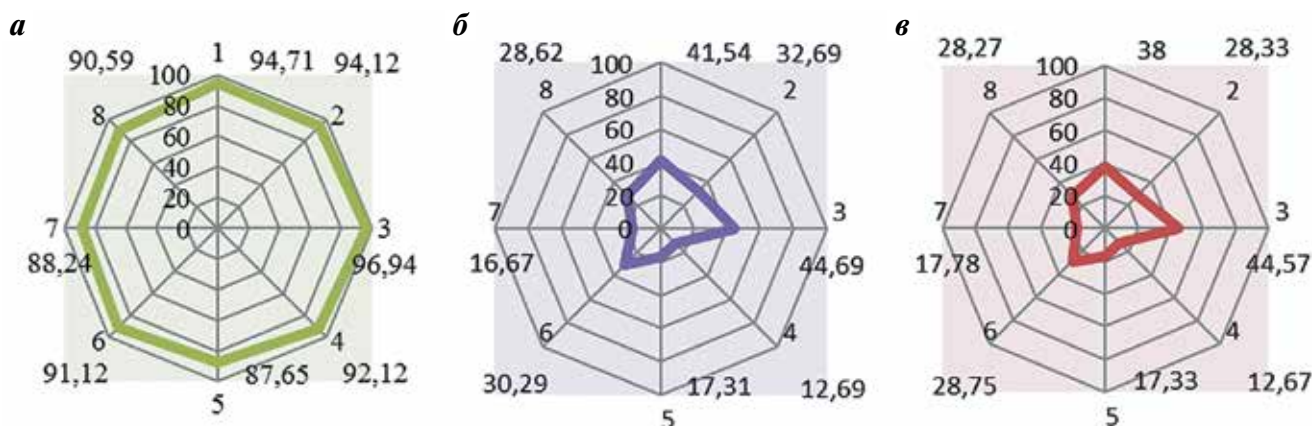


Рис. 1. Результат анкетирования по опроснику SF-36: а – у практически здоровых лиц; б – у пациентов с диагностированным локализованным раком почки перед лапароскопической резекцией почки; в – у пациентов с диагностированным локализованным раком почки перед радикальной нефрэктомией. Здесь и на рис. 2, 3: 1 – PF (физическое функционирование), 2 – RP (ролевое функционирование), 3 – BP (интенсивность боли), 4 – GH (степень общего здоровья), 5 – VT (уровень жизнеспособности), 6 – SF (социальное функционирование), 7 – RE (эмоциональное функционирование), 8 – MH (состояние психологического здоровья)

Fig. 1. Results of SF-36 questionnaire: а – in practically healthy individuals; б – in patients with diagnosed localized renal cancer prior to laparoscopic kidney resection; в – in patients with diagnosed localized renal cancer prior to radical nephrectomy. Here and in Fig. 2, 3: 1 – PF (physical functioning), 2 – RP (role-physical functioning), 3 – BP (bodily pain), 4 – GH (general health), 5 – VT (vitality), 6 – SF (social functioning), 7 – RE (role-emotional functioning), 8 – MH (mental health)

раком почки. Участники опроса указывали, что на своем рабочем месте и в домашних условиях в силу физических проблем вынуждены сокращать время, затрачиваемое на выполнение какой-либо работы, уменьшать ее объем, прикладывать дополнительные усилия и т.д., тогда как практически здоровые лица 1-й группы не испытывали подобных сложностей.

До хирургического вмешательства показатель интенсивности телесной боли (шкала BP) у респондентов 2-й и 3-й групп составил соответственно 45,9 и 46,1 % от результата измерений в 1-й группе ($p < 0,05$). Согласно отмеченным ответам снижение показателя происходило в основном за счет наличия болевых ощущений «умеренной» или «небольшой» степени (формулировки SF-36). Однако эти ощущения затрудняли выполнение служебной и домашней работы, что явилось дополнительным фактором ограничения возможностей ролевого функционирования RP.

Показатели общего состояния здоровья (шкала GH) у больных 2-й и 3-й групп до операции не превышали в среднем 13,8 % от таковых у здоровых респондентов ($p < 0,05$). Низкое значение показателей GH было связано с убежденностью пациентов в том, что их здоровье посредственное или (чаще) хуже, чем год назад и чем у большинства других людей. Кроме этого, все респонденты были уверены в том, что их состояние будет ухудшаться в дальнейшем.

Уровень жизненной активности (шкала VT) у больных 2-й и 3-й групп до начала лечения был снижен 5-кратно до 19,8 % от контрольных значений. Больные отмечали чувство подавленности, усталости,

даже изможденности, указывали, что нервничают, опечалены, упали духом. Просматривалась очевидная связь этих переживаний с получением сведений о своем диагнозе и необходимости хирургического лечения.

Показатель, характеризующий способность к социальному функционированию (шкала SF), у пациентов 2-й и 3-й групп до операции по сравнению с таковым у практически здоровых респондентов был меньше в 3 раза. Больные при ответе на вопрос «Как часто за последние 4 нед Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?» выбирали версию «Все время» или «Большую часть времени».

У больных 2-й и 3-й групп до операции также было затруднено ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (шкала RE). Они указывали, что вследствие снижения эмоционального фона они не могли выполнить свою работу своевременно или выполняли ее в меньшем объеме и не так качественно, как раньше.

В соответствии с ответами больных 2-й и 3-й групп на протяжении всего дооперационного периода они ни разу не ощущали себя счастливыми, спокойными, умиротворенными или ощущали это редко. Поэтому показатель шкалы MH (состояние психического здоровья) был снижен в 3 раза по сравнению с таковым в 1-й группе.

Через 5 сут после хирургического лечения пациенты 2-й и 3-й групп подтвердили практически одинаково уменьшенные возможности физического функционирования по сравнению с таковыми до операции.

Сумма баллов по шкале PF составила 75 % от предоперационного значения во 2-й группе и 77 % — в 3-й (см. таблицу, рис. 2). Это обстоятельство, как было отмечено всеми респондентами, заметно и отрицательно влияло на уровень ролевого функционирования (шкала RP), обусловленного физическим состоянием. Даже самые простые действия (самообслуживание, ходьба по палате или коридору и др.) могли быть выполнены только в меньшем объеме, требовали больше времени или дополнительных усилий.

На 5-е послеоперационные сутки в обеих группах появилась статистически значимая тенденция к увеличению уровней жизненной активности, социального и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (шкалы VT, SF и RE). Однако выраженность этой тенденции у респондентов 2-й и 3-й групп различалась между собой: показатели шкал VT, SF и RE после РНЭ возросли в 1,6 раза, на 17 % и в 2 раза по сравнению с таковыми до вмешательства, после ЛРП — в 2 раза, на 36 % и в 3 раза соответственно. Таким образом, в конце раннего послеоперационного периода по сравнению с больными, перенесшими РНЭ, пациенты после ЛРП чувствовали себя спокойнее, увереннее и бодрее, активнее

общались, проявляли интерес к событиям в мире и в своем трудовом коллективе и т.д. Больные, которым была проведена РНЭ, чаще испытывали ощущения усталости и подавленности, менее охотно контактировали с людьми.

Через 5 сут после операции пациенты 2-й группы на вопрос о том, ожидают ли они дальнейшего ухудшения здоровья, выбирали ответ «да» чаще, чем больные 3-й группы. Кроме этого, пациенты 2-й группы чаще, чем больные 3-й группы, подчеркивали такие утверждения, как «мое здоровье хуже, чем у большинства моих знакомых», «мое физическое и/или эмоциональное состояние часто мешает мне активно общаться с другими людьми», «я часто чувствую себя подавленным» и т.д. Таким образом, во 2-й группе через 5 сут после вмешательства остались на дооперационном уровне самооценки общего состояния здоровья (шкала GH) и психологического здоровья (шкала MH). В 3-й группе были получены лучшие результаты.

Динамика показателей КЖ в отдаленном послеоперационном периоде у респондентов 2-й и 3-й групп показана в таблице и отображена графически на рис. 2, 3.

Самооценка уровня физического функционирования (PF) через 1 мес после РНЭ возросла

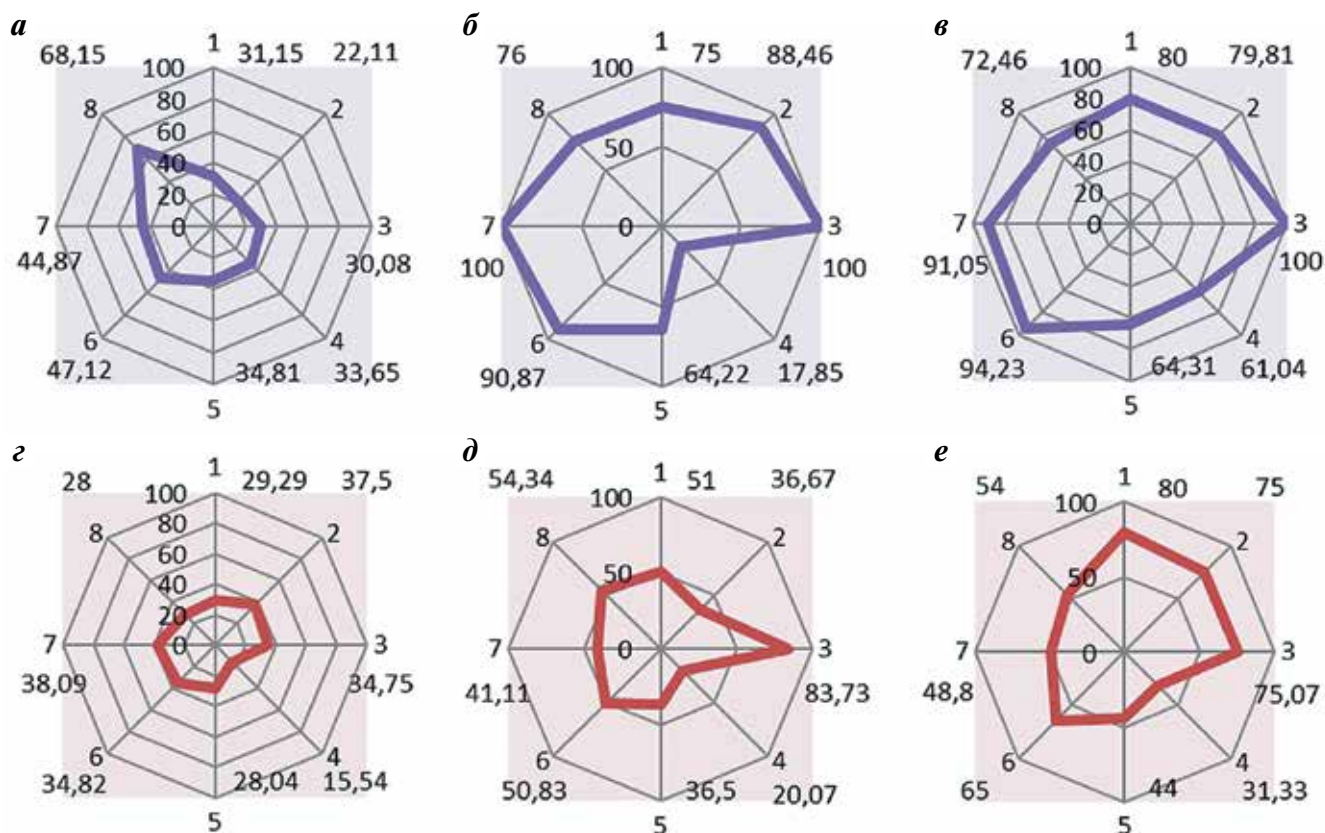


Рис. 2. Результат анкетирования по опроснику SF-36: а, б, в — у пациентов после лапароскопической резекции почки через 5 сут, 1 и 3 мес соответственно; г, д, е — у пациентов после радикальной нефрэктомии через 5 сут, 1 и 3 мес соответственно
Fig. 2. Results of SF-36 questionnaire: а, б, в — in patients after laparoscopic kidney resection 5 days, 1 and 3 months later, respectively; г, д, е — in patients after radical nephrectomy 5 days, 1 and 3 months later, respectively

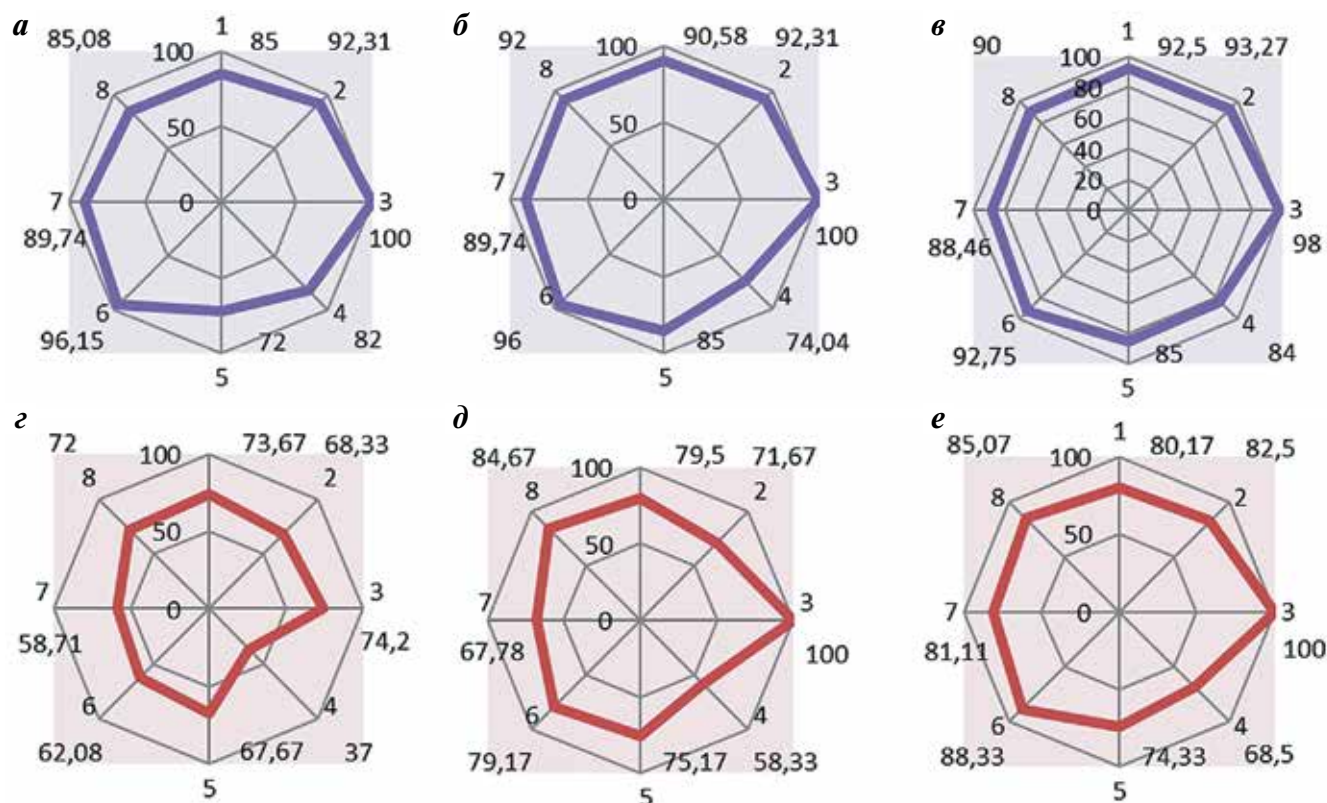


Рис. 3. Результат анкетирования по опроснику SF-36: а, б, в — у пациентов после лапароскопической резекции почки через 6 мес, 1 и 3 года соответственно; г, д, е — у пациентов после радикальной нефрэктомии через 6 мес, 1 и 3 года соответственно

Рис. 3. Results of SF-36 questionnaire: а, б, в — in patients after laparoscopic kidney resection 6 months, 1 and 3 years later, respectively; г, д, е — in patients after radical nephrectomy 6 months, 1 and 3 years later, respectively

по сравнению с таковой до операции и на 5-е сутки после нее в 1,3 раза ($p < 0,05$) и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, составляя в среднем $50,0 \pm 0,0$ баллов. Спустя еще 2 мес этот показатель увеличился до $80,0 \pm 0,0$ баллов (у практически здоровых лиц $94,71 \pm 1,49$, $p < 0,05$) и в дальнейшем не изменялся (см. таблицу, рис. 2).

Сумма баллов по шкале RP через 1 мес после РНЭ, как и на 5-е сутки, составила 39 % от контрольного значения, равного $94,12 \pm 2,51$ баллам, затем до конца 1-го года периода наблюдения она варьировала между $68,33 \pm 2,05$ и $75,00 \pm 4,64$. Через 3 года после операции этот показатель увеличился до $82,50 \pm 2,44$.

Через 1, 3 и 6 мес после ЛРП при ответе на вопрос об интенсивности болевых ощущений (шкала ВР) пациенты 3-й группы преимущественно выбирали ответ «очень слабая» или «слабая». Показатель ВР по сравнению с дооперационным и ближайшим послеоперационным периодами увеличился соответственно в 1,9 раза ($p < 0,05$) и 2,4 раза ($p < 0,05$). Через 1 и 3 года все респонденты 3-й группы наличие болевых ощущений отрицали.

При анкетировании в конце 1-го месяца после операции на вопросы о самооценке общего состояния здоровья (шкала ГН) пациенты 2-й группы чаще

указывали на следующие формулировки: «мне кажется, я более склонен к болезням, чем другие», «я ожидаю, что мое здоровье ухудшится», «неверно, что у меня отличное здоровье». Поэтому сумма баллов была в 4,6 раза меньше, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,05$) и только в 1,3–1,6 раза превысила результат до РНЭ и через 5 сут после нее. В дальнейшем показатель ГН постепенно повышался, но при завершающем анкетировании оставался ниже, чем у практически здоровых респондентов на 25,6 %.

Аналогичная динамика показателей КЖ в отдаленном периоде после нефрэктомии наблюдалась для шкал VT, SF, RE и MH. В конце 1-го месяца после РНЭ эти показатели в 1,5–2,0 раза превышали дооперационный уровень и результаты измерений на 5-е сутки, но оставались ниже контрольных значений на 40–60 %. В дальнейшем отмечалось постепенное повышение показателей без полной их нормализации в конце периода наблюдения. Через 3 года после РНЭ уровни VT, RE и MH оставались меньше, чем у здоровых лиц на 15,2; 8,1 и 6,1 % соответственно.

Как видно из таблицы, в конце 1-го послеоперационного месяца у пациентов 3-й группы показатели КЖ в категориях ВР, SF и RE не имели статистически значимых различий с таковыми у практически

здоровых лиц. Сумма баллов по шкале PF увеличилась в 1,8 и 2,4 раза по отношению к результатам измерений до вмешательства и через 5 сут после него ($p < 0,05$), по шкале RP — в 2,8 и 4,0 раза ($p < 0,05$); по шкале GH — в 5,2 и 2,0 раза ($p < 0,05$), по шкале MN — в 2,7 и 10,0 раза ($p < 0,05$). В дальнейшем суммы баллов по шкалам PE, RP, GH и MN продолжали повышаться и нормализовались в конце 6-го месяца после ЛРП.

Заключение

Больные локализованным раком почки, информированные о характере своего заболевания и необходимости радикального хирургического вмешательства, в течение всего предоперационного периода испытывали различные затруднения физического и ментального характера, ограничивающие трудовую, бытовую и социальную активность, вызывающие чувство неудовлетворенности своей жизнью и снижающие КЖ в целом.

Независимо от метода хирургического лечения (РНЭ или ЛРП) в раннем послеоперационном периоде КЖ пациентов оставалось низким, что было связано с сохранением телесной боли, лимитированием физической активности, участия в повседневной деятельности, возможностей общения с другими людьми и др. Однако отмеченные проблемы вполне ожидаемы в первые дни после оперативного вмешательства. Наиболее важным наблюдением на данном этапе исследования стало выявление ранних различий между субъективной оценкой своего текущего и ожидаемого в будущем состояния здоровья у лиц после ЛРП

и пациентов, перенесших РНЭ. Эти различия заключались в изначальном восприятии факта удаления органа как причины дальнейшего ухудшения здоровья и повторного возникновения физических и ментальных проблем, ограничивающих трудовую, бытовую и социальную активность, приводящих к собственной ненужности и зависимости от других людей.

Полное восстановление КЖ до уровня, сопоставимого с таковым у практически здоровых лиц, в группе пациентов, которым применялось органосохраняющее лечение, состоялось через 3–6 мес после операции. У пациентов, прооперированных методом РНЭ, в течение 1–3 лет сохранялось снижение самооценки общего и психического здоровья, жизненной активности, физического и социального функционирования, а также ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием.

Современные технологии органосохраняющей операции при лечении локализованного рака почки позволяют обеспечить онкологическую безопасность за счет резецирования с отрицательным хирургическим краем, защиту и стимуляцию функциональной достаточности почки в результате сокращения длительности тепловой ишемии и сбережения объема почечной ткани, отсутствие урологических осложнений. При этом общая выживаемость пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, превышает таковую у больных после РНЭ [30].

Согласно полученным данным еще одним преимуществом ЛРП перед РНЭ является более высокое КЖ пациентов в раннем и отдаленном периодах после вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рубанова Е.Ю. Теоретические аспекты качества жизни в контексте психологии здоровья. Ученые заметки ТОГУ 2014;5(3):108–15. [Rubanova E.Yu. Theoretical aspects of quality of life in the context of health psychology. Uchenye zametki TOGU = Scientists Notes PNU 2014;5(3):108–15. (In Russ.)].
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 314 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines on quality of life studies in medicine. Moscow: OLMA-PRESS, 2002. 314 p. (In Russ.)].
3. Пойда А.И., Мельник В.М., Заверный Л.Г., Абу Шамсия Р.Н. Качество жизни больных, оперированных по поводу рака толстой кишки. Клиническая онкология 2011;специальный выпуск 1:47–52. [Poyda A.I., Melnik V.M., Zaverniy L.G., Abu Shamsiya R.N. Patients quality of life after colorectal cancer surgery. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2011;special issue 1:47–52. (In Russ.)].
4. Братславский Г., Борис Р. Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидивы. Злокачественные опухоли 2011;1:11–20. [Bratslavsky G., Boris R. Emerging strategies of nephron sparing surgery in patients with localized and recurrent renal cell carcinoma. Zlo-kachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2011;1:11–20. (In Russ.)].
5. Комягина Ю.М. Парциальная нефрэктомия при раке почки. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2013;2:365. [Komyagina Yu.M. Partial nephrectomy in renal cancer. Bulletin meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences 2013;2:365. (In Russ.)].
6. Иванов П.М. Хирургическое лечение рака почки. Международный научно-исследовательский журнал 2013;1:81–2. [Ivanov P.M. Surgical treatment of kidney cancer. Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal 2013;1:81–2. (In Russ.)].
7. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Есаян А.М. и др. Резекция почки в условиях регионарной ишемии как средство обеспечения высокой онкологической выживаемости и низкого риска развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с раком почки. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2013;8(2):42–7. [Mososyan M.S., Al-Shukri S.Kh., Esayan A.M. et al. Partial nephrectomy under regional ischemia provides good oncological outcomes and lowers the risk of chronic kidney disease and adverse cardio-vascular events in the patients with renal cell carcinoma. Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo

- tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center 2013;8(2):42–7. (In Russ.)).
8. Шорманов И.С., Лось М.С., Чирков А.Н. Профилактика осложнений тотальной «тепловой ишемии» при резекции почки. Урологические ведомости 2015;5:34–5. [Shormanov I.S., Los M.S., Chirkov A.N. Prevention of total “warm ischemia” complications in kidney resection. Urologicheskie vedomosti = Urological Statements 2015;5:34–5. (In Russ.)].
9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Бодур-Ооржак А.Ш. и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. Терапевтический архив 2005;6:20–7. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Bodur-Oorzhak A.Sh. et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney diseases: regional level of the general problem. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2005;6:20–7. (In Russ.)].
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология 2005;9(3):7–15. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum. Pathogenetical grounds of preventive nephrology. Nefrologiya = Nephrology 2005;9(3):7–15. (In Russ.)].
11. Go A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
12. Campbell S.C. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
14. Krambek A.E., Gettman M.T., Rohlinger A.L. et al. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of following. J Urol 2006;175(5):1742–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00989-4.
15. Eassa W.A., Sheir K.Z., Gad H.M. et al. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy of renal functions and blood pressure. J Urol 2008;179(3):964–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.055.
16. Cracco C.M. ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) in the Galdakao modified supine valdiva position: a new life for percutaneous surgery? World J Urol 2011;29:821.
17. Isak W. Endoscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. Urology 2013;81:251–6.
18. Jessen J.P., Honeck P., Knoll T., Wendt-Nordahl G. Percutaneous nephrolithotomy under combined sonographic/radiologic guided puncture: results of a learning curve using the modified Clavien grading system. World J Urol 2013;31(6):1599–603. DOI: 10.1007/s00345-012-1016-9.
19. Fankhauser C.D., Kranzbühler B., Poyet C. et al. Long-term adverse effects of extracorporeal shock wave lithotripsy for nephrolithiasis and ureterolithiasis: a systematic review. Urology 2015;85(5):991–1006. DOI: 10.1016/j.urology.2014.12.014.
20. Falahatkar S., Allahkhan A., Kazemzadeh M. et al. Complete supine PCNL: ultrasound vs. fluoroscopic guided: a randomized clinical trial. Int Braz J Urol 2016;42(4):710–6. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0291.
21. Yuan D., Liu Y., Rao H. et al. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithomy for kidney calculi: a metaanalysis. J Endourol 2016;30(7):754–63. DOI: 10.1089/end.2015.0402.
22. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. Guadalamus on Renal Cell Carcinoma. Eur Ass Urol 2017;24–5.
23. Алексеева Г.Н., Кикю П.Ф., Юдин С.В. и др. Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после хирургического лечения. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017;66:77–82. [Alekseeva G.N., Kiku P.F., Yudin S.V. et al. Comparative assessment of the quality of life of patients with kidney cancer after surgical treatment. Bulletin fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Breathing 2017;66:77–82. (In Russ.)].
24. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2000;4(1):23–6. [Nedoshivin A.O., Kutuzova A.E., Petrova N.N. Study of quality of life and psychological status of patients with chronic heart failure. Serdechnaya nedostatochnost’ = Heart Failure 2000;4(1):23–6. (In Russ.)].
25. Даулетбакова Д.Н. Изучение качества жизни больных артериальной гипертензией на основании использования опросника SF-36. Молодой ученый 2018;23(209):23–8. [Dauletbakova D.N. Study of quality of life of patients with arterial hypertension using the SF-36 questionnaire. Molodoy ucheniy = Young Scientist 2018;23(209):23–8. (In Russ.)].
26. Пикалова Н.Н. Изучение качества жизни больных ХОБЛ в сочетании с ХСН на основании использования опросника SF-36. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета 2012;3(7):85–94. [Pikalova N.N. Study of quality of life of patients with COPD and CHF using the SF-36 questionnaire. Vestnik Novosibirskogo pedagogicheskogo universiteta = Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin 2012;3(7):85–94. (In Russ.)].
27. Шапавалов Р.Г., Силина Л.В., Бобынцев И.И. Исследование показателей качества жизни больных распространенным псориазом с использованием опросника SP-36. Вестник новых медицинских технологий 2011;XVIII(1):90–3. [Shapovalov R.G., Silina L.V., Bobyn-tsev I.I. Studying quality of life indices in patients with diffused psoriasis by using questionnaire SF-36. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies 2011;XVIII(1):90–3. (In Russ.)].
28. Метько Е.Е., Полянская А.В. Опросник SF-36 как метод оценки качества жизни человека. Электронный научный журнал «Априори. Серия: Естественные и технические науки» 2018;5. Доступно по: <http://www.apriori-journal.ru/seria2/5-2018/Metiko-Polyanskaya.pdf>. [Metko E.E., Polyanskaya A.V. Surveyor SF-36 as a method of evaluating quality of life. Electronic scientific journal “Apriori. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki” = “Apriori. Series: Natural and Technical Sciences” 2018;5. Available at: <http://www.apriori-journal.ru/seria2/5-2018/Metiko-Polyanskaya.pdf>. (In Russ.)].
29. Амирджанова В.М., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). Научно-практическая ревматология 2008;1:36–48. [Amirdzhanova V.M., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices (multi-center results quality of life research “Mirage”). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2008;1:36–48. (In Russ.)].
30. Попов С.В., Скрыбин О.Н., Сулейманов М.М., Гусейнов Р.Г. Сравнительный анализ результатов ЭВХ нефрон-сохраняющих операций по поводу опухолей почек, выполненных в условиях тепловой ишемии органа и при сохранении его кровоснабжения. Врач-аспирант 2015;1(68):54–8. [Popov S.V., Skryabin O.N., Suleymanov M.M., Guseynov R.G. Comparative analysis of the EVS nephron-sparing operations for kidney tumors performed under warm ischemia and with preserved blood flow. Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor 2015;1(68):54–8. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.В. Попов, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования;
Р.Г. Гусейнов: написание текста рукописи;
И.Н. Орлов, А.В. Давыдов, Р.С. Бархитдинов: получение данных для анализа;
А.С. Катунин: обзор публикаций по теме статьи;
М.М. Мирзабеков: анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov, O.N. Skryabin: developing the research design;
R.G. Guseynov: article writing;
I.N. Orlov, A.V. Davydov, R.S. Barkhitdinov: obtaining data for analysis;
A.S. Katunin: reviewing of publications of the article's theme;
M.M. Mirzabekov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Попов/S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
Р.Г. Гусейнов/R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
И.Н. Орлов/I.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
О.Н. Скрябин/O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>
А.В. Давыдов/A.V. Davydov: <https://orcid.org/0000-0003-3062-5119>
Р.С. Бархитдинов/R.S. Barkhitdinov: <https://orcid.org/0000-0001-7580-6197>
А.С. Катунин/A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>
М.М. Мирзабеков/M.M. Mirzabekov: <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 27.03.2019. **Принята к публикации:** 30.05.2019.

Article received: 27.03.2019. **Accepted for publication:** 30.05.2019.

Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки

З.А. Юрмазов¹, Н.А. Лушникова¹, Л.В. Спирина^{1, 2}, Е.А. Усынин¹, Е.М. Слонимская¹,
И.И. Анисеня¹, А.В. Богоутдинова¹

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

Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Захар Александрович Юрмазов Pzahar76@gmail.com

Цель исследования — оценить эффективность предоперационной таргетной терапии, спектр и частоту побочных явлений, а также качество жизни на фоне ее проведения у пациентов с костными метастазами почечно-клеточного рака.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2018 г. В работу включены 34 пациента с костными метастазами почечно-клеточного рака, которые получали предоперационную таргетную терапию пазопанибом в течение 8 нед. Всем пациентам выполняли хирургическое лечение как первичной опухоли, так и костных метастазов.

Результаты и заключение. Показано, что проведение предоперационной таргетной терапии характеризуется высокой частотой достижения клинического ответа при удовлетворительной переносимости. В ряде случаев предоперационная таргетная терапия улучшает условия для выполнения хирургического этапа на костных метастатических очагах, снижает интраоперационную кровопотерю, уменьшает объем и продолжительность оперативного вмешательства, что, в свою очередь, позволяет сохранить больший объем движений в пораженном костном сегменте, а также улучшить качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, костные метастазы, таргетная терапия, пазопаниб, качество жизни

Для цитирования: Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Спирина Л.В. и др. Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки. Онкоурология 2019;15(2):35–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-35-41

Capabilities of preoperative targeted therapy in treatment of bone metastases in renal cancer

Z.A. Yurmazov¹, N.A. Lushnikova¹, L.V. Spirina^{1, 2}, E.A. Usynin¹, E.M. Slonimskaya¹, I.I. Anisenya¹, A.V. Bogoutdinova¹

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

5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

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

The study objective is to evaluate the effectiveness of preoperative targeted therapy, spectrum and rate of adverse events, as well as quality of life in patients with bone metastases of renal cell carcinoma.

Materials and methods. The study was conducted at the Research Institute of Oncology, Tomsk Medical Research Center between 2014 and 2018. The study included 34 patients with bone metastases of renal cell carcinoma who received preoperative targeted therapy with pazopanib for 8 weeks. All patients underwent surgical treatment of both the primary tumor and bone metastases.

Results and conclusion. It was shown that preoperative targeted therapy is characterized by a high rate of clinical response and satisfactory tolerability. In some cases, preoperative targeted therapy improves the conditions for surgical treatment of metastatic bone lesions, decreases intraoperative blood loss, decreases the volume and duration of surgical intervention, which, in turn, allows to preserve bigger range of motion in the affected bone segment and improve patients' quality of life.

Key words: renal cell carcinoma, bone metastases, targeted therapy, pazopanib, quality of life

For citation: Yurmazov Z.A., Lushnikova N.A., Spirina L.V. et al. Capabilities of preoperative targeted therapy in treatment of bone metastases in renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):35–41.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из лидирующих мест по темпам прироста среди онкологических заболеваний (40,3 % за последние 10 лет).

Ежегодно в мире выявляют около 400 тыс. новых случаев ПКР [1]. В России в 2017 г. были зарегистрированы 23 764 первичных больных ПКР, а абсолютное число умерших от данного заболевания составило

7063 человека [2]. У половины заболевших процесс уже исходно имеет генерализованный характер или приобретает его в ранние сроки. Наиболее частыми локализациями метастатического поражения ПКР являются легкие (50–55 %), кости скелета (30–35 %), лимфатические узлы, печень, надпочечники [3]. Поражение скелета при метастатическом ПКР (мПКР), как правило, носит множественный характер, проявляется агрессивным литическим процессом, выраженным болевым синдромом и развитием патологических переломов, что нередко приводит к инвалидизации пациентов [4]. За счет этого страдает качество жизни данной когорты пациентов. Яркая клиническая картина, необходимость восстановления опороспособности и каркаемости выделяют группу пациентов с костными метастазами среди больных мПКР.

Почечно-клеточный рак резистентен к стандартной химио- и лучевой терапии в монорежиме. На сегодняшний день доступными опциями в лечении ПКР считаются хирургическое удаление первичной опухоли и солитарных метастазов, таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, лучевая терапия в сочетании с иммунотерапией. Нет четких рекомендаций, в какой последовательности должны применяться эти методы для получения наилучшего эффекта. Одним из препаратов выбора в терапии больных мПКР является ингибитор VEGFR – пазопаниб. Механизм действия пазопаниба заключается в его антиангиогенных свойствах посредством ингибирования внутриклеточной тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, -2 и -3) и рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α и - β). Основное преимущество пазопаниба перед другими тирозинкиназными ингибиторами – его низкая миелотоксичность [5].

В последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности назначения таргетной терапии в предоперационном режиме. Актуальность применения дооперационных методов лечения пациентов с костными метастазами обусловлена сложностью хирургического удаления пораженных костных фрагментов и тяжестью клинической картины. Такой подход в ряде случаев позволяет уменьшить не только объем первичной опухоли, но и размеры костных метастазов, в основном за счет экстраоссального компонента, что, в свою очередь, дает возможность оценить ответ опухоли на проводимую терапию и облегчить выполнение хирургического вмешательства [6]. Также назначение таргетных препаратов в предоперационном режиме позволяет улучшить качество жизни пациентов посредством снижения болевого синдрома и увеличения объема движения в пораженном костном сегменте. Следует отметить, что все исследования, посвященные данной проблеме, исключительно пилотные

и практически единичные. До сих пор в мировой литературе не определена эффективность предоперационной таргетной терапии (ПТТ), нет четких схем и рекомендаций по применению данного вида лечения у пациентов с костными метастазами ПКР. Поэтому изучение эффективности и переносимости ПТТ у пациентов с костными метастазами ПКР, особенностей хирургического этапа после ее проведения, отдаленных результатов комбинированного лечения, а также динамики качества жизни пациентов является важной задачей клинической онкологии.

Цель исследования – оценить непосредственную эффективность ПТТ, спектр и частоту побочных явлений, а также качество жизни на фоне ее проведения у пациентов с костными метастазами ПКР.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2018 г. В исследование были включены 34 больных (21 (63 %) мужчина, 13 (37 %) женщины) с костными метастазами светлоклеточного ПКР ($T_{1-4}N_{0-2}M_1$). Средний возраст пациентов составил 54,9 года (34–78 лет). Локализация костных метастазов: позвоночник – у 12 (35,3 %) пациентов, трубчатые кости – у 8 (23,5 %), кости таза – у 7 (20,5 %), лопатка – у 4 (11,7 %), другие кости (грудина, кости черепа, ключица) – у 3 (8,8 %). Единичные костные метастазы (от 1 до 3) отмечены у 23 (67,6 %) пациентов, множественные (более 3) – у 11 (32,4 %). Наличие экстраоссального мягкотканного компонента зарегистрировано в 25 (73,5 %) случаях (табл. 1). У 12 (35 %) пациентов метастатически поражены были только костные структуры, у 22 (65 %) пациентов костные метастазы сочетались с метастазированием в другие органы: в легкие – 22 (100 %), лимфатические узлы – 14 (63,6 %), надпочечники – 4 (18,2 %), печень – 3 (13,6 %), головной мозг – 1 (4,5 %). Скелетные события распределялись следующим образом: у 9 (26,4 %) пациентов выявлены патологические переломы на диагностическом этапе, у 4 (11,7 %) – неврологические нарушения в виде парестезий, у 31 (91,0 %) – болевой синдром разной степени тяжести.

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам на предоперационном этапе выполняли спиральную компьютерную томографию с контрастированием органов грудной клетки, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, пораженного фрагмента скелета, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование с применением доплеровской методики и эластографию. Гистологическое исследование проводили как по биопсийному, так и по операционному материалу первичной опухоли и костных метастазов. Все больные мПКР получали

Таблица 1. Характеристика клинического материала (n = 34)

Table 1. Characteristics of the clinical material (n = 34)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	21 (62)
женский female	13 (38)
Возраст (диапазон), лет Age (range), years	54,9 (34–78)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):	
0	23 (67)
1	11 (33)
Группа риска по шкале Heng, n (%): Heng risk group, n (%):	
благоприятный favorable	6 (18)
промежуточный intermediate	23 (68)
неблагоприятный unfavorable	5 (14)
Количество метастазов, n (%): Number of metastases, n (%):	
1–3	23 (67)
>3	11 (33)
Локализация костных метастазов, n (%): Bone metastases localization, n (%):	
позвоночник spine	12 (35,3)
трубчатые кости long bones	8 (23,5)
таз pelvis	7 (20,5)
лопатка scapula	4 (11,7)
другая other	3 (8,8)

комбинированное лечение, включающее 2-месячный курс ПТТ тирозинкиназным ингибитором пазопанибом в дозе 800 мг/сут перорально. В связи с возможной необходимостью гемотрансфузии при вмешательстве на пораженном костном фрагменте хирургическое лечение костных метастазов выполняли в первую очередь в условиях 2 функционирующих почек, затем осуществляли нефрэктомия или резекцию первичной опухоли. В целях восстановления костных дефектов использовали как биодеградируемые поликомпозиционные материалы, так и мультимодальные металлоконструкции. В послеоперационном периоде, в среднем через 8 дней (7–10 дней) после операции, все пациенты продолжали получать таргетную терапию (рис. 1).

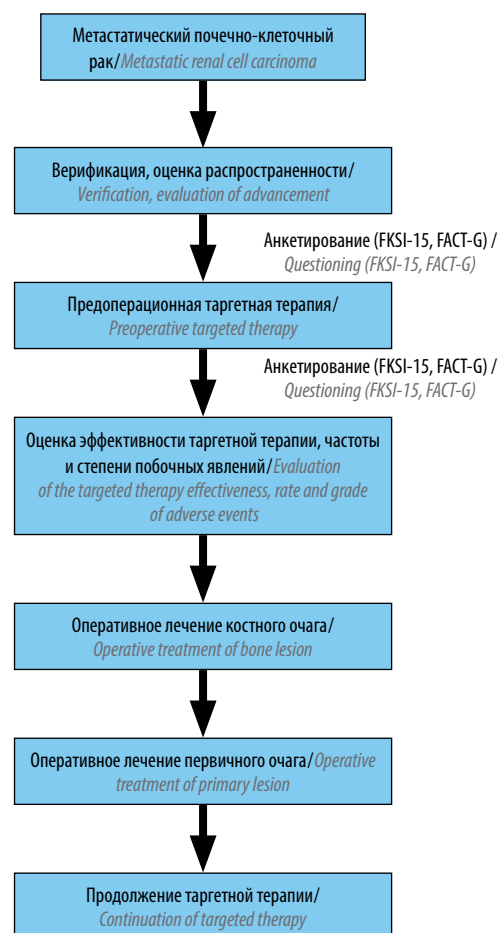


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Эффективность ПТТ в первичной опухоли определяли по критериям RECIST 1.1, в метастатических костных очагах — по критериям MDA [7–9], которые дают возможность оценить ответ на лечение не только экстраоссального мягкотканного компонента, но и внутрикостного фрагмента опухоли. Критерии MDA делят ответ на лечение на 4 стандартные категории: полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование, и включают количественные и качественные оценки изменения костных очагов. Частичный ответ подразумевает развитие склеротического обода или частичное заполнение литических поражений и определяется как уменьшение ≥ 50 % суммы перпендикулярных измерений любого повреждения, а прогрессирование — как увеличение ≥ 25 % этой суммы либо появление новых костных очагов. Полный ответ оценивается как полное склеротическое восполнение литических поражений и нормализация плотности кости на рентгенограмме или компьютерной томограмме, нормализация интенсивности сигнала на магнитно-резонансной томограмме.

Таблица 2. Побочные явления, связанные с приемом пазопаниба ($n = 30$), n (%)

Table 2. Adverse events associated with administration of pazopanib ($n = 30$), n (%)

Побочное явление Adverse event	I–II степени Grade I–II	III степени Grade III
Астения Asthenia	14 (46,7)	—
Гипертензия Hypertension	12 (40,0)	1 (3,3)
Обесцвечивание волос Hair discoloration	12 (40,0)	—
Кожная токсичность Skin toxicity	8 (26,7)	—
Повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартата-минотрансферазы Elevated alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase level	7 (23,3)	2 (6,7)
Головная боль Headache	5 (16,7)	—
Диарея Diarrhea	3 (10,0)	—
Тошнота Nausea	3 (10,0)	—
Нейтропения Neutropenia	2 (6,7)	1 (3,3)
Анемия Anemia	1 (3,3)	1 (3,3)

Исследование качества жизни выполняли методом анкетирования до проведения ПТТ и после нее. Использовали опросники FKSI-15 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index) и FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General).

Результаты

Проведение ПТТ характеризовалось относительно низкой токсичностью. Большинство (91,7 %) нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, относились к I–II степеням тяжести и легко поддавались коррекции (табл. 2).

При оценке динамики качества жизни отмечено значимое изменение данного показателя в лучшую сторону как по шкале FKSI-15 (до ПТТ $42,5 \pm 2,32$, после ПТТ $46,7 \pm 2,17$; $p < 0,05$), так и по опроснику FACT-G (до ПТТ $82,5 \pm 3,85$, после ПТТ $86,3 \pm 3,74$; $p < 0,05$). Улучшение качества жизни наблюдалось в большей степени за счет уменьшения интенсивности боли и увеличения объема движений в пораженной конечности ($p \geq 0,05$) (рис. 2).

Проведение ПТТ пазопанибом у больных мПКР с костными метастазами характеризовалось высокой эффективностью как в отношении первичной опухоли

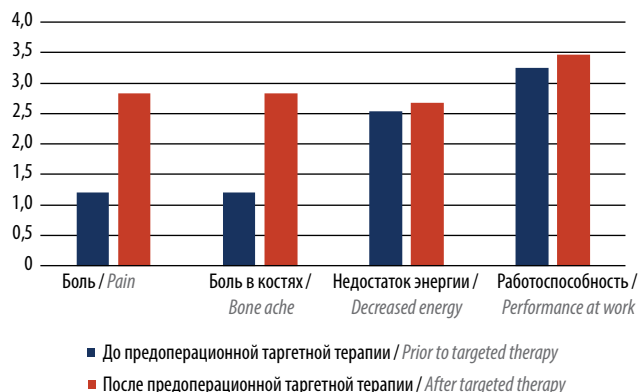


Рис. 2. Структура изменения качества жизни
Fig. 2. Structure of changes in quality of life

(клинический ответ по сумме частичных регрессий опухоли и стабилизации процесса составил 88,2 % по критериям RECIST 1.1 (частичная регрессия – 9, стабилизация – 21)), так и в метастатическом очаге (64,7 % по критериям MDA (частичная регрессия – 7, стабилизация – 15)). Ответ внутрикостного компонента метастатического очага проявлялся изменением плотности литического дефекта, в том числе появлением

Таблица 3. Эффективность pazopanib в предоперационном режиме (n = 30), n (%)

Table 3. Effectiveness of pazopanib in preoperative regimen (n = 30), n (%)

Эффект Effect	Первичный очаг Primary lesion	Метастатические очаги Metastatic lesions
Полная регрессия Complete regression	0	0
Частичная регрессия Partial regression	8 (2,5)	7 (20,5)
Стабилизация Stabilization	19 (61,7)	15 (44,0)
Прогрессирование Progression	7 (11,7)	12 (35,3)
Клинический ответ (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) Clinical response (complete regression + partial regression + stabilization)	27 (88,2)	22 (64,7)

склеротического ободка по периферии, а также зон склероза внутри опухолевого узла. Медиана уменьшения размеров первичного очага составила 17,4 % (2,3–31,1 %), метастатического очага – 19,3 % (2,7–36,8 %) (табл. 3).

Регрессия мягкотканного компонента метастатического очага позволила у 29 (85,2 %) пациентов выполнить органосохраняющие операции на пораженном костном сегменте. У 5 (14,7 %) больных после проведения ПТТ в связи со значительным уменьшением распространенности метастатического поражения объем хирургического пособия был изменен в пользу сегментарной резекции кости вместо исходно планировавшейся экстирпации либо ампутации.

Обсуждение

Основным фактором, снижающим качество жизни пациентов с костными метастазами, является выраженный болевой синдром. В ходе исследования pazopanib в предоперационном режиме продемонстрировал антиангинальную активность у большинства пациентов. Вероятный механизм влияния pazopanib на интенсивность болевого синдрома в метастатическом костном очаге заключается в воздействии препарата на остеокластогенез, эпителиоциты и иммунные клетки. Опухоль почки выделяет макрофагальный колониестимулирующий фактор M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), активирующий остеокластогенез, а следовательно, ремоделирование и лизис

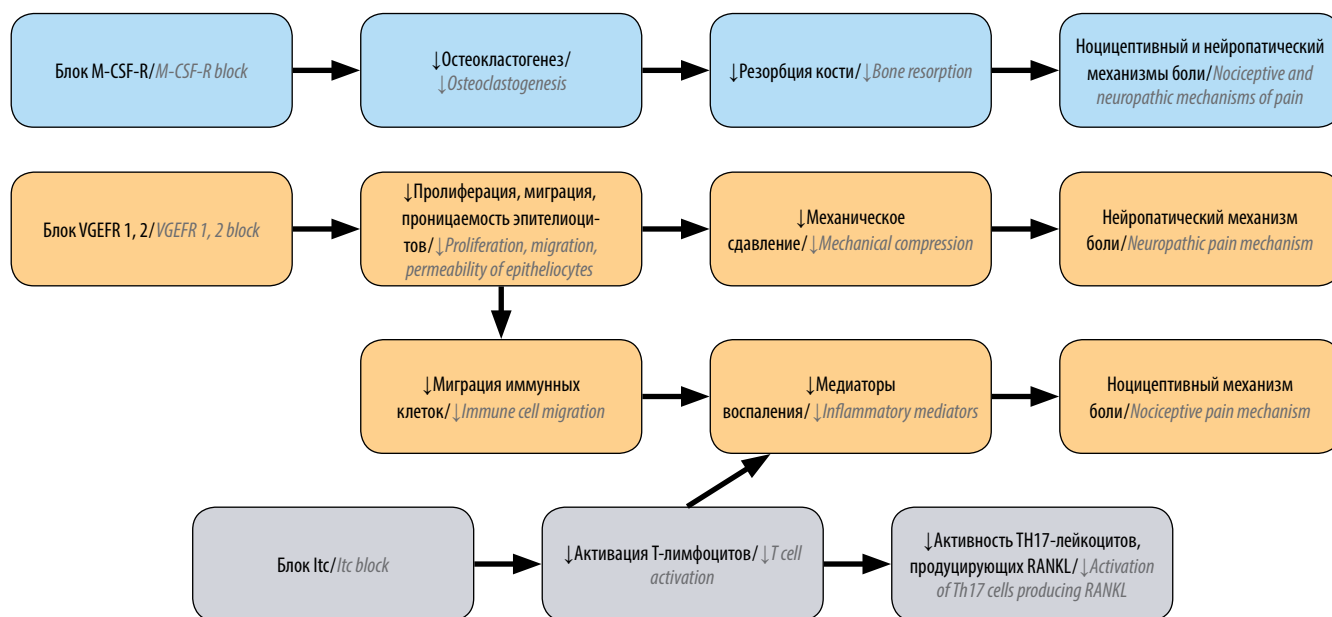


Рис. 3. Пути влияния pazopanib на болевой синдром, связанный с метастазами почечно-клеточного рака в кости скелета

Fig. 3. Pazopanib effect on pain syndrome associated with skeletal metastases of renal cell carcinoma

кости [10]. При разрушении костной ткани выделяют-ся ростовые факторы, способствующие прогрессированию опухолевого роста. Активируются ноцицептивный и нейропатический механизмы боли. Пазопаниб обеспечивает снижение активности остеокластогена-за за счет блока тирозинкиназ колониестимулирующе-го фактора макрофагов (M-CSF-R). Таким образом, интенсивность резорбции костной ткани снижается, процесс в метастатическом очаге стабилизируется, следовательно, уменьшается болевой синдром [11, 12].

Снижение пролиферативной активности, мигра-ции и проницаемости эндотелиальных клеток проис-ходит за счет блока рецепторов VEGFR 1 и VEGFR 2. Уменьшается отек тканей и механическое сдавление нервных волокон. Подавляется возможность мигра-ции иммунных клеток, а также количество медиаторов воспаления в опухолевом очаге, что, в свою очередь,

нивелирует ноцицептивный механизм боли. Интен-сивность роста новых сосудов уменьшается, нарушая питание опухоли [13, 14].

Также снижение концентрации медиаторов воспа-ления в метастатическом очаге может происходить за счет блока белка Itc (из семейства Tec), участвую-щего в активации Т-лимфоцитов [15] (рис. 3).

Заключение

Проведение ПТТ у больных ПКР с костными мета-стазами позволяет снизить болевой синдром, обусловлен-ный метастатическим поражением костной ткани, в ряде случаев уменьшить запланированный объем оперативного вмешательства на метастатическом очаге. Возможность проведения органосохраняющих операций позволяет сохранить функцию в пораженном костном сегменте, а также улучшает качество жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population based study. *Lancet Oncology* 2013;14(2):141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Chandrasekar T., Klaassen Z., Goldberg H. et al. Metastatic renal cell carcinoma: Patterns and predictors of metastases – a contemporary population-based series. *Urol Oncol* 2017;35(11):661.e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.060.
- Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Заборовский Н.С., Пташников Д.А. Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоночник. *Онкоурология* 2017;13(2):43–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-43-48. [Shirokorad V.I., Kostrikskii S.V., Zaborovskiy N.S., Ptashnikov D.A. Combined treatment of metastatic renal cell carcinoma in spine. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):43–8. (In Russ.)].
- Kumar R., Crouthamel M.C., Rominger D.H. et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer* 2009;101(10):1717–23. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605366.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Неоадьювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2015;11(2):23–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-23-33. [Aleksseev B.Ya., Nyushko K.M., Kalpinsky A.S. Neoadjuvant targeted therapy in patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(2):23–33. (In Russ.)].
- Subbiah V., Chuang H.H., Gambhire D., Kairemo K. Defining clinical response criteria and early response criteria for precision oncology: current state-of-the-art and future perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2017;7(1):10. DOI: 10.3390/diagnostics7010010.
- Hamaoka T., Madewell J.E., Podoloff D.A. et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942–53. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.181.
- Costelloe C.M., Chuang H.H., Madewell J.E., Ueno N.T. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010;1:80–92. DOI: 10.7150/jca.1.80.
- Kalra S., Verma J., Atkinson B.J. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and bone metastases in the targeted therapy era. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(3):363–70. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.010.
- Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17(6). DOI: 10.3390/ijms17060987.
- de Groot A.F., Appelman-Dijkstra N.M., van der Burg S.H., Kroep J.R. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18–28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.010.
- Spirina L.V., Usynin E.A., Yurmazov Z.A. et al. Effect of targeted therapy with pazopanib on expression levels of transcription, growth factors and components of AKT/m-TOR signaling pathway in patients with renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(11):2977–83. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.11.2977.
- Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В. и др. Влияние таргетной терапии на содержание транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы TOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015;(12):768–72. [Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V. et al. Effect of targeted therapy on the content of transcription and growth factors, protein kinase TOR, and activity of intracellular proteases in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2015;(12):768–72. (In Russ.)].
- Lucchesi M., Lanzetta G., Antonuzzo A. et al. Developing drugs in cancer-related bone pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;119:66–74. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.005.

Вклад авторов

З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.В. Спирина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Усынин, Е.М. Слонимская: разработка дизайна исследования;

И.И. Анисеня, А.В. Богоутдинова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.V. Spirina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Usynin, E.M. Slonimskaya: developing the research design;

I.I. Anisenya, A.V. Bogoutdinova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.А. Юрмазов/Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>

Н.А. Лушникова/N.A. Lushnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0101>

Л.В. Спирина/L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Е.А. Усынин/E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

Е.М. Слонимская/E.M. Slonimskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>

И.И. Анисеня/I.I. Anisenya: <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>

А.В. Богоутдинова/A.V. Bogoutdinova: <https://orcid.org/0000-0001-6309-2000>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 27.05.2019. Принята к публикации: 25.06.2019.

Article received: 27.05.2019. Accepted for publication: 25.06.2019.

Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова¹, Н.В. Маршутина¹, К.М. Нюшко¹, И.М. Шевчук³, М.Р. Назиров³, С.А. Пирогов⁴, Е.Ф. Юрков⁴, В.Г. Гитис⁴, Б.Я. Алексеев⁵, А.Д. Каприн⁵

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

⁴ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»; Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Наталья Сергеевна Сергеева prognos.06@mail.ru

Введение. Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ (Возраст, Индекс Здоровья предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона, стадия TNM) для уточнения стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения. Алгоритм был разработан путем логистической регрессии на учебной выборке (УВ) из 337 наблюдений РПЖ. В алгоритм входят данные о возрасте пациентов, уровнях общего простатического специфического антигена (общПСА), свободного ПСА, [-2]проПСА и ранжированный показатель суммы баллов по шкале Глисона (по результатам биопсии) и ранжированный показатель Т (по TNM-классификации).

Цель исследования — валидация ВИЗГ на валидационной выборке (ВВ) из 83 случаев РПЖ.

Материалы и методы. Был проведен ROC-анализ в УВ и ВВ.

Результаты и заключение. Установлено, что площадь под ROC-кривой (AUC), характеризующая способность разделять клинически значимые подгруппы больных (сумма баллов по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением <7/≥7, pT2/pT3, локализованный индолентный РПЖ/локализованный агрессивный РПЖ) для ВИЗГ как в УВ, так и в ВВ, существенно превосходила AUC для общПСА, доли [-2]проПСА в свободном ПСА и индекса здоровья предстательной железы. В то же время во всех клинических подгруппах больных AUC для ВВ была меньше, чем для УВ, что может быть обусловлено существенно меньшим объемом ВВ по сравнению с УВ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стадирование до лечения, алгоритм ВИЗГ, валидация

Для цитирования: Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2019;15(2):42–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-42-52

The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step)

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova¹, N.V. Marshutina¹, K.M. Nushko¹, I.M. Shevchuk³, M.R. Nazirov³, S.A. Pirogov⁴, E.F. Yurkov⁴, V.G. Gitis⁴, B.Ya. Alekseev⁵, A.D. Kaprin⁵

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁴Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences; Build. 1, 19 Bol'shoy Karetnyy Pereulok, Moscow 127051, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. We have previously described an algorithm APhiGT (Age, Prostate Health index, Gleason score, TNM stage) for staging of prostate cancer (PC) before treatment. The algorithm was developed by logistic regression on an educational selection (ES) of 337 PC cases. The algorithm includes data about the age of patients, the levels of total prostate-specific antigen (PSA), free PSA, [-2]proPSA and the ranked data of the Gleason score (by biopsy results) and T (by TNM).

Objective. Validation of APhiGT on the validation selection (VS) of 83 PC cases was carried out in this work.

Materials and methods. ROC analysis was performed in ES and VS.

Results and conclusion. It is established that area under the curve (AUC), characterizing the ability to divide clinically significant subgroups of patients (Gleason score <7 vs. Gleason score ≥7, pT2 vs. pT3, localized indolent PC vs. localized aggressive PC) for APhiGT both in ES and VS was significantly higher than AUC for total PSA, %[-2]proPSA in free PSA and prostate health index. At the same time, in all clinical subgroups of patients AUC for VS was lower than AUC for ES, which may be due to a significantly smaller size of VS compared to ES.

Key words: prostate cancer, staging before treatment, APhiGT algorithm, validation

For citation: Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):42–52.

Введение

Ранее нами был описан новый математический алгоритм **ВИЗГ** (Возраст + Индекс Здоровья предстательной железы (ИЗП) + сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) + стадия TNM), полученный методом логистической регрессии при сравнительном анализе до- и послеоперационных клинико-морфологических данных о 337 больных раком предстательной железы (РПЖ) [1–3].

Формула расчета для алгоритма ВИЗГ:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times [-2]\text{проПСА}/\text{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}} + \text{гр. ин. Глисона} + 0,6 \times \text{гр. Т},$$

где: возраст — число полных лет; общПСА (уровень общего простатического специфического антигена (ПСА), нг/мл), свПСА (уровень свободного ПСА, нг/мл) и [-2]проПСА (пг/мл) измерены по калибровке Hybritech и объединены в формулу ИЗП; гр. ин. Глисона (группа индекса Глисона) имеет ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии ≤6, «2» — если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» — если индекс Глисона 7 (4 + 3) и «4» — если индекс Глисона ≥8; гр. Т (группа Т) имеет ранговое значение «1», если по предварительному (дооперационному) обследованию диагностировали T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» при T3N0.

Ранее было показано, что алгоритм ВИЗГ превосходит традиционно используемые до начала лечения клинико-морфологические признаки в способности различать клинически значимые группы больных. Так, площадь под ROC-кривой (AUC) для дуального разделения патоморфологического индекса Глисона <7 и ≥7 для показателя ВИЗГ (AUC 0,86) существенно превосходила этот показатель для общПСА (AUC 0,65) и ИЗП (AUC 0,67); для категорий pT2 и pT3 наблюдалась аналогичная закономерность — ВИЗГ (AUC 0,80) оказался продуктивнее показателей общПСА (AUC 0,75) и ИЗП (AUC 0,77) [1].

Была создана компьютерная программа, рассчитывающая ВИЗГ и дающая вероятность агрессивного/индолентного РПЖ с обоснованием прогноза демонстраций решающих правил [4].

Следующим закономерным шагом в исследовании клинической значимости алгоритма ВИЗГ стала его валидация на независимой выборке больных.

Цель исследования — валидация алгоритма ВИЗГ на независимой выборке больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные о первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА <30 нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым была выполнена радикальная простатэктомия. В учебную выборку (УВ) вошли данные о 337 пациентах, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2007 по 2015 г. По этой выборке и был разработан алгоритм ВИЗГ. В валидационную выборку (ВВ) вошли данные о 83 пациентах (60 пациентов — МНИОИ им. П.А. Герцена и 23 пациента — Институт урологии, филиалы НМИЦ радиологии) за период с 2016 по 2018 г. УВ и ВВ были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Учитываемые дооперационные данные о пациентах включали степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по pTNM-классификации [5], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением. К агрессивным опухолевым процессам относили случаи РПЖ с категорией pT3 или выявлением в биоптатах степени дифференцировки опухоли по шкале

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РПЖ учебной и валидационной выборок

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with prostate cancer in the training and validation samples

Характеристика Characteristic	Учебная выборка Training sample		Валидационная выборка Validation sample	
	Индолентный РПЖ (n = 124) Indolent PC (n = 124)	Агрессивный РПЖ (n = 213) Aggressive PC (n = 213)	Индолентный РПЖ (n = 21) Indolent PC (n = 21)	Агрессивный РПЖ (n = 62) Aggressive PC (n = 62)
Возраст, лет: Age, years: M ± SD медиана median min—max	61,16 ± 6,48 61 41—74	63,67 ± 6,69 64 46—85	63,1 ± 5,12 63 55—74	64,0 ± 6,09 64 46—76
Категория (после лечения), n: Category (after treatment), n: локализованный индолентный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона <7) localized indolent PC (pT2a—c, Gleason score <7) локализованный агрессивный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона ≥7) localized aggressive PC (pT2a—c, Gleason score ≥7) местно-распространенный РПЖ (pT3) locally advanced PC (pT3) РПЖ с N+ PC with N+	124	82 88 43	21	19 34 9
Стадия T, n: T stage, n: T1—T2ab T2c T3a T3b	76 43 5	72 82 32 27	11 10	21 29 4 8
Стадия pT, n: pT stage, n: pT2ab pT2c pT3a pT3b	10 114	6 77 67 63	4 17	3 17 26 16
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n: Biopsy-based Gleason score, n: <7 7, в том числе: 7, including: 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) >7	117 7 7	89 100 59 41 24	20	32 19 12 7 11
Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования, n: Pathomorphological examination-based Gleason score, n: <7 7, в том числе: 7, including: 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) >7	124	28 155 96 58 30	21	6 39 18 20 17

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы.

Note. PC — prostate cancer.

Глисона 7 и более или с сочетанием этих 2 факторов. В случаях с категорией рТ2 и индексом Глисона ≤ 6 наблюдение признавали индолентным РПЖ. Распределение больных РПЖ по клинически значимым категориям (до и после лечения) для УВ и ВВ было сходным (см. табл. 1).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) как в УВ, так и в ВВ оценивали хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 (США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны доли свПСА (%свПСА), [-2]проПСА (% [-2]проПСА) и ИЗП по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \%свПСА &= (\text{свПСА (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%, \\ \%[-2]\text{проПСА} &= ([-2]\text{проПСА (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%, \\ \text{ИЗП} &= [-2]\text{проПСА} / \text{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}}. \end{aligned}$$

Статистический анализ данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров рассчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (p) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с применением критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе работы мы сравнили УВ и ВВ по уровням ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмам (ИЗП и ВИЗГ) в разных группах больных (табл. 2–4) с целью выяснить, насколько различаются эти выборки.

В табл. 2 представлены данные, касающиеся ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в группах больных с разным индексом Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением после оперативного вмешательства (рГл). Для каждой из клинических подгрупп была рассчитана достоверность различий по критерию Стьюдента (p). Очевидно, что по ряду признаков УВ и ВВ были сопоставимы. Так, уровни ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов увеличивались в УВ и ВВ с ростом рГл, хотя их средние значения, медианы и диапазоны различались (см. табл. 1). В большинстве клинических подгрупп достоверность различий по ПСА-ассоциированным параметрам и алгоритмам не была достигнута ($p > 0,05$). Исключение составляли подгруппы с рГл 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3), в которых уровни %[-2]проПСА и общПСА (соответственно) в УВ и ВВ достоверно различались (см. табл. 2).

Сходные данные получены при анализе ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в группах

больных РПЖ, различающихся по рТ. Действительно, как в УВ, так и в ВВ уровни ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов увеличивались с ростом рТ от рТ2ab до рТ3b. Достоверность различий между выборками была достигнута в подгруппе рТ2с для [-2]проПСА и в подгруппе рТ3а для общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 3).

Аналогичный анализ был проведен для клинических подгрупп «локализованный индолентный РПЖ» и «локализованный агрессивный РПЖ» (см. табл. 3). В соответствии с представленными данными достоверность различий между УВ и ВВ наблюдалась по параметрам %[-2]проПСА и ИЗП. По остальным параметрам и подгруппам УВ и ВВ были сходными с разной степенью достоверности (см. табл. 4).

Таким образом ВВ по своим характеристикам является реальной и адекватной для валидации алгоритма ВИЗГ.

С учетом вышесказанного мы осуществили сравнительный ROC-анализ с подсчетом AUC для УВ и ВВ в отношении ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов, оценивая их способность различать клинически значимые группы больных (рТ2 vs. рТ3, рГл < 7 vs. рГл ≥ 7 , индолентный РПЖ vs. агрессивный РПЖ) (см. рисунок, табл. 5). AUC во всех клинических подгруппах в УВ оказалась больше, чем в ВВ. В то же время как в УВ, так и в ВВ AUC для алгоритма ВИЗГ была реально больше, чем для общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП. Так, AUC алгоритма ВИЗГ для деления случаев рТ2 и рТ3 в ВВ составила 0,778 (против 0,801 в УВ), превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,631. AUC алгоритма ВИЗГ для деления наблюдений с рГл < 7 и рГл ≥ 7 в ВВ составила 0,745 (против 0,862 в УВ), превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,644. AUC алгоритма ВИЗГ для деления случаев локализованного индолентного и локализованного агрессивного РПЖ для ВВ составила 0,640, превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,545 (см. табл. 5).

Обсуждение

Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ, полученный путем логистической регрессии и предназначенный для стадирования РПЖ до начала лечения [1].

Этот алгоритм включал ИЗП (т.е. уровни общПСА, свПСА и [-2]проПСА), ранжированный показатель индекса Глисона (по данным биопсии), ранжированный показатель Т (по TNM-классификации) и возраст больного.

Было показано, что ВИЗГ превосходит все ПСА-ассоциированные маркеры и алгоритмы (долю свПСА, [-2]проПСА, долю [-2]проПСА в свПСА и ИЗП) по способности различать клинически значимые группы пациентов: рТ2 vs. рТ3, рГл < 7 vs. рГл ≥ 7 , локализованный индолентный РПЖ vs. локализованный

Таблица 2. Сравнение УВ и ВВ больных раком предстательной железы по сумме баллов по шкале Глисона, оцененной по результатам патоморфологической экспертизы
Table 2. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per Gleason score evaluated using pathomorphological expertise

Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования Pathomorphological examination-based Gleason score	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. ARPhiGT	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
<7 n (УВ) = 152 n (ТС) = 152 n (ВВ) = 27 n (ВС) = 27	X ± m	10,1 ± 0,5	10,0 ± 1,2	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	61,7 ± 2,4	54,2 ± 4,8	3,87 ± 0,0	3,9 ± 0,1
	Медиана Median	8,2	7,8	1,9	1,7	58,2	48,2	3,8	3,7
	Диапазон Range	0,5–29,6	3,3–23,8	0,4–5,4	1,0–2,8	5,2–151,8	25,7–134,2	3,1–6,0	3,3–5,6
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,919		0,060		0,162		1,000	
		12,7 ± 0,7	15,5 ± 1,6	2,2 ± 0,1	1,7 ± 0,1	75,6 ± 3,6	64,7 ± 5,7	4,7 ± 0,1	4,3 ± 0,3
7 (3 + 4) n (УВ) = 96 n (ТС) = 96 n (ВВ) = 18 n (ВС) = 18	X ± m	10,7	14,7	2,0	1,7	71,4	62,5	4,5	3,9
	Медиана Median	10,7	14,7	2,0	1,7	71,4	62,5	4,5	3,9
	Диапазон Range	0,5–35,8	5,4–30,1	0,3–5,9	0,8–3,1	4,8–195,5	29,8–104,2	3,2–7,1	3,4–7,7
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,131		< 0,001		0,109		0,156	
		15,1 ± 1,2	11,3 ± 1,4	2,6 ± 0,2	3,4 ± 1,8	95,1 ± 7,4	109,0 ± 56,4	5,8 ± 0,1	5,3 ± 0,6
7 (4 + 3) n (УВ) = 58 n (ТС) = 58 n (ВВ) = 20 n (ВС) = 20	X ± m	13,3	9,4	2,3	1,6	87,6	41,1	5,9	4,6
	Медиана Median	13,3	9,4	2,3	1,6	87,6	41,1	5,9	4,6
	Диапазон Range	0,7–36,6	4,2–26,4	0,7–6,3	0,6–38,6	10,7–339,6	20,0–1204,4	3,5–7,9	3,2–15,1
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,042		0,656		0,807		0,353	
		17,7 ± 1,6	13,0 ± 2,3	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,4	104,6 ± 10,0	77,6 ± 14,5	6,7 ± 0,2	6,1 ± 0,4
>7 n (УВ) = 30 n (ТС) = 30 n (ВВ) = 17 n (ВС) = 17	X ± m	16,1	10,1	2,3	1,9	92,6	67,2	6,8	6,1
	Медиана Median	16,1	10,1	2,3	1,9	92,6	67,2	6,8	6,1
	Диапазон Range	5,1–35,5	0,7–38,4	1,4–5,1	1,0–8,5	34,3–280,6	8,2–265,2	3,7–8,6	3,4–9,3
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,097		0,495		0,134		0,147	
		17,7 ± 1,6	13,0 ± 2,3	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,4	104,6 ± 10,0	77,6 ± 14,5	6,7 ± 0,2	6,1 ± 0,4

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: УВ – учебная выборка; ВВ – валидационная выборка; ПСА – простатический специфический антиген; общПСА – общий ПСА; ВИЗГ – возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона; X ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего (SE).
Note. Here and in Tables 3–5: TS – training sample; VS – validation sample; PSA – prostate-specific antigen; totPSA – total PSA; ARPhiGT – age, prostate health index (PHI), Gleason score; X ± m – mean value ± standard error (SE).

Таблица 3. Сравнение УВ и ВВ больных раком предстательной железы по критерию pT
Table 3. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per the pT criterion

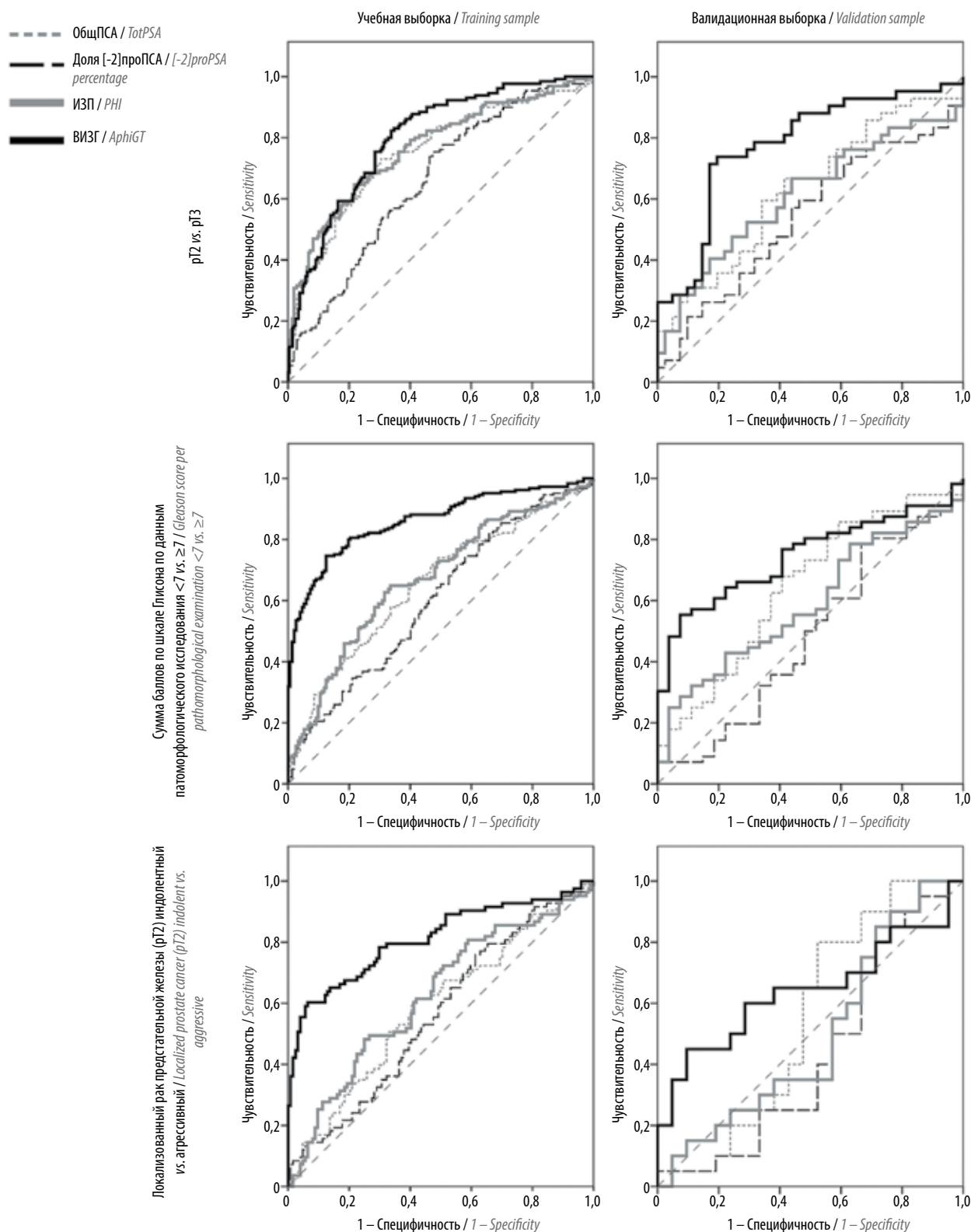
pT	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. APhG1	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
pT2ab n (УВ) = 16 n (TS) = 16 n (ВВ) = 7 n (VS) = 7	X ± m	8,7 ± 1,0	10,6 ± 2,2	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,2	58,3 ± 8,9	48,0 ± 3,3	4,2 ± 0,3	3,7 ± 0,2
	Медиана Median	7,6	10,1	1,7	1,6	52,4	44,7	3,6	3,6
	Диапазон Range	0,5–17,6	3,8–20,5	0,8–5,4	1,1–2,5	13,3–151,8	38,2–61,7	3,1–6,7	3,3–4,9
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,425		0,259		0,295		0,162	
pT2c n (УВ) = 191 n (TS) = 191 n (ВВ) = 34 n (VS) = 34	X ± m	9,8 ± 0,4	10,4 ± 1,0	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	60,2 ± 1,9	55,5 ± 4,6	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,2
	Медиана Median	8,3	8,4	1,9	1,7	58,2	42,0	3,9	3,8
	Диапазон Range	1,2–35,5	3,3–23,8	0,3–4,8	1,0–3,1	4,8–141,4	25,7–134,2	3,12–7,99	3,32–6,47
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,625		0,010		0,346		0,721	
pT3a n (УВ) = 67 n (TS) = 67 n (ВВ) = 26 n (VS) = 26	X ± m	15,6 ± 1,0	11,5 ± 1,3	2,5 ± 0,1	1,8 ± 0,3	92,5 ± 5,7	57,9 ± 9,3	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,3
	Медиана Median	13,5	11,4	2,2	1,6	85,5	46,9	4,7	4,6
	Диапазон Range	0,7–34,8	0,7–25,1	0,8–5,1	0,6–8,5	18,0–280,6	8,2–265,2	3,4–8,6	3,2–9,3
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,015		0,036		0,002		0,880	
pT3b n (УВ) = 63 n (TS) = 63 n (ВВ) = 16 n (VS) = 16	X ± m	17,5 ± 1,0	18,3 ± 2,3	2,7 ± 0,1	4,4 ± 2,2	106,6 ± 6,8	158,8 ± 67,9	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,7
	Медиана Median	16,9	17,2	2,4	2,1	99,8	92,8	5,9	4,8
	Диапазон Range	0,5–36,6	6,3–38,4	0,8–6,3	1,2–38,6	23,4–339,6	37,0–1204,4	3,4–8,5	3,4–15,1
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,744		0,443		0,447		1,000	

Таблица 4. Сравнение УВ и ВВ больных РПЖ по критерию агрессивности процесса
Table 4. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per the process aggressiveness criterion

Клинический статус Clinical status	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. AphiGT	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
Локализованный индолентный РПЖ Localized indolent PC n (УВ) = 124 n (TS) = 124 n (ВВ) = 21 n (VS) = 21	X ± m	9,1 ± 0,5	10,6 ± 1,5	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	55,8 ± 2,4	55,7 ± 5,8	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1
	Медиана Median	7,8	7,8	1,9	1,8	52,0	48,8	3,7	3,7
	Диапазон Range	0,5–27,9	3,3–23,8	0,4–5,4	1,0–2,8	5,2–151,8	25,7–134,2	3,1–5,6	3,3–5,6
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,330		0,247		0,963		0,926	
	X ± m	10,8 ± 0,7	10,4 ± 1,2	2,1 ± 0,1	1,7 ± 0,1	66,0 ± 3,0	53,6 ± 5,3	4,8 ± 0,1	4,4 ± 0,3
Локализованный агрессивный РПЖ Localized aggressive PC n (УВ) = 82 n (TS) = 82 n (ВВ) = 19 n (VS) = 19	Медиана Median	9,9	8,9	2,0	1,6	62,8	42,0	4,7	3,9
	Диапазон Range	1,3–35,5	4,2–23,5	0,3–4,8	1,0–3,1	4,8–134,9	28,2–104,2	3,2–8,0	3,3–6,5
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,739		0,003		0,046		0,138	

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы.

Note. PC – prostate cancer.



ROC-анализ для показателей общПСА, доли [-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ для дуального разделения клинически значимых прогнозов рака предстательной железы. ПСА — простатический специфический антиген; общПСА — общий ПСА; ВИЗГ — возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона
 ROC analysis of totPSA, [-2]proPSA percentage, PHI and AphiGT for dual division of clinically significant prostate cancer prognoses. PSA — prostate-specific antigen; totPSA — total PSA; AphiGT — age, prostate health index (PHI), Gleason score

Таблица 5. Сравнение AUC по результатам ROC-анализа для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов
Table 5. AUC comparison per the results of ROC analysis for PSA-associated markers and algorithms

Характеристика Characteristic	n		AUC по ROC-анализу (95 % доверительный интервал) AUC per ROC analysis (95 % confidence interval)			
	pT2	pT3	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. AphiGT
pT						
Учебная выборка Training sample	207	130	0,752 (0,697–0,807)	0,658 (0,600–0,717)	0,767 (0,714–0,820)	0,801 (0,754–0,848)
Валидационная выборка Validation sample	41	42	0,631 (0,511–0,751)	0,541 (0,415–0,666)	0,611 (0,488–0,735)	0,778 (0,676–0,880)
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	<7	≥7				
Учебная выборка Training sample	152	185	0,653 (0,595–0,711)	0,603 (0,542–0,663)	0,672 (0,615–0,730)	0,862 (0,823–0,901)
Валидационная выборка Validation sample	27	56	0,644 (0,517–0,771)	0,481 (0,345–0,618)	0,589 (0,465–0,714)	0,745 (0,642–0,849)
Агрессивность локализо- ванного рака предстатель- ной железы (pT2) Aggressiveness localized prostate cancer (pT2)	Индолент- ный Indolent	Агрессивный Aggressive				
Учебная выборка Training sample	124	83	0,588 (0,509–0,668)	0,562 (0,483–0,641)	0,623 (0,544–0,701)	0,811 (0,747–0,875)
Валидационная выборка Validation sample	21	20	0,545 (0,361–0,730)	0,433 (0,252–0,614)	0,493 (0,311–0,675)	0,640 (0,464–0,817)

Примечание. AUC – площадь под кривой.
Note. AUC – area under the curve.

агрессивный РПЖ, о чем свидетельствовали результаты ROC-анализа (AUC) [1].

В настоящей работе осуществлена валидация алгоритма ВИЗГ для ВВ ($n = 83$) по сравнению с УВ ($n = 337$), на которой и был разработан алгоритм ВИЗГ. Параметрами сравнения были общПСА, доля [-2]проПСА и ИЗП (объединяющий все 3 ПСА-ассоциированных маркера).

Сравнение УВ и ВВ по этим ПСА-ассоциированным маркерам и алгоритмам в клинически значимых подгруппах больных, различающихся по рГл, рТ и агрессивности опухолевого процесса, показало, что ВВ является адекватной и имеет отличия от УВ разной степени достоверности (p) для различных клинических подгрупп, маркеров и алгоритмов. Был проведен ROC-анализ в УВ и ВВ для всех ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов, включая ВИЗГ. Установлено, что AUC, характеризующая способность разделять клинически значимые подгруппы больных

($pГл < 7$ vs. $pГл \geq 7$, $pТ2$ vs. $pТ3$, локализованный индолентный РПЖ vs. локализованный агрессивный РПЖ), для ВИЗГ как в УВ, так и в ВВ существенно превосходила AUC для общПСА, доли [-2]проПСА и ИЗП. В то же время необходимо отметить, что во всех клинических подгруппах больных AUC для ВВ была ниже, чем в УВ. Последний факт может быть обусловлен существенно меньшим объемом ВВ по сравнению с УВ.

Заключение

Для ВВ объемом 83 наблюдения РПЖ в сравнительном аспекте с УВ объемом 337 наблюдений осуществлена валидация алгоритма ВИЗГ с оценкой его способности различать клинически значимые случаи РПЖ до начала лечения. По результатам ROC-анализа с оценкой AUC ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед общПСА, долей [-2]проПСА в свПСА и ИЗП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. и др. Индекс ВИЗГ — новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(4):89–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Alekseev B.Ya. et al. APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):89–95. (In Russ.)].
2. Alekseev B., Skachkova T., Sergeeva N. et al. MP53-09 New algorithm APHIGT for prostate cancer staging. AUA 2018. The Moscone Center. San Francisco, CA, USA. May 18–21, 2018. J Urol 2018;199(4 Suppl):e707. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1680.
3. Сергеева Н.С., Гитис В.Г., Юрков Е.Ф. и др. Способ прогнозирования стадии и агрессивности рака предстательной железы до операции по лабораторным и клиническим параметрам. Патент на изобретение. RU 2614501 C1. МПК G01N 33/48 от 28.03.2017. [Sergeeva N.S., Gitis V.G., Yurkov E.F. et al. A method for predicting the stage and aggressiveness of prostate cancer before surgery on laboratory and clinical parameters. Patent for invention. RU 2614501 C1. IPC G01N 33/48 of 03/28/2017. (In Russ.)].
4. Скачкова Т.Е., Сергеева Н.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы. Свидетельство на программу ЭВМ. № 2017616515 от 08.06.2017. [Skachkova T.E., Sergeeva N.S., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Calculator for calculating multiparameter indicators for pre-operative staging of prostate cancer. The certificate on the computer program. № 2017616515 dated 06.06.2017. (In Russ.)].
5. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господаровича, К. Виттекинда. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM. Classification of malignant tumors. Ed.: L.Kh. Sobin, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. Moscow: Logosphaera, 2011. 304 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.С. Сергеева: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание отдельных подглав текста рукописи;
Т.Е. Скачкова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический и математический анализ данных, создание базы данных;
Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;
К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования, написание отдельных подглав текста рукописи;
И.М. Шевчук: сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования;
М.Р. Назиров: получение данных по лабораторному этапу исследования, анализ полученных данных;
С.А. Пирогов, В.Г. Гитис: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Е.Ф. Юрков: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных;
Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста.

Authors' contributions

N.S. Sergeeva: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, writing individual sub-chapters text article;
T.E. Skachkova: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, statistical and mathematical data analysis, database creation;
N.V. Marshutina: reviewing of publications of the article's theme, writing individual chapters of the article, manuscript preparation for publication;
K.M. Nushko: reviewing of publications of the article's theme, collection of clinical data for research, analysis of clinical research data, writing individual sub-chapters text article;

I.M. Shevchuk: collection of clinical data for research, analysis of clinical research data;
M.R. Nazirov: obtaining data on the laboratory stage of the study, analysis of the obtained data;
S.A. Pirogov, V.G. Gitis: mathematical processing of the obtained clinical laboratory data, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
E.F. Yurkov: mathematical processing of the obtained clinical laboratory data, analysis of the obtained data;
B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: idea and developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>
Т.Е. Скачкова/T.E. Skachkova: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6244>
Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>
К.М. Нюшко/K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
И.М. Шевчук/I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
М.Р. Назиров/M.R. Nazirov: <https://orcid.org/0000-0001-9720-9406>
С.А. Пирогов/S.A. Pirogov: <https://orcid.org/0000-0002-3522-2020>
Е.Ф. Юрков/E.F. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0001-8932-560X>
В.Г. Гитис/V.G. Gitis: <https://orcid.org/0000-0003-1123-6433>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://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.

Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии

А.К. Носов¹, С.А. Рева^{1, 2}, М.В. Беркут¹, С.Б. Петров^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²Клиника урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Введение. Экстраперитонеальная радикальная простатэктомия (РПЭ) у пациентов с раком предстательной железы используется при отсутствии показаний для выполнения тазовой лимфаденэктомии, т.е. при заболевании низкого и промежуточно-низкого риска. Минимально инвазивные технологии при ее выполнении позволяют осуществить прецизионное формирование везикоуретрального анастомоза и зачастую облегчить течение раннего послеоперационного периода. Тем не менее даже минимально инвазивный подход не позволяет избежать факторов, ухудшающих качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, таких как уретральный катетер.

Цель исследования — оценка возможности удаления уретрального катетера в максимально ранние сроки после выполнения РПЭ. **Материалы и методы.** С марта 2017 г. по ноябрь 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 28 пациентам с раком предстательной железы низкого ($n = 22$) и промежуточно-низкого ($n = 6$) риска (согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network)) была проведена экстраперитонеальная лапароскопическая РПЭ. Все операции выполнены одним хирургом (А.К. Носов). Критериями включения в исследование явились локализованный рак предстательной железы, уровень простатического специфического антигена (ПСА) <10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 , ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет и предоперационное консультирование пациента (осведомление пациента о раннем удалении уретрального катетера). Все пациенты перед РПЭ полностью удерживали мочу. В ходе вмешательства проводили экстраперитонеальное удаление предстательной железы, семенных пузырьков, во всех случаях выполняли сохранение шейки мочевого пузыря и при наличии показаний (нормальная предоперационная функция по оценке опросника Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), подходящие онкологические критерии) нервосбережение. Формирование везикоуретрального анастомоза, тщательность и прецизионность которого считались ключевым моментом в возможности раннего удаления уретрального катетера, осуществляли с помощью циркулярного шва нитями V-Loc. После формирования анастомоза его герметичность оценивали введением по устанавливаемому уретральному катетеру Фолея № 20 Ch 150 мл физиологического раствора. Другие мочевые/страховые дренажи не устанавливали. За исключением случаев макрогематурии уретральный катетер удаляли на 1-е сутки послеоперационного периода (<24 ч) с последующим активным наблюдением за пациентом — субъективная и объективная оценка мочеиспускания (дневник мочеиспусканий, ультразвуковое определение остаточной мочи). Сразу после удаления уретрального катетера назначали ингибиторы ФДЭ-5 (при выполнении нервосберегающей РПЭ) и α -адреноблокаторы. Все пациенты были доступны для 3-месячного наблюдения. В течение наблюдения проводили ежемесячную оценку состояния: анализ опросников IPSS, QoL, уровня ПСА, оценку остаточной мочи, урофлоуметрию.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 63 года (52–71 год). Средний уровень ПСА перед проведением РПЭ — 7,6 нг/мл. Во время операции ни у одного пациента не потребовалось выполнения гемотрансфузии или конверсии. Рутинная цистогрфия перед удалением уретрального катетера не выполнялась. Все осложнения раннего послеоперационного периода отнесены к незначительным I, II и IIIa степеням соответственно у 2 (7,2 %), 5 (17,8 %) и 1 (3,6 %) пациента. Связанные с ранним удалением уретрального катетера осложнения включали затек мочи из зоны везикоуретрального анастомоза (у 1 (3,6 %) пациента разрешено повторной установкой катетера и пролонгированной катетеризацией) и обструкцию мочеиспускания (у 4 (14,3 %) пациентов, из них 2 выполнена повторная катетеризация и 2 — троакарная эпицистостомия). На следующий день после удаления катетера (2-й послеоперационный день) были выписаны 22 (78,6 %) пациента. Повторных госпитализаций у больных этой группы не потребовалось. У 6 (21,4 %) пациентов продолжительность госпитализации составила 5–18 дней.

Предоперационное занижение степени дифференцировки отмечено у 9 (32,1 %) пациентов из группы низкого риска и у 1 (3,6 %) больного из группы промежуточно-низкого. В 6 случаях изначально локализованный процесс патоморфологически оценен как местно-распространенный с инвазией в семенные пузырьки ($n = 2$) или с экстрапростатическим распространением ($n = 4$). Все прооперированные пациенты имели уровень ПСА $<0,2$ нг/мл в течение 90 дней после операции. Послеоперационная оценка показала улучшение функции мочеиспускания и у отдельных пациентов сохранение эректильной функции после выполнения РПЭ с послеоперационным ведением по предложенной методике.

Заключение. Несмотря на развитие хирургической техники и широкое распространение минимально инвазивного подхода в хирургическом лечении рака предстательной железы, единого мнения о сроках удаления уретрального катетера нет. Наши результаты показали, что при адекватном формировании везикоуретрального анастомоза с сохранением шейки мочевого пузыря, ретцивического пространства, при выполнении нервосбережения, тщательном прецизионном формировании анастомоза, обязательном интра- и послеоперационном контроле и у проинформированных пациентов возможно раннее удаление катетера.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лапароскопия, радикальная простатэктомия, уретральный катетер

Для цитирования: Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2019;15(2):53–63.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-53-63

Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy

A.K. Nosov¹, S.A. Reva^{1,2}, M.V. Berkut¹, S.B. Petrov^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Urology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;
6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Background. Extraperitoneal radical prostatectomy (RP) in patients with prostate cancer is useful when there are no oncological indications to lymph node dissection (e.g. in low and intermediate-low risk of the disease), and allows to perform precise anastomosis and facilitates the early postoperative period. However, even minimally invasive approach does not avoid such factors as a urinary catheter that may disturb patients.

Objective. We assessed the possibility to remove the urinary catheter as early as possible.

Materials and methods. 28 patients with low ($n = 22$) and low-intermediate ($n = 6$) prostate cancer risk (according to NCCN (National Comprehensive Cancer Network) criteria) underwent an extraperitoneal laparoscopic RP from March 2017 to November 2018. All operations were performed by the same surgeon (A. Nosov). The inclusion criteria were the following: localized prostate cancer, prostate specific antigen (PSA) < 10 ng/ml, ISUP group 1–2, life expectancy of more than 10 years and preoperative patient's counseling (awareness about early catheter removal and discharge). All patients were continent before surgery. During surgery, the prostate and seminal vesicles were removed extraperitoneally without peritoneal cavity opening and conversion. Bladder neck sparing was performed in all cases but nerve-vascular bundles were spared according to indication (preoperative International Index of Erectile Function (IIEF), oncological reasons). Vesicourethral anastomosis was performed by two V-Loc circular sutures. No drainage tubes were inserted to control bleeding/urinary leakage. A urinary catheter Foley 20 Fr was inserted into the bladder after anastomosis completion. No other urinary drainage (suprapubic tubes, etc) was used. Anastomosis resistance and completeness were checked at the end of surgery by filling the bladder with 150 ml of saline through the catheter. Except for cases with macroscopic hematuria, urinary catheters were removed on the 1st postoperative day's morning (< 24 hours) with an active followup (daily voiding assessment, pelvic ultrasound and postvoided residual volume assessment) on Day 1. Immediately after the catheter removal, alpha-blockers (for urination alleviation) and PDE-5 inhibitors (in patients with neurovascular sparing) were prescribed. All patients were available for a 3-month follow-up. During the follow-up, a monthly combined assessment was performed, including IPSS, QoL, PSA analysis, pelvic ultrasound and uroflowmetry.

Results. The average patient's age was 63 years (52–71 years). The median preoperative PSA level was 7.6 ng/ml. The intraoperative technique was unremarkable with no blood transfusion or conversion. All early postoperative complications were classified as minor – grade I, II and IIIa in 2 (7.2 %), 5 (17.8 %) and 1 (3.6 %) patients, respectively. Related to the early catheter removal complications included 1 (3.6 %) patient with urinary leakage (resolved by repeated prolonged urinary catheter insertion) and 4 (14.3 %) with urinary obstruction – resolved by single catheterization ($n = 2$), percutaneous suprapubic cystostomy ($n = 2$). No major complications were noticed during the follow-up. Totally, 22 (78.6 %) patients were discharged on the next day after the catheter removal – on the 2nd postoperative day. All discharged patients did not need readmission during the follow-up. Remained 6 (21.4 %) patients stayed at the hospital for 5–18 days. The pathological investigation showed upgrading in 9 (32.1 %) patients with low risk and in 1 (3.6 %) patient with low-intermediate risk. Upstaging to locally advanced forms was noticed in 6 (21.4 %) patients. All patients had the PSA level of < 0.2 ng/ml 30–90 days after surgery.

Postoperative assessment showed improvement in urinary function and erectile function sparing in selected patients, with no compromising functional results due to the early catheter removal.

Conclusion. Despite the common widespread of minimally invasive RP, there is no consensus on the terms of a urinary catheter removal. According to our data, we suggested it might be of some benefit to remove a urinary catheter early in selected and well-informed patients. A thorough vesicourethral anastomosis pursuance, nerve-sparing, bladder neck sparing and Retzius sparing procedure, intra- and postoperative assessment is necessary in all cases.

Key words: prostate cancer, laparoscopy, radical prostatectomy, urinary catheter

For citation: Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V., Petrov S.B. Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):53–63.

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) уменьшает летальность среди мужчин с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) [1].

Экстраперитонеальный доступ широко используется при заболевании низкого и промежуточно-низкого риска, при отсутствии показаний для выполнения тазовой лимфаденэктомии [2]. Минимально инвазивные

технологии позволяют осуществить прецизионное формирование везикуоуретрального анастомоза (ВУА) и зачастую облегчить течение послеоперационного периода, снизить частоту осложнений как в раннем (частоту подтекания мочи из области анастомоза), так и позднем (частоту стриктур анастомоза) послеоперационном периоде [3]. Тем не менее даже минимально инвазивный подход не позволяет избежать факторов, ухудшающих качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, таких как уретральный катетер [4]. Одной из возможностей облегчить это состояние является раннее удаление уретрального катетера [5]. Другие авторы предлагают использование надлобкового дренажа [6]. В то же время процессы заживления раны и формирования анастомоза оставляют беспокойство относительно безопасного течения послеоперационного периода [7].

Цель исследования — оценка возможности удаления уретрального катетера в максимально ранние сроки после выполнения РПЭ.

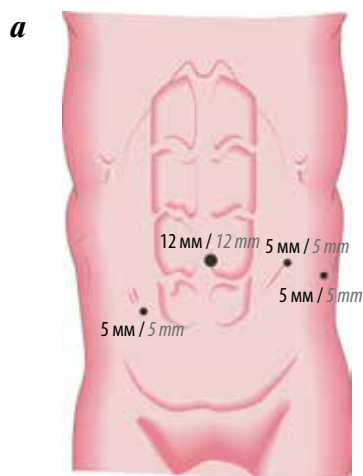
Материалы и методы

С марта 2017 г. по ноябрь 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 28 пациентам с локализованным РПЖ была выполнена экстраперитонеальная видеоэндоскопическая РПЭ. Критериями включения в исследование явились локализованный РПЖ, уровень простатического специфического антигена (ПСА) <10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 , ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет и предоперационное консультирование пациента (осведомление пациента о раннем удалении уретрального катетера). В исследование не включали пациентов с ранее существующими заболеваниями передней уретры (стриктура, клапаны, дивертикулы и т.д.), наличием в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, нейрогенных расстройств мочеиспускания и предопе-

рационной пролонгированной катетеризацией. Все операции выполнены одним хирургом (А.К. Носов) на эндоскопическом оборудовании с визуализацией в формате 3D (Karl Storz, GmbH & Co. KG, Германия) с использованием внебрюшинного доступа.

Хирургическая техника (ключевые моменты). Техника проведения вмешательства описана ранее [8]. Во всех случаях операцию выполняли из 4 портов, расположение которых представлено на рисунке. После создания преперитонеального пространства и установки портов создавали карбондиоксидную инсуффляцию с давлением 12 mmHg. При ревизии и удалении предпростатической клетчатки оценивали возможность выполнения операции без вскрытия эндопельвикальной фасции, пересечения пубопростатических связок и прошивания дорсального венозного комплекса (в целях максимального сохранения перипростатических структур для нервосбережения, прецизионного формирования ВУА и улучшения возможности удержания мочи в послеоперационном периоде). Выделение предстательной железы начинали от шейки мочевого пузыря и далее — по направлению к апексу в слое между капсулой железы и простатической фасцией; при этом минимизировали использование электроинструментов (ультразвуковой скальпель HARMONIC® (Ethicon Endo Surgery, Германия); биполярный коагулятор) с клипированием прилежащих к сосудисто-нервным пучкам структур титановыми клипсами 5 мм. В ходе вмешательства проводили удаление предстательной железы, семенных пузырьков, во всех случаях выполняли сохранение шейки мочевого пузыря и максимальное сохранение уретры.

Особое внимание уделяли тщательности прецизионного формирования ВУА, которому во всех случаях предшествовало наложение нескольких (от 1 до 3) швов между задней фиброзной частью наружного сфинктера и пересеченной фасцией Денонвиллье



Схематичное (а) и интраоперационное (б) расположение портов при выполнении видеоэндоскопической внебрюшинной простатэктомии
Schematic (a) and intraoperative (b) location of the ports during videoendoscopic extraperitoneal prostatectomy

по технике F. Ролло и соавт. [9]. Непосредственно ВУА формировали с помощью циркулярного шва двумя нитями 15 см V-Loc 3–0 иглой V-20 с кривизной 1/2 (Covidien, Дублин, Ирландия) с первым вколом с обеих сторон на 6 ч условного циферблата с вколами по технике «снаружи внутрь» (мочевой пузырь) и «изнутри наружу» (уретра) и затягиванием сходящихся швов на 12 ч условного циферблата. После формирования анастомоза его герметичность оценивали введением по устанавливаемому уретральному катетеру Фолея № 20 Ch 150 мл физиологического раствора. Другие мочевые/страховые дренажи не устанавливали.

Послеоперационное ведение. За исключением случаев макрогематурии уретральный катетер удаляли на 1-е сутки послеоперационного периода (<24 ч) с последующим активным наблюдением за пациентом — субъективная и объективная оценка мочеиспускания (дневник мочеиспусканий, ультразвуковое определение остаточной мочи).

Сразу после удаления уретрального катетера назначали ингибиторы ФДЭ-5 (при выполнении нервосберегающей РПЭ) и α -адреноблокаторы. Показанием для выполнения одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ считалась предоперационная сумма баллов по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) ≥ 11 . Все пациенты были доступны для 3-месячного наблюдения. В течение наблюдения проводили ежемесячную оценку состояния: анализ опросников IPSS, QoL, МИЭФ-5, уровня ПСА, оценку количества используемых прокладок (не более 1 прокладки — I степень недержания мочи, до 3 — II степень, более 3 — III степень) и остаточной мочи, урофлоуметрию.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 63 года (52–71 год). Экстраперитонеальная лапароскопическая РПЭ была выполнена 28 пациентам с РПЖ низкого ($n = 22$) и промежуточно-низкого ($n = 6$) риска (по критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network)). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Ожирение имели 8 (28,5 %) пациентов, из них 6 — I степени и 2 — II степени. Средний уровень ПСА перед проведением РПЭ составил 7,6 нг/мл. Все пациенты перед РПЭ полностью удерживали мочу. Во всех случаях размер предстательной железы не препятствовал выполнению операции. Предоперационно планировавшееся нервосбережение (сумма баллов по шкале МИЭФ-5 > 11) выполнено 16 (76,2 %) из 21 пациента, в том числе 10 больным — двустороннее, 6 — одностороннее.

В периоперационном периоде ни у одного пациента не потребовалось выполнения гемотрансфузии или конверсии. Рутинная цистография перед удалением уретрального катетера не выполнялась.

Послеоперационные осложнения представлены в табл. 2. Все осложнения раннего послеоперационного периода отнесены к незначительным I, II и IIIa степеням соответственно у 2 (7,2 %), 5 (17,8 %) и 1 (3,6 %) пациента. Связанные с ранним удалением уретрального катетера осложнения включали затек мочи из зоны ВУА (у 1 (3,6 %) пациента разрешено повторной установкой катетера и пролонгированной катетеризацией) и обструкцию мочеиспускания (у 4 (14,3 %) пациентов, из них 2 выполнена повторная катетеризация и 2 — троакарная эпицистостомия). Болевой синдром в раннем послеоперационном периоде во всех случаях не превышал I степени и купировался таблетированными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Серьезных осложнений (IIIb–V степеней) за период наблюдения не выявлено. На следующий день после удаления катетера (2-й послеоперационный день) были выписаны 22 (78,6 %) пациента. Повторных госпитализаций у больных этой группы не потребовалось. У 6 (21,4 %) пациентов продолжительность госпитализации составила 5–18 дней.

Результаты патоморфологического исследования представлены в табл. 3. Предоперационное занижение степени дифференцировки отмечено у 9 (32,1 %) пациентов из группы низкого риска (все перенесены из группы ISUP 1 в группу ISUP 2–3) и у 1 (3,6 %) пациента из группы промежуточно-низкого в группу высокого риска (из группы ISUP 2 в группу ISUP 4). По сравнению с клинической оценкой стадии в 6 случаях изначально локализованный процесс патоморфологически расценен как местно-распространенный: инвазия в семенные пузырьки (pT3b) отмечена у 2 пациентов (по 1 больному с cT2a и cT2b); экстрапростатическое распространение (pT3a) выявлено при cT1c ($n = 2$), cT2a ($n = 1$) и cT2b ($n = 1$). При этом только в 1 из перечисленных случаев до операции пациент относился к группе промежуточно-низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)), в остальных случаях уровень ПСА не превышал 10 нг/мл, а сумма баллов по шкале Глисона — 6. Всего недооценка прогностической группы по результатам морфологического исследования после РПЭ была отмечена в 10 (35,7 %) случаях. Снижения стадии при патоморфологическом исследовании не выявлено. Положительный хирургический край обнаружен у 2 (7,2 %) пациентов; у обоих отмечены локализованный процесс (pT2), высокодифференцированная опухоль (сумма баллов по шкале Глисона 6) и выполнялось нервосбережение.

Функциональные послеоперационные показатели представлены в табл. 4. Выраженное затрудненное мочеиспускание (объем остаточной мочи > 150 мл) после удаления уретрального катетера отмечено у 4 пациентов; 2 из них потребовалось

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Table 1. Preoperative patient characteristics

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63 (52–71)
Группа риска по шкале ASA, n: ASA risk group, n:	
0 – I	8
II	16
III	4
Индекс массы тела, n (%): Body mass index, n (%):	
<18,5 кг/м ² <18.5 kg/m ²	0
18,5–24,9 кг/м ² 18.5–24.9 kg/m ²	8 (28,6)
25,0–29,9 кг/м ² 25.0–29.9 kg/m ²	12 (42,9)
30,0–34,9 кг/м ² 30.0–34.9 kg/m ²	6 (21,4)
≥35,0 кг/м ² ≥35.0 kg/m ²	2 (7,2)
Стадия cT, n (%): cT stage, n (%):	
T1c	6 (21,4)
T2a	10 (35,7)
T2b	12 (42,9)
Сумма баллов по шкале Глисона (c), n (%): Gleason score (c), n (%):	
6 (3 + 3)	22 (78,6)
7 (3 + 4)	6 (21,4)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean prostate-specific antigen level (range), ng/ml	7,6 (3,1–14,5)
Средний объем предстательной железы (диапазон), мл Mean prostate volume (range), ml	58,0 (20,0–110,0)
Средняя сумма баллов по шкале МИЭФ-5 (диапазон) Mean IIEF-5 score (range)	16,2 (5–24)
Сумма баллов по шкале МИЭФ-5, n (%): IIEF-5 score, n (%):	
0–10	7 (25,0)
11–15	9 (32,1)
16–20	8 (28,5)
21–25	4 (14,3)
Средняя сумма баллов по шкале IPSS (диапазон) Mean IPSS score (range)	13,8 (6–23)
Сумма баллов по шкале IPSS, n (%): IPSS score, n (%):	
0–7	3 (10,7)
8–19	18 (64,3)
20–35	7 (25,0)

Примечание. ASA – классификация Американского общества анестезиологов; МИЭФ – Международный индекс эректильной функции; IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы.

Note. ASA – American Society of Anesthesiologists; IIEF – International Index of Erectile Function; IPSS – International Prostate Symptom Score.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения

Table 2. Postoperative complications

Осложнение Complication	Степень Grade	n (%)	Способ устранения Treatment approach
Гематома таза Pelvic hematoma	IIIa	1 (3,6)	Дренирование таза Pelvic drainage
Мочевой затек Extravasation of urine	II	1 (3,6)	Повторная пролонгированная катетеризация Repeat prolonged catheterization
Обструкция везикоуретрального анастомоза Obstruction of the vesicourethral anastomosis	II	2 (7,2) 2 (7,2)	Повторная катетеризация Repeat catheterization Троакарная эпицистостомия Suprapubic cystostomy
Инфекция операционной раны Operative wound infection	I	2 (7,2)	Местная/системная антибактериальная терапия Local/systemic antibacterial therapy

Таблица 3. Патоморфологическая характеристика пациентов

Table 3. Pathomorphological patient characteristics

Характеристика Characteristic	n (%)
Стадия pTN: pNT stage:	
T2a	8 (28,6)
T2b	10 (35,7)
T2c	4 (14,3)
T3a	4 (14,3)
T3b	2 (7,2)
Сумма баллов по шкале Глисона (p): Gleason score (p):	
6	18 (64,3)
7 (3 + 4)	6 (21,4)
7 (4 + 3)	3 (10,7)
8 (3 + 5)	1 (3,6)
Хирургический край: Surgical margin:	
R0	26 (92,9)
R1	2 (7,2)

(вследствие неэффективности консервативной терапии) выполнение троакарной эпицистостомии (впоследствии у 1 больного — самостоятельное восстановление мочеиспускания и удаление эпицистостомы, другому была выполнена внутренняя оптическая уретротомия вследствие развившейся стриктуры ВУА), оставшимся 2 пациентам — пролонгированная катетеризация с использованием α -адреноблокаторов. У этих больных индекс качества жизни QoL составил 3–4. Из 24 пациентов без признаков затрудненного мочеиспускания полное удержание мочи отмечали 20 (72,4 % всех пациентов), в том числе 90 % из них ($n =$

18) — на 1-е сутки после удаления катетера. Недержание мочи уже через 30 дней после операции отмечено у 4 (14,3 %) пациентов, во всех случаях требовалось использование не более 3 прокладок в день, с тенденцией к постепенному восстановлению мочеиспускания (см. табл. 4).

Всем пациентам с удаленным на 1-е сутки уретральным катетером и оставшимся после пролонгированной катетеризации назначали препараты группы ингибиторов ФДЭ-5. Это оказалось достаточным для улучшения эректильной функции (см. табл. 4). Всем 7 (25,0 %) пациентам с послеоперационной суммой баллов по шкале МИЭФ-5 >10 выполнялось нервосбережение, у этих больных предоперационная сумма баллов превышала 15. Тем не менее отмечавшаяся у 4 (14,3 %) больных предоперационная сумма баллов 21 и более после РПЭ не достигнута ни у одного пациента.

Все прооперированные пациенты имели уровень ПСА <0,2 нг/мл в течение 90 дней после хирургического вмешательства. За период наблюдения случаев биохимического рецидива не выявлено и адъювантная терапия не назначена ни одному пациенту.

Обсуждение

Наличие мочевого катетера после РПЭ может вызывать значительное беспокойство [10] и ограничивать возвращение пациента к нормальной активности [11]. В связи с этим уретральный катетер должен быть удален как можно раньше без компрометирования функции мочеиспускания. В 80 % случаев оценка ВУА методом ретроградной цистографии показывает отсутствие экстравазации контрастного вещества уже на 4-й день после операции, однако ранее (при выполнении открытого вмешательства) удаление катетера

Таблица 4. Функциональные послеоперационные показатели

Table 4. Functional postoperative characteristics

Характеристика Characteristic	n (%)	Характеристика Characteristic	n (%)
Количество используемых прокладок*: Number of used pads*: на 1-е сутки после удаления УК: at day 1 after UC removal: 0–1 2–3 >3 через 30 дней после удаления УК: at day 30 of UC removal: 0–1 2–3 >3 через 90 дней после удаления УК: at day 90 after UC removal: 0–1 2–3 >3	 18 (64,3) 6 (21,4) 0 20 (71,4) 4 (14,3) 0 22 (78,6) 2 (7,1) 0	Сумма баллов по шкале МИЭФ-5: IIEF-5 score: через 30 дней после удаления УК: at day 30 after UC removal: 0–10 11–15 16–20 21–25 через 90 дней после удаления УК: at day 90 after UC removal: 0–10 11–15 16–20 21–25	 21 (75,0) 4 (14,3) 3 (10,7) 0 17 (60,7) 6 (21,4) 5 (17,9) 0
Сумма баллов по шкале IPSS: IPSS score: на 1-е сутки после удаления УК: at day 1 after UC removal: 0–7 8–19 20–35 через 30 дней после удаления УК: at day 30 after UC removal: 0–7 8–19 20–35 через 90 дней после удаления УК: at day 90 after UC removal: 0–7 8–19 20–35	 14 (50,0) 10 (35,7) 4 (14,3) 16 (57,2) 11 (39,2) 1 (3,6) 18 (64,3) 9 (32,1) 1 (3,6)	Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с: Maximal urine flow rate, ml/s: на 1-е сутки после удаления УК*: at day 1 after UC removal*: <8 9–12 13–18 >18 через 30 дней после удаления УК**: at day 30 after UC removal**: <8 9–12 13–18 >18 через 90 дней после удаления УК**: at day 90 after UC removal**: <8 9–12 13–18 >18	 4 (14,3) 4 (14,3) 7 (25,0) 9 (32,1) 1 (3,6) 6 (21,4) 9 (32,1) 11 (39,3) 1 (3,6) 4 (14,3) 10 (35,7) (42,9)
Индекс качества жизни, QoL: QoL index: на 1-е сутки после удаления УК: at day 1 after UC removal: 0 1 2 3 4 5 через 30 дней после удаления УК: at day 30 after UC removal: 0 1 2 3 4 5 через 90 дней после удаления УК: at day 90 after UC removal: 0 1 2 3 4 5	 18 (64,3) 2 (3,6) 5 (71,4) 1 (3,6) 2 (7,1) 0 19 (64,3) 3 (10,7) 4 (14,3) 1 (3,6) 1 (3,6) 0 20 (71,4) 4 (14,3) 3 (10,7) 0 1 (3,6) 0	*Не включены 4 пациента вследствие выраженной обструктивной симптоматики. **Исключен 1 пациент вследствие развития стриктуры везикоуретрального анастомоза. *Four patients excluded due to significant obstructive symptoms. **One patient excluded due to stricture of the vesicourethral anastomosis. Примечание. УК – уретральный катетер; IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы; МИЭФ – международный индекс эректильной функции; QoL – опросник качества жизни. Note. UC – urethral catheter; IPSS – International Prostate Symptom Score; IIEF – International Index of Erectile Function; QoL – Quality of life.	

в эти сроки не рекомендовалось из-за высокой частоты острой задержки мочи [12]. Минимально инвазивная (лапароскопическая и роботическая) хирургия изменила взгляд на проблему – установленный для «открытого» подхода срок был эмпирически уменьшен вследствие более прецизионного формирования ВУА непрерывным швом под непосредственным визуальным контролем [13]. В то же время

согласно выводу, сделанному в Campbell-Walsh Urology, выполнение цистографии после РПЭ (в том числе и минимально инвазивной) и непосредственно удаление уретрального катетера на сегодняшний день основываются на предпочтениях хирурга. При этом более длительная катетеризация увеличивает период восстановления мочеиспускания [14].

Попытки оценки результатов раннего удаления уретрального катетера после РПЭ предпринимались еще до эры минимально инвазивных вмешательств, объясняя такой подход тем, что в первые несколько дней после операции состоятельность ВУА обеспечивается за счет механически (использование шовного материала с длительным сроком рассасывания) надежного сопоставления тканей шейки мочевого пузыря и уретры [15]. Тем не менее именно эндовидеохирургические технологии позволили максимально прецизионно выполнять реконструктивный этап (формирование ВУА) и удалять катетер в более ранние сроки.

Несмотря на то что в ряде исследований уретральный катетер удаляли при выполнении чрезбрюшинного доступа [16], развитие несостоятельности ВУА при этом доступе чревато серьезными осложнениями со стороны органов брюшной полости, поэтому в наше исследование были включены пациенты, только подходящие для внебрюшинной операции. Один из критериев ее выполнения — отсутствие показаний для проведения тазовой лимфаденэктомии, которая, по сегодняшним стандартам, выполняется в случае, если риск поражения тазовых лимфатических узлов превышает 5 % [17]. В нашей серии наблюдений этот порог не был превышен. Отказ от проведения лимфаденэктомии (которую возможно полноценно выполнить в расширенном варианте только при трансабдоминальном доступе) не компрометировал объем операции. При этом не возникало риска развития осложнений, связанных непосредственно с лимфаденэктомией (лимфрея, лимфоцеле), и необходимость послеоперационного дренирования таза ограничивалась только риском развития проблемы с ВУА. Кроме этого, по нашим данным, это первое исследование с ранним удалением уретрального катетера после выполнения внебрюшинной простатэктомии минимально инвазивным способом без использования роботических технологий.

Отсутствие необходимости установки страхового дренажа к области операции (малый таз) мы объясняли отсутствием различий в частоте осложнений в исследовании A. Cheman и соавт., в котором 189 пациентов после РПЭ были разделены поровну на 2 группы: с установкой дренажа к зоне ВУА и без дренирования. В то же время отказ от дренирования таза показал более высокое качество жизни в послеоперационном периоде [18]. В нашем исследовании явления, связанные с «бездренажным» послеоперационным

ведением пациента, отмечены в 2 (7,2 %) случаях (по 1 — с развитием гематомы таза и мочевого затека после удаления уретрального катетера; в 1 случае выполнено чрезкожное пункционное дренирование таза, во 2-м — пролонгированная катетеризация).

Нежелательные явления представлены в табл. 2. Потенциально связанные с ранним удалением уретрального катетера (во всех случаях II степени) отмечены у 5 (17,9 %) пациентов: у 1 — мочевой затек, у 4 — обструкция мочеиспускания. Частота осложнений соответствовала результатам ранее опубликованных исследований [16, 19] и не повлияла на дальнейшие функциональные результаты (нормализацию мочеиспускания после удаления уретрального катетера во всех случаях).

Существующие работы показывают возможность выполнения нервосбережения при двустороннем поражении и даже при экстрапростатическом распространении [20]. Для предотвращения компрометации онкологических результатов, в случае подозрения на парапростатический процесс, мы воздерживались от попытки сохранения сосудисто-нервных пучков и оценивали состояние эректильной функции у 16 из 21 пациента с изначально сохраненной в той или иной степени эрекцией. Несмотря на то что наши результаты оказались ниже данных литературы [21] — через 30 дней после операции сумма баллов по шкале МИЭФ-5 >10 отмечена только у 7 пациентов (25,0 % общего числа прооперированных больных и 33,3 % числа пациентов, которым выполнялась попытка нервосбережения), дальнейшее наблюдение показало тенденцию к увеличению числа этих больных (см. табл. 4). Кроме этого, современные данные показывают возможность длительного восстановления эректильной функции [22]. Соответственно, наши результаты могут быть связаны с недостаточным периодом наблюдения. Еще один вопрос, активно обсуждающийся в литературе, — влияние нервосбережения и сохранения ретциевого пространства на удержание мочи после РПЭ [23, 24]. По современным стандартам необходимо выполнять нервосбережение всегда, когда это возможно [25]. В нашем понимании о нервосберегающей РПЭ (при подходящих онкологических критериях) речь должна идти не только о пациентах с сохраненной эректильной функцией до операции, но и об остальных больных, вследствие возможного влияния на функцию структур в зоне ВУА за счет сохранения ретциевого пространства при выполнении операции по этой технике. Даже с учетом 4 пациентов с обструктивной симптоматикой, потребовавшей дополнительных вмешательств, в 1-е сутки после удаления уретрального катетера 18 (64,3 %) больных полностью удерживали мочу, и к 90-му дню после РПЭ их число увеличилось до 22 (78,6 %). Если принимать во внимание, что из 16 больных с выполнением нервосбережения (10 — двустороннее и 6 — одностороннее)

полное удержание мочи отмечено у 14 (87,5 %) и 16 (100 %) соответственно на 1-й и 90-й день после РПЭ, можно сделать вывод о том, что нервосбережение и тщательное формирование ВУА — необходимые требования для раннего удаления уретрального катетера без компрометации функциональных результатов. Всем пациентам с послеоперационной суммой баллов по шкале МИЭФ-5 >10 (7 пациентам через 30 дней после РПЭ и 11 — через 90 дней) выполнялось нервосбережение, которое оказалось неэффективно в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5 (сумма баллов по шкале МИЭФ-5 <11) в 5 (31,5 %) случаях. Ни в одном случае выполнения нервосберегающей РПЭ и сохранения ретцеевого пространства осложнений, в том числе связанных с ранним удалением уретрального катетера, не отмечено. Еще одним этапом операции, играющим роль в прецизионном формировании герметичного ВУА и, возможно, в удержании мочи, является сохранение шейки мочевого пузыря [26], которое выполнялось во всех случаях в нашей серии наблюдений.

В целом функция мочеиспускания, отмеченная после удаления уретрального катетера (определялась по количеству используемых прокладок, опроснику IPSS, данным урофлоуметрии), оставалась относительно неизменной в течение всего периода наблюдения (см. табл. 4). Эти данные подтверждают результаты проспективных исследований с ранним удалением уретрального катетера ECaRemA и RiprecA [16, 19].

Еще одной особенностью нашей работы может считаться то, что в качестве критериев группы риска мы использовали данные NCCN, которые несколько отличаются от других прогностических групп, в частности от Европейской ассоциации урологов (EAU), тем, что относят к группе низкого риска пациентов со стадией T2b [25, 27].

В нашем исследовании обращает на себя внимание клиническая недооценка прогностической группы, которая отмечена более чем у трети больных (35,7 %), что могло повлиять на объем вмешательства (неверно определить показания к нервосбережению и/или отказаться от выполнения тазовой лимфаденэктомии) и привести к более высокой частоте положительного хирургического края. В то же время наши данные не отличаются от таковых в источниках литературы, в которых упоминается о частоте клинического гипостадирования в среднем в 20–30 % локализованных форм [28]. При этом частота положительного хирургического края в нашей серии составила 7,1 %, что также соответствует ранее опубликованным данным [29], а достижение адекватного радикальному лечению уровня ПСА ($<0,2$ нг/мл) отмечено во всех случаях, в том числе и у обоих пациентов с R+.

Вопрос о назначении адъювантной лучевой терапии на сегодняшний день остается спорным. По данным исследования SWOG, ее проведение

целесообразно при сочетании R+ и неблагоприятной морфологии (сумма баллов по шкале Глисона >8 , pT3 и более) [30]. Ни у одного пациента в нашей серии наблюдений проведение адъювантного лечения не рассматривалось, поскольку по результатам патоморфологического исследования не было больных, имевших одновременно положительный хирургический край и низкодифференцированный/местно-распространенный процесс. За время наблюдения назначения спасительной лучевой и/или гормональной терапии не потребовалось.

Наше исследование является первым, оценившим результаты экстраперитонеоскопической РПЭ в лечении локализованного РПЖ низкого и промежуточно-низкого риска с удалением уретрального катетера на 1-е сутки. Его недостатки — ретроспективный характер, относительно небольшая группа пациентов, отсутствие информации об оценке функциональных и онкологических результатов в отдаленном периоде, а также отсутствие группы сравнения — пациентов, которым была выполнена аналогичная операция со стандартными сроками удаления уретрального катетера. Тем не менее сравнение результатов лечения наших пациентов с ретроспективной когортой аналогичных по предоперационным показателям ранее прооперированных больных продемонстрировало предварительные удовлетворительные результаты, подтверждение которых требуется в дальнейших исследованиях.

Таким образом, послеоперационная оценка показала оптимальные онкологические результаты, параметры мочеиспускания и у отдельных пациентов сохранение эректильной функции после выполнения РПЭ с послеоперационным ведением по предложенной методике. Техника внебрюшинной РПЭ с нервосбережением, сохранением ретцеевого пространства, сохранением шейки мочевого пузыря и тщательным прецизионным формированием ВУА показала возможность безопасного удаления уретрального катетера на 1-е сутки после РПЭ.

Заключение

Результаты нашего исследования показали безопасность и эффективность удаления уретрального катетера на 1-е сутки после выполнения внебрюшинной РПЭ у хорошо информированных пациентов группы низкого и промежуточно-низкого риска, без компрометирования онкологических и функциональных результатов. Обязательным требованием при принятии решения об удалении уретрального катетера в ранние сроки является сохранение всех структур с возможным влиянием на качество мочеиспускания после РПЭ: нервосбережение с сохранением ретцеевого пространства, сохранение шейки мочевого пузыря и тщательное прецизионное формирование ВУА (с интраоперационной проверкой герметичности анастомоза).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-Up. *N Engl J Med* 2018;379(24): 2319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801.
2. Atug F., Thomas R. Transperitoneal versus extraperitoneal robotic-assisted radical prostatectomy: which one? *Minerva Urol Nefrol* 2007;59(2):143–7.
3. Webb D.R., Sethi K., Gee K. An analysis of the causes of bladder neck contracture after open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2009;103(7):957–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08278.x.
4. Krane L.S., Bhandari M., Peabody J.O., Menon M. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2009;56(2):325–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.018.
5. Lepor H., Nieder A.M., Fraiman M.C. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology* 2001;58(3):425–9. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01218-3.
6. Prasad S.M., Smith N.D., Catalona W.J. et al. Suprapubic Tube After Radical Prostatectomy. *J Urol* 2013;189(6):2028–30. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.031.
7. Schaeffer E.M., Partin A.W., Lepor H. Campbell-Walsh Urology 10th Edn., 2012. Section XVI: Prostate; Chapter 102 – Radical Retropubic and Perineal Prostatectomy; Postoperative management. Philadelphia: Saunders. Pp. 2801–2829.
8. Stolzenburg J.U., Andrikopoulos O., Kallidonis P. et al. Evolution of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and outcome. *Asian J Androl* 2012;14(2):278–84. DOI: 10.1038/aja.2011.53.
9. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol* 2007;52(2):376–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.109.
10. Lepor H., Nieder A.M., Fraiman M.C. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology* 2001;58(3):425–9. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01218-3.
11. Sultan R., Slova D., Thiel B., Lepor H. Time to return to work and physical activity following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1420–3. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.011.
12. Patel R., Lepor H. Removal of urinary catheter on postoperative day 3 or 4 after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61(1):156–60. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02105-2.
13. Su L.M., Gilbert S.M., Smith J.A.Jr. Campbell-Walsh Urology 10th Edn., 2012. Section XVI: Prostate; Chapter 103 – Laparoscopic and Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy; Postoperative management. Philadelphia: Saunders. P. 2842.
14. Patil K., Kirby R., Hicks J., Stolzenburg J.U. Laparoscopy or robotics: where does the future lie? *BJU Int* 2009;104(11):1551–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08782.x.
15. Lepor H., Nieder A.M., Fraiman M.C. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology* 2001;58(3):425–9. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01218-3.
16. Gratzke C., Dovey Z., Novara G. et al. Early catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy: surgical technique and outcomes for the aalst technique (ECaRema Study). *Eur Urol* 2016;69:917–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.052.
17. Gandaglia G., Fossati N., Zaffuto E. et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72(4): 632–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.049.
18. Cheman A., Yuh B., Zhumkhwala A. et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2018;121(3):357–64. DOI: 10.1111/bju.14010.
19. Lista G., Lughezzani G., Buffi N.M. et al. Early catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy: results from a prospective single-institutional randomized trial (ripreca study). *Eur Urol Focus* 2018;2405–4569(18):30314–6. DOI: 10.1016/j.euf.2018.10.013.
20. Kamat A.M., Jacobsohn K.M., Troncoso P. et al. Validation of criteria used to predict extraprostatic cancer extension: a tool for use in selecting patients for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1):1262–5.
21. Good D.W., Stewart G.D., Stolzenburg J.U., McNeill S.A. Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol* 2014;32(5): 1225–33. DOI: 10.1007/s00345-013-1198-9.
22. Lee J.K., Assel M., Thong A.E. et al. Unexpected long-term improvements in urinary and erectile function in a large cohort of men with self-reported outcomes following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;68(5):899–905. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.074.
23. Hamilton Z.A., Kane C.J. Nerve-sparing Technique During Radical Prostatectomy and its Effect on Urinary Continence. *Eur Urol* 2016;69(4):590–1. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.023.
24. Asimakopoulos A.D., Topazio L., De Angelis M. et al. Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized comparison on immediate continence rates. *Surg Endosc* 2018. DOI: 10.1007/s00464-018-6499-z.
25. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
26. Hashimoto T., Yoshioka K., Gondo T. et al. The impact of lateral bladder neck preservation on urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2018;32(1):40–5. DOI: 10.1089/end.2017.0459.
27. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(1):19–30.
28. El Hajj A., Ploussard G., de la Taille A. et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU Int* 2013;111(1):53–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11276.x.
29. Tobias-Machado M., Lasmar M.T., Medina J.J. et al. Preliminary experience with extraperitoneal endoscopic radical prostatectomy through duplication of the open technique. *Int Braz J Urol* 2005;31:228–35.
30. Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956–62. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.032.

Вклад авторов

A.K. Носов, С.Б. Петров: разработка дизайна исследования;

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

М.В. Беркут: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.K. Nosov, S.B. Petrov: developing the research design;

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

M.V. Berkut: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.А. Рева/S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 27.02.2019. **Принята к публикации:** 27.03.2019.

Article received: 27.02.2019. **Accepted for publication:** 27.03.2019.

Рецензия на статью «Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии»

Review of the article “Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy”

Максимальное снижение инвазивности хирургического лечения, широкое внедрение принципов fast-track хирургии, нацеленность на функциональные результаты оперативного лечения — актуальное и важное направление развития как онкохирургии в целом, так и хирургии рака предстательной железы в частности. В данном контексте представленная авторами работа является своевременной и отражает новаторский и смелый взгляд на проблему дренирования мочевого пузыря после радикальной простатэктомии.

В качестве недостатков исследования сами авторы отметили его ретроспективный характер, относительно небольшую группу пациентов, отсутствие информации об оценке функциональных и онкологических результатов в отдаленном периоде, а также

отсутствие группы сравнения — пациентов, которым была выполнена аналогичная операция со стандартными сроками удаления уретрального катетера. Последний аспект является наиболее значимым. Авторы отмечают, что сравнение результатов лечения пациентов с ретроспективной когортой аналогичных по предоперационным показателям ранее оперированных больных показало предварительные удовлетворительные результаты, подтверждение которых требуется в дальнейших исследованиях, однако цифры для сравнения не приводятся. Без группы сравнения даже относительно небольшой процент осложнений не является показательным, и представленные данные не позволяют сделать вывод о безопасности и возможных положительных эффектах раннего удаления катетера.

*Е.И. Велиев, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России; ГБУЗ г. Москвы «Городская
клиническая больница им. С.П. Боткина Департа-
мента здравоохранения г. Москвы»)*

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-65

Ответ на рецензию к статье «Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии»

Reply to review of the article “Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy”

Глубокоуважаемые коллеги, мы совершенно согласны с тем, что отсутствие сравнительной когорты — наиболее существенный недостаток исследования, однако сравнение с группой пациентов с более поздним удалением катетера не проведено по причинам существенной неоднородности групп, разной техники (в последнем случае больные оперировались в основном чрезбрюшинно) и различающихся онкологических показателей (более высокая стадия, низкая дифференцировка и т. п.).

Действительно, патоморфологические и ранние онкологические результаты лечения не являлись основными, и приведены они в статье для отобра-

жения того, что некоторые технические моменты (например, сохранение шейки мочевого пузыря, нервосбережение и проч.) могут оказать влияние на функциональные (в том числе функцию везико-уретрального анастомоза после удаления уретрального катетера) и онкологические результаты (распространенность, состояние хирургического края и т. п.).

Касательно послеоперационных осложнений, потенциально связанные с ранним удалением уретрального катетера отмечены у 5 (17,9 %) пациентов, что соответствует результатам исследований ECaRemA (11,0 %) и Ripreca (13,9 %).

А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.Б. Петров

Простатический специфический антиген – предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко

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

Контакты: Петр Владиславович Булычкин pert_mma@mail.ru

Цель исследования — определить целесообразность начала проведения спасительной лучевой терапии у больных раком предстательной железы с рецидивами после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В представленном исследовании 92 больным раком предстательной железы была проведена спасительная лучевая терапия или гормонолучевая терапия в связи с маркерными или локорегионарными рецидивами после радикальной простатэктомии.

Результаты. С медианой наблюдения за пациентами после лечения 40 мес показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости без признаков болезни составили 96, 91 и 86 % соответственно. Результаты проведенного исследования указывают на 2 главных отрицательных фактора прогноза эффективности лучевой и комбинированной гормонолучевой терапии у больных с маркерными или клиническими локорегионарными рецидивами — период удвоения простатического специфического антигена <6 мес ($p = 0,035$) после радикальной простатэктомии и более высокий уровень маркера простатического специфического антигена, особенно >0,5 нг/мл на момент начала лучевой или гормонолучевой терапии ($p = 0,037$).

Заключение. С учетом отсутствия различий в результатах лечения между группами больных с клиническими и биохимическими рецидивами не целесообразно откладывать проведение спасительной лучевой терапии и рекомендовать пациентам повторные исследования. Повторные исследования этих больных, как правило, проводят уже через много месяцев при более высоком уровне маркера, который ассоциирован с высокой активностью опухоли, распространенным процессом и с худшим прогнозом заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, радикальная простатэктомия, спасительная лучевая терапия, простатический специфический антиген, период удвоения простатического специфического антигена

Для цитирования: Булычкин П.В., Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Назаренко А.В. Простатический специфический антиген — предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2019;15(2):66–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-66-72

Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko

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

The study objective is to determine advisability of radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Materials and methods. In our research 92 patients were treated by salvage radiation therapy after radical prostatectomy. The median of follow up is 48 months.

Results. The rates of 1, 2 and 3 years disease-free survival were 96, 91 and 86 %. We received that prostate specific antigen doubling time <6 months and prostate specific antigen >0.5 ng/ml before salvage radiation therapy statistical significance associated with biochemical failure. The results of our study indicate two main negative factors in the prognosis of the efficacy of radiotherapy and combined hormone therapy in patients with biochemical or clinical locoregional recurrence — the period of prostate specific antigen doubling time less than 6 months ($p = 0.035$) after radical prostatectomy and a higher prostate specific antigen level, especially more than 0.5 ng/ml before salvage radiotherapy ($p = 0.037$).

Conclusion. Taking into account the absence of differences in the results of treatment between groups of patients with clinical and biochemical recurrences, it is not advisable to postpone the implementation of salvage radiotherapy and recommend patients to repeat the study. Repeated studies of these patients, as a rule, are conducted after many months at a higher level of the prostate specific antigen, which is associated with a higher tumor activity and a worse prognosis of the disease.

Key words: prostate cancer, recurrence of prostate cancer, radical prostatectomy, salvage radiotherapy, prostate specific antigen, prostate specific antigen doubling time

For citation: Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Matveev V.B., Nazarenko A.V. Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019; 15(2):66–72.

Введение

Под маркерным рецидивом у больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) понимают прогрессивное увеличение уровня маркера — простатического специфического антигена (ПСА) — в сыворотке крови $>0,2$ нг/мл, зафиксированное в 2 последовательных измерениях с интервалом не менее 2 нед [1, 2]. ПСА — основной органоспецифический маркер онкологического контроля за течением заболевания у больных РПЖ после РПЭ. Прогрессивное повышение уровня ПСА после хирургического лечения свидетельствует о том, что в организме присутствуют и развиваются клетки РПЖ, причем их число и активность прогрессивно увеличиваются. Основная задача радиационного онколога и онкоуролога — дифференцировать данное состояние на прогрессирование локорегионарное, системное или сочетающее локорегионарное и системное.

Безусловно, если при прогрессивном приросте уровня ПСА клинические данные и результаты обследования не указывают на наличие отдаленных метастазов, а данные мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с контрастным усилением, ультразвукового исследования (УЗИ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) выявляют наличие субстрата в ложе удаленной предстательной железы или зоне регионарного лимфогенного метастазирования, то речь идет о клиническом локорегионарном рецидиве, требующем не откладывать проведение лучевой терапии. Клиническая ситуация осложняется, если при прогрессивном увеличении уровня маркера ПСА опухолевый субстрат не получается обнаружить. Как поступить в этих случаях специалистам различного профиля (онкоурологам, радиационным онкологам и онкологам) и какое из решений будет правильным, особенно при низких значениях ПСА, не достигающих $0,5$ нг/мл и даже 1 нг/мл? Очень часто в этих ситуациях онкоурологи, пытаясь выявить локализацию рецидива РПЖ, отправляют эту группу больных на повторные обследования через 5–6 мес и более. Врачи другой специальности — радиационные онкологи — отказывают в проведении лучевой терапии, не оценивая скорость удвоения величины маркера, степень локорегионарного распространения процесса до выполнения РПЭ, радикальность самой РПЭ, степень злокачественности опухоли и другие факторы опухолевого процесса. Все

это приводит к увеличению уровня маркера, отражающего развитие опухолевого процесса, и ухудшению прогнозируемого результата спасительной лучевой терапии (СЛТ), одним из основных факторов прогноза которой является уровень ПСА.

Цель исследования — определить, опираясь на уровень и динамику роста уровня ПСА как прогностического фактора, целесообразность начала СЛТ после получения данных обследования у больных РПЖ с рецидивами после РПЭ.

Материалы и методы

В работе использовали клинический материал НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Прогрессивный рост (в 2 последовательных измерениях) и повышение уровня ПСА $>0,2$ нг/мл после РПЭ классифицировали как маркерный рецидив РПЖ. Установление маркерного (биохимического) или клинического локорегионарного рецидива (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) при отсутствии отдаленных метастазов являлось поводом включения пациентов в исследование.

Была проведена СЛТ в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами при классическом фракционировании и гипофракционировании дозы радиации у больных с маркерными или с клиническими локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с учетом принципа зональности — с включением в облучаемый объем субстрата рецидивной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) 72 Гр, ложа удаленной предстательной железы в СОД 66 Гр и зоны лимфогенного метастазирования в СОД 44 Гр. Если данные клинического или инструментального исследования не выявили наличие локорегионарного и отдаленного процесса, лучевое воздействие ограничивалось регионарными лимфатическими узлами (СОД 44 Гр) и ложем удаленных предстательной железы и семенных пузырьков (СОД 66 Гр). СОД в 66 Гр на ложе удаленной предстательной железы считали достаточной из предположения о том, что опухоли очень маленького размера выявить современными передовыми методами диагностики (мпМРТ, ПЭТ-КТ, УЗИ) не представляется возможным.

Спасительную лучевую терапию в комбинации с гормональной терапией проводили 48 (52 %) больным. У 38 (79 %) больных при гормональной терапии

применяли только аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) (золадекс 3,6 мг 1 раз в каждые 28 дней), у 10 (21 %) — максимальную андрогенную блокаду (сочетание ЛГРГ и антиандрогенов). СЛТ в монорежиме получили 44 (48 %) больных. Тактика назначения гормональной терапии вырабатывалась совместно лучевыми терапевтами и онкоурологами с учетом особенностей клинического течения заболевания и патоморфологических характеристик опухоли у каждого больного в отдельности. Как правило, комбинированное гормонолучевое лечение проводили при наличии следующих отрицательных прогностических факторов: уровень ПСА >1 нг/мл к моменту начала СЛТ ($p = 0,006$), наличие рецидивной опухоли размером >5 мм, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 . Некоторым больным гормональная терапия ранее уже была назначена по месту жительства при прогрессивном росте маркера. Неоадъювантную гормональную терапию перед началом СЛТ проводили 35 (73 %) больных, у 13 (27 %) ее начинали одновременно со СЛТ. Медиана использования гормональной терапии составила 9 мес (1—30 мес).

Статистический анализ осуществляли с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты

С марта 2009 г. по январь 2015 г. 92 больным с маркерными (биохимическими) или локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ, не имеющим отдаленных метастазов, была проведена СЛТ или комбинированная гормонолучевая терапия. У большинства больных (61 (66 %)) по данным морфологического исследования удаленной предстательной железы после РПЭ степень дифференцировки опухоли составляла ≥ 7 баллов по шкале Глисона. Прорастание опухолью капсулы предстательной железы (pT3a) выявлено у 37 (40 %) больных, инвазия опухолью семенных пузырьков (pT3b) — у 23 (25 %). У 7 (8 %) пациентов зафиксировано поражение регионарных лимфатических узлов. Наличие опухолевых клеток в краях резекции (R1) после РПЭ отмечено у 8 (13 %) из 92 больных. Определение дополнительных морфологических характеристик опухоли после хирургического лечения, таких как перинеуральная (Pn1), лимфатическая (L1) и сосудистая (V1) инвазии, проведено морфологами не у всех пациентов. По этой причине оценить эти факторы удалось только у 67 (73 %) больных. Таким образом, наличие признаков перинеуральной, лимфатической и сосудистой инвазий отмечено у 40 (60 %), 20 (30 %) и 23 (34 %) пациентов соответственно. Стадия pT2N0M0 установлена у 29 (32 %) больных.

Медиана наблюдения за больными после лучевого или гормонолучевого лечения составила 40 мес (12—78 мес). Все 92 больных в течение срока наблюдения живы и находятся без признаков локорегионарного

Таблица 1. Показатели 3-летней выживаемости пациентов без признаков болезни

Table 1. Three-year survival for patients without signs of the disease

Длительность наблюдения, лет Follow-up period, years	Пациенты без признаков болезни, n (%) Disease-free patients, n (%)	Всего больных, n Total number of patients, n
≥ 1	88 (96)	92
≥ 2	72 (91)	79
≥ 3	49 (86)	57

прогрессирования заболевания. Таким образом, показатели общей выживаемости и локального контроля составили 100 %.

Отдаленные метастазы за время наблюдения выявлены у 8 (14 %) больных, из них у 6 (11 %) — в кости, у 2 (3 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (парааортальные лимфатические узлы).

Показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни среди всей группы больных после лучевого или комбинированного гормонолучевого метода лечения составили 86 % (табл. 1).

Анализ влияния скорости удвоения уровня ПСА после хирургического лечения на эффективность СЛТ или гормонолучевой терапии. Мы проанализировали влияние величины и динамики скорости увеличения — удвоения ПСА на эффективность СЛТ в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами.

Почти у половины больных (41 (45 %)) период удвоения уровня ПСА был <6 мес, причем у 26 (28 %) больных он составил менее 3 мес (табл. 2).

Представленные на рис. 1 данные показывают, что при скорости удвоения уровня ПСА <6 мес

Таблица 2. Скорость удвоения значения простатического специфического антигена после радикальной простатэктомии

Table 2. Prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy

Скорость удвоения простатического специфического антигена, мес Prostate-specific antigen doubling time, months	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	Всего больных, n (%) Total number of patients, n (%)
<3	26 (28)	92 (100)
3—6	15 (17)	
6—12	25 (27)	
>12	26 (28)	

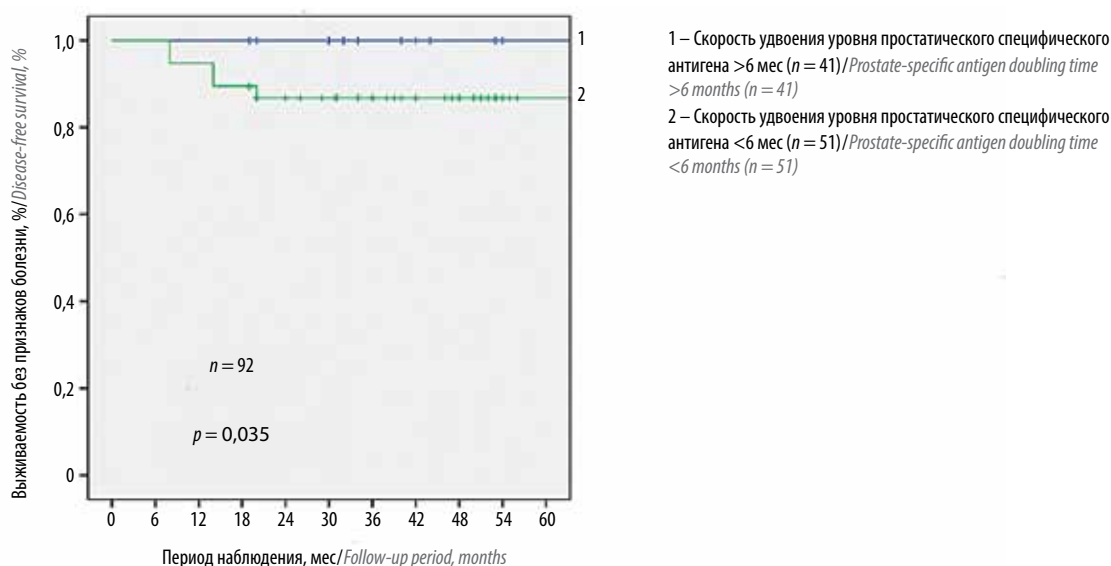


Рис. 1. Выживаемость без признаков болезни в зависимости от скорости удвоения уровня простатического специфического антигена
Fig. 1. Disease-free survival depending on prostate-specific antigen doubling time

показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни достоверно ниже (73 %), чем при скорости удвоения >6 мес (100 %) ($p = 0,035$).

Анализ влияния уровня ПСА на эффективность СЛТ или гормонолучевой терапии. Анализ частоты прогрессирования заболевания после СЛТ или гормонолучевой терапии в зависимости от уровня ПСА на момент начала терапии представлен в табл. 3.

Видно, что наибольшая частота развития рецидивов заболевания зарегистрирована при уровне ПСА 0,51–1,0 и $\geq 1,01$ нг/мл – у 4 (21 %) и 3 (16 %) больных соответственно, наименьшая частота отмечена при низких показателях маркера 0,2–0,5 нг/мл – только у 1 (5 %) больного. Мы условно разделили всех больных на 2 группы: 1-я группа – пациенты

с уровнем ПСА $\leq 0,5$ нг/мл, 2-я группа – с уровнем ПСА $\geq 0,51$ нг/мл на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения. Анализ со статистической достоверностью установил, что показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни выше у больных 1-й группы ($p = 0,037$).

У 61 (66 %) больного идентифицирована рецидивная опухоль как в ложе удаленной предстательной железы, так и в регионарных лимфатических узлах (рис. 2).

Тщательная оценка факторов прогноза – морфологических характеристик опухоли (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, наличие сосудистой, лимфатической и периневральной инвазий в опухоли) – и клинического течения заболевания (степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса до РПЭ, скорость удвоения уровня ПСА после РПЭ, проведение лучевого или комбинированного лечения) не выявила достоверных различий в показателях выживаемости без признаков болезни между группами пациентов с клиническими и маркерными рецидивами.

Мы отдельно проанализировали результаты лечения в зависимости от уровня маркера у 23 больных

Таблица 3. Показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни в зависимости от уровня простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения

Table 3. Three-year disease-free survival depending on prostate-specific antigen level at the start of radiation or hormone and radiation treatment

Уровень простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level at the start of radiation or hormone and radiation treatment, ng/ml	Пациенты без признаков болезни, % Disease-free patients, %
0,2–0,5	95
0,51–1,0	79
1,01–9,0	84

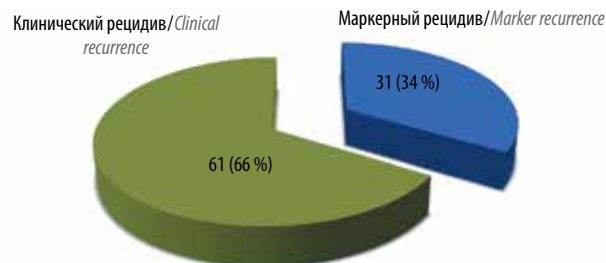


Рис. 2. Распределение больных по вариантам рецидива
Fig. 2. Patient distribution by recurrence type

Таблица 4. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с маркерными и клиническими рецидивами**Table 4.** Disease-free survival among patients with marker and clinical recurrence

Длительность наблюдения, лет Follow-up period, years	Пациенты с маркерными рецидивами без признаков болезни, % Disease-free patients with marker recurrence, %	Пациенты с клиническими рецидивами без признаков болезни, % Disease-free patients with clinical recurrence, %
1	100	95
2	96	88
3	92	82

с биохимическим (маркерным) рецидивом, находящихся под наблюдением более 3 лет, из которых у 13 пациентов неоднократные попытки с помощью УЗИ, мпМРТ и ПЭТ-КТ выявить рецидивную опухоль в локорегионарной зоне не удалось, как и установить наличие отдаленных метастазов. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с маркерными рецидивами представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что прогрессирование в течение 3 лет после СЛТ или гормонотерапии среди больных с биохимическим рецидивом выявлено только у 2 (8 %). У 1 (4 %) больного прогрессирование заболевания было в виде диссеминации опухолевого процесса в кости через 13 мес после окончания СЛТ и у 1 (4 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (выше границ объема облучения) через 25 мес.

Остальные больные ($n = 21$) наблюдаются более 3 лет без признаков маркерного и клинического рецидива. Кроме этого, с уровнем ПСА $\leq 0,5$ нг/мл все 10 пациентов, прослеженных более 3 лет, наблюдаются без признаков болезни. В то же время у 2 (17 %) из 13 больных с биохимическим рецидивом и уровнем маркера $>0,5$ нг/мл выявлены отдаленные метастазы. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с клиническими локорегионарными рецидивами представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что показатели прогрессирования в течение 3 лет после СЛТ среди пациентов с локорегионарными рецидивами несколько выше, чем с маркерными, — у 6 (18 %) больных, но различия не достоверны ($p > 0,05$). У 5 (15 %) больных прогрессирование заболевания было в виде диссеминации опухолевого процесса в кости через 1, 7 и 13 мес после окончания СЛТ и у 1 (3 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (выше границ объема облучения) через 19 мес.

Среди прослеженных более 3 лет больных с клиническими рецидивами и уровнем маркера $\leq 0,5$ нг/мл у 1 (11 %) из 9 пациентов выявлены отдаленные метастазы. При уровне ПСА $>0,5$ нг/мл у 5 (19 %) из 26 больных с клиническими локорегионарными рецидивами установлено отдаленное прогрессирование заболевания.

Обсуждение

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе активно изучается эффективность СЛТ и гормонотерапии больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Особое внимание привлекают различные факторы прогноза, одними из которых являются величина ПСА, а именно его абсолютное значение на момент выявления и начала СЛТ, и динамика изменения величины маркера как до начала специфического лечения, особенно период удвоения, так и во время и после окончания СЛТ и гормонотерапии.

Так, A.J. Stephenson и соавт. еще в 2007 г. провели анализ факторов прогноза, влияющих на эффективность СЛТ. В их ретроспективное многоцентровое исследование были включены 1603 больных с локальными рецидивами РПЖ после РПЭ. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ПСА на момент начала СЛТ. В 1-й группе значение ПСА не превышало 0,5 нг/мл, во 2-й — колебалось от 0,51 до 1,0 нг/мл, в 3-й — от 1,01 до 1,5 нг/мл, в 4-й — составляло $\geq 1,51$ нг/мл. Показатели 6-летнего биохимического контроля заболевания достоверно уменьшались по мере возрастания уровня ПСА. Так, в 1-й группе показатели 6-летнего биохимического контроля составили 48 %, во 2-й — 40 %, в 3-й — 28 %, в 4-й — 18 % ($p < 0,001$). Авторы также установили, что период удвоения уровня ПСА менее 10 мес ($p < 0,001$) и сумма баллов по шкале Глисона 8–10 ($p < 0,001$) ассоциированы с лучшими показателями 6-летнего биохимического контроля болезни [3].

A. Siegmann и соавт. в 2012 г. проанализировали связь уровня ПСА на момент начала СЛТ с результатами терапии у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Авторы показали, что при величине ПСА на момент начала СЛТ не более 0,28 нг/мл показатели 2-летнего биохимического контроля составили 78 %, при уровне ПСА более 0,28 нг/мл — только 61 % ($p = 0,01$) [4].

M. Shelan и соавт. в 2013 г. провели анализ эффективности лечения 76 больных, которые получили СЛТ по поводу рецидива заболевания после РПЭ. Авторы заключили, что при величине ПСА на момент начала СЛТ менее 0,5 нг/мл показатели 4-летнего биохимического контроля составили 70 %, при значении ПСА более 0,5 нг/мл — 51 % ($p < 0,043$) [5].

О. Kwon и соавт. провели СЛТ 214 больным с рецидивами РПЖ после РПЭ. Медиана наблюдения

составила 63,4 мес. Показатели 5-летнего наблюдения без признаков болезни составили 58,2 %. Многофакторный анализ выявил, что эффективность СЛТ выше при значении уровня ПСА перед началом СЛТ не более 0,5 нг/мл ($p = 0,001$) и периоде удвоения показателя ПСА более 4,5 мес ($p = 0,013$) [6].

М. Miyake и соавт. проанализировали эффективность СЛТ у 61 больного при медиане наблюдения 72 мес. Показатели 2- и 5-летней выживаемости без признаков болезни составили 55 и 38 % соответственно. Авторы установили следующие факторы прогноза, ассоциированные с достоверно лучшими показателями эффективности СЛТ: сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 ($p = 0,047$), уровень ПСА на момент начала СЛТ $\leq 0,37$ нг/мл ($p = 0,0083$), период удвоения уровня ПСА > 6 мес ($p = 0,016$) [7].

Помимо вышеописанных исследований, которые доказывают важное прогностическое значение величины ПСА на момент начала СЛТ, представлено достаточное количество других научных работ в мировой литературе по изучению этого вопроса [8–12]. Главный посыл данных публикаций заключается в том, что СЛТ следует начинать при наиболее низких значениях уровня ПСА (менее 0,5–1,0 нг/мл).

Результаты нашего исследования также выявили, что период удвоения уровня ПСА < 6 мес и величина ПСА $> 0,5$ нг/мл – достоверные отрицательные факторы прогноза эффективности СЛТ и гормонолучевого лечения.

Заключение

Таким образом, результаты нашего и практически всех имеющихся в литературе исследований указывают, что период удвоения уровня ПСА < 6 мес ($p = 0,035$) после РПЭ и более высокий уровень ПСА, особенно $> 0,5$ нг/мл, на момент начала лучевой или гормонолучевой терапии ($p = 0,037$) – главные достоверные отрицательные факторы прогноза эффективности СЛТ и комбинированной гормонолучевой терапии у больных с маркерными или клиническими локорегионарными рецидивами после РПЭ.

Наличие у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ отрицательных факторов прогноза предпола-

гает задуматься о целесообразности увеличения объема СЛТ, включении зоны регионарного лимфогенного метастазирования и проведении комбинированного гормонолучевого лечения. На один из 2 этих факторов прогноза – скорость удвоения уровня маркера – мы повлиять не можем. В то же время уровень ПСА до начала СЛТ или комбинированного гормонолучевого лечения можно повторными многомесячными диагностическими исследованиями и перерывами искусственно не повышать у больных с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ, когда после первого мультимодального обследования не установлены как локорегионарные, так и отдаленные метастазы.

С учетом полученных данных о том, что выявление локорегионарных рецидивов не улучшает результаты СЛТ по сравнению с показателями СЛТ у больных с маркерными рецидивами, особенно у пациентов с периодом удвоения уровня ПСА > 6 мес и уровнем ПСА более 1 нг/мл, когда рецидивы в большинстве случаев носят локорегионарный характер, нам представляется, что не стоит откладывать начало лечения и рекомендовать пациентам повторные исследования, которые, как правило, проводятся через много месяцев и сопряжены с высоким уровнем маркера, ассоциированным с более распространенным процессом и достоверно худшим прогнозом заболевания. Это касается и больных РПЖ после РПЭ, у которых не удалось диагностировать локорегионарного и отдаленного прогрессирования заболевания, с очень высоким риском рецидива: наличием опухолевых клеток в крае резекции (R1) и метастазов в региональные лимфатические узлы (pN1), выходом процесса за пределы капсулы железы и инфильтрацией семенных пузырьков.

Кроме этого, необоснованные повторные исследования увеличивают очереди на высокотехнологичные дорогостоящие методы (УЗИ, мпМРТ, радионуклидное исследование костей, ПЭТ-КТ), сокращение которых имеет значительный экономический эффект с учетом большого числа больных с маркерными рецидивами после РПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer. The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer. Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urology 2007;177(2):540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097. PMID: 17222629.
2. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58(4):382–90. PMID: 15161124.
3. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007;25(15):2035–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9607. PMID: 17513807.
4. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J. et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy – what is the best time to treat? Radiother Oncol 2012;103(2):239–43. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.10.024. PMID: 22119375.
5. Shelan M., Abo-Madyan Y., Welzel G. et al. Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and

- late toxicity. *Radiat Oncol* 2013;8:276. DOI: 10.1186/1748-717X-8-276. PMID: 24279376.
6. Kwon O., Kim K.B., Lee Y.I. et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy: prediction of biochemical outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103574. DOI: 10.1371/journal.pone.0103574. PMID: 25072938.
 7. Miyake M., Tanaka N., Asakawa I. et al. Proposed salvage treatment strategy for biochemical failure after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2014;9:208. DOI: 10.1186/1748-717X-9-208. PMID: 25331298.
 8. Botticella A., Guarneri A., Levra N.G. et al. Biochemical and clinical outcomes after high-dose salvage radiotherapy as monotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2014;140(7):1111–6. DOI: 10.1007/s00432-014-1673-8. PMID: 24744191.
 9. Safdieh J.J., Schwartz D., Weiner J. et al. Long-term tolerance and outcomes for dose escalation in early salvage post-prostatectomy radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2014;32(3):179–86. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.179. PMID: 25324990.
 10. Lohm G., Lütcke J., Jamil B. et al. Salvage radiotherapy in patients with prostate cancer and biochemical relapse after radical prostatectomy: long-term follow-up of a single-center survey. *Strahlenther Onkol* 2014;190(8):727–31. DOI: 10.1007/s00066-014-0612-6. PMID: 24577132.
 11. Briganti A., Karnes R.J., Joniau S. et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66(3):479–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.045. PMID: 24345725.
 12. Ploussard G., Staerman F., Pierrelvein J. et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol* 2014;32(5):1331–8. DOI: 10.1007/s00345-013-1214-0. PMID: 24270970.

Вклад авторов

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание и оформление рукописи;

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание рукописи;

В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, statistical analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing and design;

S.I. Tkachev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

V.B. Matveev, A.V. Nazarenko: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.В. Булычкин/P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

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

А.В. Назаренко/A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 08.01.2019. **Принята к публикации:** 13.02.2019.

Article received: 08.01.2019. **Accepted for publication:** 13.02.2019.

Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.Г. Дзидзария, А.С. Пчелинцев

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Цель исследования — первичный анализ лечения больных раком предстательной железы, которым была проведена брахитерапия высокой мощности дозы по поводу подтвержденного локального рецидива после различных методов лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли 28 пациентов в возрасте 53–78 лет (средний возраст 66 лет) с гистологически подтвержденным локальным рецидивом рака предстательной железы после различных вариантов лечения. В период с 2015 по 2017 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии всем пациентам проведена спасительная брахитерапия высокой мощности дозы. Брахитерапию проводили в виде 2 фракций с разовой очаговой дозой 12,5 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями, суммарной очаговой дозой 25 Гр. Период наблюдения составил 9–36 мес.

Результаты и заключение. Общая ПСА (простатический специфический антиген) специфическая выживаемость составила 82,1 %. У 23 из 28 больных достигнут биохимический контроль опухоли. У 5 больных при динамическом наблюдении отмечался рост уровня ПСА. В 1 случае подтвержден локальный рецидив опухоли. Значимыми факторами прогрессирования после спасительной брахитерапии явились группа риска, максимальный уровень ПСА до лечения, время до развития биохимического рецидива после основного вида лечения и максимальный уровень ПСА при развитии рецидива после основного вида лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, спасительная брахитерапия, высокая мощность дозы

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения. Онкоурология 2019;15(2):73–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76

Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy, A.G. Dzidzariya, A.S. Pchelintsev

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Objective: at the primary analysis of prostate cancer treatment referring to the patients who have experienced high dose rate brachytherapy after a confirmed locally recurrent tumor having been treated with diverse treatment modes.

Materials and methods. The research includes 28 patients aged 53 to 78 years old (average age is 66 years old) with histologically verified prostate cancer recurrence. Within the period 2015–2017 all the patients got a salvage high dose rate brachytherapy in the Russian Scientific Center of Roentgenradiology. Brachytherapy was carried out as 2 fractions with the single tumor dose of 12.5 Gy. There was a two-week gap between fractions with the total tumor dose of 25 Gy. The follow-up period is 9 to 36 months.

Results and conclusion. Overall biochemical free survival rate is 82.1 %. There are 5 people having a growing prostatic specific antigen (PSA) while the case follow-up. There is 1 case of a confirmed local tumor recurrence. Significant factors of the disease progression after salvage brachytherapy are: risk group, pretreatment PSA high, time line from the background therapy to biochemical recurrence uprise and PSA level if there's prostate cancer recurrence after the background therapy.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, salvage brachytherapy, high dose rate

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. et al. Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):73–6.

Введение

Несмотря на то что лучевые методы лечения доказали свою высокую эффективность в лечении рака предстательной железы (РПЖ), порядка 35 % больных в течение 10 лет наблюдения имеют признаки

биохимической прогрессии [1–4]. В 20 % случаев развитие биохимического рецидива связано с локальным прогрессированием (локальные рецидивы), что говорит о возможности рассмотрения вопроса проведения спасительной (сальважной) терапии [5]. Тем не менее

только небольшая часть этих случаев (0,9–2,0 %) фактически поддается контролю с помощью спасительной радикальной простатэктомии, тогда как большинство больных в конечном итоге получают андрогендепривационную терапию вне зависимости от степени распространенности опухолевого процесса [6, 7].

Назначение андрогендепривационной терапии, как правило, является методом выбора у таких больных. Тем не менее стабильный контроль РПЖ не может быть полностью достигнут только применением андрогендепривационной терапии в связи с развитием в конечном итоге кастрационно-резистентной фазы заболевания. В таком случае пациенты умирают в течение 1–2 лет с начала признаков прогрессирования заболевания [8]. Тем не менее андрогендепривационная терапия у большинства больных является эффективной и может проводиться при любых формах РПЖ [5, 6]. Однако длительное применение андрогендепривационной терапии может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой, костной, нервной систем и приводить как к физическим, так и к психологическим нарушениям. В случае, если применение спасительной терапии может локально контролировать РПЖ без необходимости длительной андрогендепривационной терапии, качество жизни пациента может поддерживаться без длительного использования гормональных препаратов.

Исследования спасительной внутритканевой лучевой терапии при рецидивах РПЖ начаты в конце XX века. Впервые ее результаты были опубликованы в 1999 г. G. L. Grado и соавт. [9]. В этом исследовании представлены результаты лечения 49 больных с локальным рецидивом РПЖ после дистанционной лучевой терапии. Пятилетняя безрецидивная ПСА (простатический специфический антиген) специфическая выживаемость составила 34 %. В 2009 г. D. S. Aaronson и соавт. сообщили о 88 % 3-летней безрецидивной выживаемости у подобной группы больных [10]. Однако в указанных исследованиях были разные критерии оценки биохимического рецидива, что, возможно, объясняет такое различие в полученных результатах лечения.

В большинстве проведенных исследований в качестве внутритканевой лучевой терапии применялась низкоэнергетическая брахитерапия (LDR-BT) на основе микроисточников ^{125}I . Тем не менее в последнее время все большее внимание уделяется брахитерапии высокой мощности дозы (HDR-BT) в лечении локальных рецидивов РПЖ. В. Lee и соавт. сообщили о результатах лечения 21 пациента с местным рецидивом РПЖ после дистанционной лучевой терапии с использованием HDR-BT [11]. Несмотря на то что средний срок наблюдения составил всего 19 мес, 2-летняя безрецидивная выживаемость оказалась равной 89 %. При этом не было отмечено токсических реакций

со стороны желудочно-кишечного тракта III–IV степеней тяжести, а генитоуринарные токсические реакции III степени были зафиксированы в 14 % случаев. Y. Jo и соавт. опубликовали результаты лечения 11 пациентов с использованием спасительной HDR-BT в режиме 2 фракции по 11 Гр с интервалом 6 ч, суммарная очаговая доза 22 Гр. Токсические реакции со стороны критических органов III–IV степеней тяжести отсутствовали [6].

Цель исследования — первичный анализ лечения больных РПЖ, которым была проведена HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива после различных методов лечения.

Материалы и методы

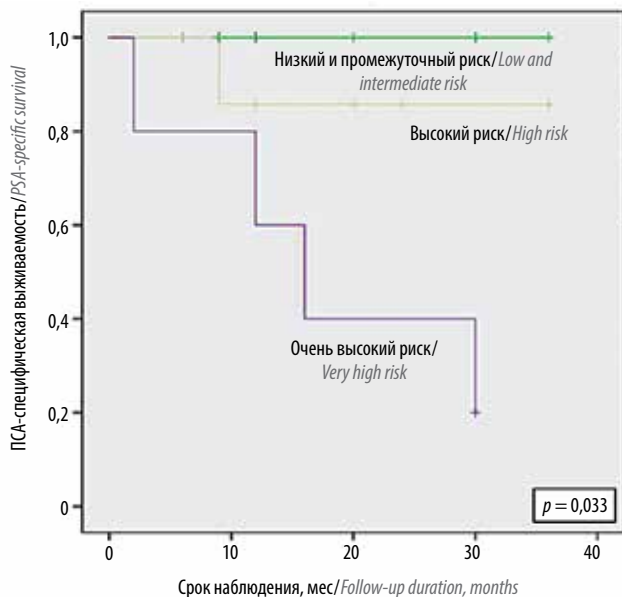
В исследование включены 28 пациентов в возрасте 53–78 лет (средний возраст 66 лет) с гистологически подтвержденным локальным рецидивом РПЖ. В период с 2015 по 2017 г. всем пациентам проведена спасительная HDR-BT в Российском научном центре рентгенорадиологии. Брахитерапию проводили в виде 2 фракций с разовой очаговой дозой 12,5 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями, суммарной очаговой дозой 25 Гр. Срок наблюдения составил 9–36 мес. Исследование было одобрено комитетом по этике Российского научного центра рентгенорадиологии. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У 5 больных рецидив был выявлен после дистанционной лучевой терапии (EBRT), у 6 — после сочетанной радиотерапии с применением источника $^{192}\text{Ir}/^{125}\text{I}$ (HDR 10 Гр/LDR 110 Гр + EBRT 46 Гр), у 11 — после брахитерапии источниками ^{125}I в монорежиме (LDR-BT), у 5 — после радикальной простатэктомии, у 1 — после HIFU (High Intensity Focused Ultrasound, фокусированный ультразвук высокой интенсивности). Время от проведенного основного лечения до появления рецидива составило от 6 до 72 мес (в среднем 30 мес).

Пациенты были разделены по группам риска (согласно классификации D'Amico): низкий риск прогрессирования — 3 пациента, промежуточный — 12, высокий — 8, очень высокий — 5.

Результаты

Общая ПСА-специфическая выживаемость составила 82,1 %. У 23 из 28 больных достигнут биохимический контроль опухоли. У 5 больных при динамическом наблюдении отмечался рост уровня ПСА. При обследовании по данным позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (^{68}Ga -PSMA) в 4 случаях рецидива выявлены метастазы в лимфатических узлах и костях скелета. В 1 случае подтвержден локальный рецидив опухоли. Надо отметить, что локальный рецидив развился



PSA-специфическая выживаемость в зависимости от группы риска прогрессирования рака предстательной железы. PSA – простатический специфический антиген
PSA-specific survival depending on prostate cancer progression risk. PSA – prostate-specific antigen

у пациента после ранее проведенной LDR-БТ со стадией Т3b. При первичной и вторичной биопсии у пациента диагностирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3). После спасительной HDR-БТ у пациента выявлена аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4). Значимыми факторами прогрессирования после спасительной брахитерапии явились группа риска (см. рисунок), максимальный уровень ПСА до лечения, время до развития биохимического рецидива после основного вида лечения и максимальный уровень ПСА при развитии рецидива РПЖ после основного вида лечения.

Гастроинтерстициальные токсические реакции были незначительными. У 2 пациентов после LDR-БТ отмечены поздние генитоуринарные токсические реакции III степени.

Обсуждение

На данный момент нет единого мнения о том, какой из методов спасительной терапии предпочтителен. Андрогендепривационная терапия в настоящее время является наиболее распространенным и консервативным подходом. Однако такая тактика исключительно

паллиативна и сопровождается развитием кардиоваскулярных заболеваний. С учетом того, что значительная часть биохимической прогрессии после различных видов первичного лечения РПЖ может быть связана с местным развитием опухоли, необходима разработка алгоритма диагностики и лечения локальных рецидивов РПЖ. При отсутствии отдаленных метастазов, воздействуя на остаточную опухоль, мы даем пациенту второй шанс на выздоровление. В настоящее время проходят исследования, касающиеся эффективности и токсичности нескольких методов лечения локальных рецидивов. К ним относятся спасительная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, криотерапия, HIFU и брахитерапия. Однако все они связаны с достаточно высокой токсичностью, особенно по сравнению с токсичностью у пациентов, которым не проводилось лечение.

Среди этих вариантов HDR-БТ является одним из оптимальных способов спасительного лечения локальных рецидивов РПЖ, доставляя высокую дозу радиации к опухоли, сводя к минимуму дозу для соседних органов и тканей. Несмотря на то что большинство опубликованных работ касается брахитерапии, направленной на весь объем предстательной железы, в последнее время появляются публикации, описывающие фокальную брахитерапию, направленную только на зону опухолевого очага [12, 13]. Это стало возможным благодаря улучшению визуализации и оптимизации диагностических алгоритмов рецидива РПЖ за счет внедрения таких технологий диагностики, как ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -PSMA и fusion-биопсии.

Заключение

Наиболее часто прогрессирование РПЖ отмечено у пациентов с клинической стадией заболевания Т3b. Тем не менее HDR-БТ показала себя как высокоэффективный метод достижения локального контроля над опухолью у пациентов с локальным рецидивом РПЖ. Низкий профиль гастроинтерстициальной и генитоуринарной токсичности выделяет HDR-БТ среди прочих методов спасительной терапии РПЖ. Надо отметить, что особое внимание необходимо уделять пациентам с локальным рецидивом РПЖ после LDR-БТ. У этих пациентов риск развития генитоуринарных токсических реакций всегда значительно выше, и каждому такому пациенту необходимо ставить вопрос о fusion-биопсии с последующей фокальной терапией зоны рецидива опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu J., Kaidu M., Sasamoto R. et al. Two-fraction high-dose-rate brachytherapy within a single day combined with external beam radiotherapy for prostate cancer: single institution experience and outcomes. J Radiat Res 2016;57(3):280–7. DOI: 10.1093/jrr/rrw003.
2. Gabriele D., Jereczek-Fossa B.A., Krengli M. et al. Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the

- Candiolo classifier. *Radiat Oncol* 2016;11(1):23. DOI: 10.1186/s13014-016-0599-5.
3. Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008.
 4. Garibaldi E., Gabriele D., Maggio A. et al. External beam radiotherapy with dose escalation in 1080 prostate cancer patients: definitive outcome and dose impact. *Panminerva Med* 2016;58(2):121–9.
 5. 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 randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
 6. Jo Y., Fujii T., Hara R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy – preliminary results. *BJU Int* 2012;109(6):835–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10519.x.
 7. Matei D.V., Ferro M., Jereczek-Fossa B.A. et al. Radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373–82. DOI: 10.1159/000371893.
 8. Berlin A., Fernandez M.I. Avances en el tratamiento de cancer de prostata resistente a la castracion: enfasis en nuevas terapias hormonales. *Rev Méd Chile* 2015;2:143–9.
 9. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10.
 10. Aaronson D.S., Yamasaki I., Gottschalk A. et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104(5):600–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08445.x.
 11. Lee B., Shinohara K., Weinberg V. et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California, San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1106–12. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.012.
 12. Morton J., Loblaw G., D'Alimonte A. et al. Focal Salvage high dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure: results from a prospective clinical trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2018;102(3):33–40.
 13. Kollmeier M.A., McBride S., Taggar A. et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: a comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy* 2017;16(6):1091–8. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.07.013.

Вклад авторов

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования;
 А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария, А.С. Пчелинцев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov: development of research design;
 A.D. Tsybul'skiy: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.G. Dzidzariya, A.S. Pchelintsev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.А. Солодкий/V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
 А.Ю. Павлов/A. Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
 А.Д. Цыбульский/A.D. Tsybul'skiy: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
 А.Г. Дзидзария/A.G. Dzidzariya: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
 А.С. Пчелинцев/A.S. Pchelintsev: <https://orcid.org/0000-0002-0852-5296>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 10.01.2019. Принята к публикации: 15.02.2019.

Article received: 10.01.2019. Accepted for publication: 15.02.2019.

Современная лекарственная терапия рака предстательной железы на примере г. Москвы

К.И. Полякова¹, А.Г. Фисун¹, А.В. Говоров², В.С. Крысанова^{1,3}, Д.А. Андреев¹, Т.Н. Ермолаева¹,
И.И. Андреяшкина⁴, А.А. Завьялов¹, М.В. Давыдовская^{1,5}, К.А. Кокушкин¹

¹ГБУ г. Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Минская, 12, корп. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

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

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дмитрий Анатольевич Андреев dmitry.email08@gmail.com

Введение. В России среди онкологических заболеваний у мужчин рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется самым высоким среднегодовым темпом прироста заболеваемости за период с 2007 по 2017 г. — 5,09 %. В 2017 г. в г. Москве было диагностировано 4643 новых случая РПЖ. При этом по состоянию на 1 января 2018 г. в городской системе здравоохранения на онкологическом учете с диагнозом РПЖ состояли 31 567 мужчин.

Цель исследования — анализ структуры фактических затрат на терапию РПЖ, предоставленную за счет бюджетных средств Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2016 по 2017 г., для дальнейшего совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения жителей г. Москвы.

Материалы и методы. На основании данных информационной базы Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы были определены: общая сумма потраченных средств на закупку препарата, средняя стоимость лечения 1 пациента, число пациентов, получивших терапию, количество выписанных рецептов, количество выписанных упаковок препаратов, средняя стоимость упаковки и другие параметры. Анализируемые лекарственные препараты были классифицированы по фармакологическим и клиническим группам. Изучены затраты по каждому классу препаратов.

Результаты. Наибольшее количество финансовых средств за исследуемый период времени в г. Москве было потрачено на терапию абиратероном и гозерелином. Максимальное число назначений по количеству выписанных упаковок в 2016–2017 гг. пришлось на средства для проведения андрогенной депривации — агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона гозерелин и бусерелин. Доли расходов на гормонотерапию и химиотерапию в группе из 10 наиболее высокозатратных режимов лечения в 2016 г. составили соответственно 80 и 16 %, в 2017 г. — 75 и 23 %. В упрощенной модели доли расходов на проведение андрогенной депривации и лечение метастатического кастрационно-резистентного РПЖ без учета андрогенной депривации соответственно составили в 2016 г. 39 и 61 %, в 2017 г. — 36 и 64 %. В популяции пациентов с метастатическим РПЖ в 2017 г. чаще всего использовались золедроновая кислота, абиратерон, доцетаксел, кабацитаксел. При этом частота применения энзалутамида оказалась наименьшей.

Заключение. Самые высокие затраты связаны с лечением метастатического кастрационно-резистентного РПЖ. Растет необходимость совершенствования подходов к распределению средств на лекарственное обеспечение пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ посредством разработки в том числе медицинских методологий, позволяющих выбирать наиболее эффективные и менее дорогостоящие подходы к ранней диагностике и лечению больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак, затраты, высокозатратная терапия, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Полякова К.И., Фисун А.Г., Говоров А.В. и др. Современная лекарственная терапия рака предстательной железы на примере г. Москвы. Онкоурология 2019;15(2):77–85.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-77-85

Modern drug therapy of prostate cancer through the example of Moscow

K.I. Polyakova¹, A.G. Fisun¹, A.V. Govorov², V.S. Krysanova^{1,3}, D.A. Andreev¹, T.N. Ermolaeva¹,
I.I. Andreyashkina⁴, A.A. Zavyalov¹, M.V. Davydovskaya^{1,5}, K.A. Kokushkin¹

¹Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-practical Centre of Moscow Department of Healthcare; Build. 2, 12 Minskaya St., Moscow 121096, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

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

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department;
86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Background. The average annual increment (5,09 %) of the prostate cancer (PC) incidence was highest across male oncological diseases registered in Russia from 2007 to 2017. 4643 new cases of PC were diagnosed in Moscow in 2017. As of 1st January 2018, the total number of living males with PC registered within Moscow healthcare system was 31,567.

The study objective was to obtain the structure of factual costs related to medicine therapy of PC covered by the budget funds of the Moscow Healthcare Department in 2016–2017, that would help to further improve the system of subsidized drug provision for Moscow residents.

Materials and methods. Using data from the information database of the Center for Medicine Provision of the Moscow City Department of Healthcare the following parameters were determined: total sum of expenses on drug purchase, mean treatment cost per 1 patient, number of patients receiving therapy, number of prescriptions, number of prescribed drug packs, mean pack cost, and others. The analyzed medicines were classified based on pharmacological and clinical groups. Costs for each class of therapies were studied.

Results. During studied period (2016–2017), the most funds in Moscow were spent on abiraterone and goserelin. In 2016–2017, the amounts of prescribed packs were highest for androgen deprivation therapy: luteinizing hormone-releasing hormone agonists – goserelin and buserelin. In the group comprising 10 therapeutic regimens associated with highest costs, the percentages of costs for hormonal therapy and chemotherapy were respectively as following: 80 % and 16 % in 2016 and 75 % and 23 % in 2017. In the simplified model of costs associated with androgen deprivation therapy and treatment of metastatic castration-resistant PC without consideration of androgen deprivation therapy constituted 39 % and 61 % in 2016 and 36 % and 64 % in 2017. In the population of patients with prostate cancer, zoledronic acid, abiraterone, docetaxel, cabazitaxel were the most used medications in 2017 and the rate of enzalutamide usage was lowest.

Conclusion. The highest costs are associated with treatment of metastatic castration-resistant PC. There is a growing necessity for improvement of funds spending on medications for patients with castration-resistant PC. This improvement could be achieved through development of medical methodologies that facilitate the selection of the most cost-effective approaches for early diagnosis and treatment.

Key words: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, costs, high-cost therapy, pharmacoeconomic analysis

For citation: Polyakova K.I., Fisun A.G., Govorov A.V. et al. Modern drug therapy of prostate cancer through the example of Moscow. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(2):77–85.

Введение

В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов, легкого. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в России в 2017 г. составил 40,47 случая на 100 тыс. населения [1]. Абсолютное число впервые установленных диагнозов в 2017 г. составило 40 785. Это в 2 раза больше, чем 10 лет назад [1]. В 2017 г. у 18,1 % больных при постановке диагноза выявляли рак на стадии метастазирования [2]. Среди онкологических заболеваний у мужчин РПЖ характеризуется самым высоким среднегодовым темпом прироста заболеваемости за период с 2007 по 2017 г. – 5,09 % (стандартизованный показатель на 100 тыс. населения) [1]. В период с 2007 по 2017 г. распространенность РПЖ возросла почти в 3 раза и составила 150,2 случая на 100 тыс. населения [2]. В структуре смертности мужского населения РПЖ занимает 3-е место (7,9 %) после рака трахеи, бронхов и легкого, желудка [1]. В 2017 г. в г. Москве было диагностировано 4643 новых случая РПЖ, при этом по состоянию на 1 января 2018 г. в городской системе здравоохранения на онкологическом учете с диагнозом РПЖ состояли 31 567 мужчин (по

данным организационно-методического отдела по онкологии Департамента здравоохранения г. Москвы).

В связи с высокой заболеваемостью и распространенностью РПЖ в России в целом и г. Москве в частности данная нозология представляет серьезную социально-экономическую проблему, требующую разработки дополнительных клинико-экономических подходов к ее решению. По нашим оценкам, проведенным в г. Москве, РПЖ относится к группе 5 наиболее затратных онкологических заболеваний, включающей также рак молочной железы, толстой кишки, меланому кожи и почечно-клеточный рак [3].

На современном этапе развития здравоохранения в г. Москве в алгоритмы лечения РПЖ наиболее часто включают комбинированные подходы, одной из основных составляющих которых является лекарственная терапия. При этом в стандарты лекарственного лечения РПЖ прочно вошли гормонотерапия, химиотерапия, сопутствующая терапия. Поскольку развитие РПЖ зависит от андрогенных механизмов, то проведение хирургической или фармакологической кастрации играет важную роль в лечении больных. Для медикаментозной кастрации применяют агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), такие как гозерелин, лейпрорелин,

трипторелин, бусерелин, антагонист ЛГРГ дегареликс, а также комбинации аналогов и антагониста ЛГРГ с антиандрогенами 1-го поколения [4]. Прогрессирование заболевания со смертельным исходом тесно связано с развитием резистентности к проводимой терапии, включающей фармакологическую кастрацию. По данным мировой литературы, кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) развивается у 10–20 % пациентов в течение 5 лет наблюдения, что обуславливает актуальность вопроса, касающегося адекватной лекарственной терапии [5]. При этом для лечения КРРПЖ требуется обеспечение в полном объеме пациентов современными дорогостоящими препаратами, такими как энзалутамид, абиратерон, доцетаксел, кабазитацел.

Социальные медицинские программы г. Москвы и система обязательного медицинского страхования предусматривают льготное медицинское обеспечение граждан, страдающих онкологическими заболеваниями. Разработка способов совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения жителей г. Москвы представляется целесообразной и актуальной.

Цель исследования — фармакоэкономический анализ структуры затрат на льготное лекарственное обеспечение пациентов с РПЖ за период с 2016 по 2017 г. Исследование проведено в целях определения наиболее затратных режимов лекарственной терапии РПЖ на основании анализа фактических затрат в 2016 и 2017 гг. по программе улучшения лекарственного обеспечения москвичей, страдающих высокозатратными нозологиями, путем разработки способов совершенствования расходования финансовых ресурсов Департамента здравоохранения г. Москвы.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ структуры назначаемых лекарственных препаратов за период с 2016 по 2017 г. на территории г. Москвы по выбранной нозологии. Первичные данные для анализа были получены из информационной базы Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы.

Определяли общую сумму потраченных средств на закупку препаратов, среднюю стоимость терапии 1 пациента, число пациентов, получивших терапию, количество выписанных рецептов, количество выписанных упаковок препаратов, среднюю стоимость упаковки и другие параметры.

Расчеты проводили путем систематизации и пересчета первичных значений в программе MS Excel. Для исследуемых периодов (2016 и 2017 гг.) определяли лекарственные препараты, с которыми связаны наибольшие затраты. В группу этих препаратов в каждом анализируемом периоде включали лекарственные средства, занимавшие верхние 10 строк

в ранжированной по убыванию таблице затрат. Препараты, не отвечавшие данному критерию, были полностью исключены из настоящего исследования. Анализируемые лекарственные препараты были классифицированы по группам — химиотерапия, эндокринотерапия, сопутствующая терапия, а также как препараты, применяемые для поддержания режима андрогенной депривации и преимущественно для терапии метастатического КРРПЖ. Были изучены затраты по каждому классу препаратов. Долю каждого из 10 препаратов или групп препаратов в структуре затрат определяли как отношение потраченных средств на закупку конкретного препарата или группы препаратов к общей сумме затрат на выборку из 10 наиболее высокозатратных режимов лечения. Долю затрат на андрогенную депривацию и лечение метастатического КРРПЖ моделировали с упрощением ряда назначаемых препаратов. При моделировании показатели частоты применения лекарственных средств рассчитывали как отношение числа пациентов, получивших терапию, к общему числу пациентов в исследуемой популяции больных.

Результаты

Общие затраты на лекарственную терапию РПЖ, предоставляемую в системе Департамента здравоохранения г. Москвы, выросли в 2017 г. в 1,3 раза по сравнению с 2016 г.

При анализе назначаемой терапии для каждого из периодов (2016 и 2017 гг.) были отобраны по 10 лекарственных препаратов с наибольшими затратами. На данные выборки из 10 препаратов приходится более 90 % затрат на лекарственную терапию РПЖ. В указанную группу из 10 высокозатратных терапевтических режимов в 2016 г. вошли: абиратерон, гозерелин, кабазитацел, лейпрорелин, доцетаксел, дегареликс, октреотид, бусерелин, золедроновая кислота, памидроновая кислота. В 2017 г. в данную группу не попала памидроновая кислота, но был включен энзалутамид (см. таблицу). Денежные суммы, потраченные на перечисленные препараты, варьировали в 2016 г. от 9 672 189 до 352 297 804 руб., а в 2017 г. — от 24 315 734 до 410 126 868 руб. Суммарные денежные затраты на 10 исследуемых препаратов также выросли за изучаемый период в 1,3 раза. Больше всего средств за весь изучаемый период длительностью 2 года было потрачено на закупку абиратерона и гозерелина (рис. 1).

При этом средняя стоимость терапии 1 пациента гозерелином обходилась до 34 раз дешевле по сравнению с терапией абиратероном и до 2 раз дешевле по сравнению с терапией дегареликсом. Стоимость лечения 1 больного в 2016 г. была наиболее высокой при применении абиратерона и кабазитацела, а в 2017 г. — при назначении энзалутамида и кабазитацела, что также коррелирует со средними ценами

Структура затрат на 10 препаратов, связанных с наибольшими финансовыми расходами на лекарственную терапию рака предстательной железы, предоставленную в системе Департамента здравоохранения г. Москвы в 2016 и 2017 гг.

Cost structure for 10 prostate cancer therapies that are associated with the highest expenditures and presented in the system of the Moscow City Department of Healthcare in 2016 and 2017

Ранжирование по убыванию в списке общих затрат Департамента здравоохранения г. Москвы на терапию Descending rank of expenditures for each medicine covered by Moscow City Department of Healthcare	Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Средняя стоимость терапии 1 пациента, руб. Mean cost per patient, rubles	Средняя стоимость упаковки, руб. Mean cost per pack, rubles	Вид терапии Therapy type
Данные за 2016 г. Data for 2016				
1	Абиратерон Abiraterone	1 064 343	244 991	ГТ HT
2	Гозерелин Goserelin	30 948	13 572	ГТ HT
3	Кабазитаксел Cabazitaxel	709 710	202 550	ХТ ChT
4	Лейпрорелин Leuprorelin	29 968	14 857	ГТ HT
5	Доцетаксел Docetaxel	36 444	16 014	ХТ ChT
6	Дегареликс Degarelix	62 165	12 110	ГТ HT
7	Октреотид Octreotide	126 927	39 656	ГТ HT
8	Бусерелин Buserelin	13 695	4 370	ГТ HT
9	Золедроновая кислота Zoledronic acid	7 073	7 303	СТ ST
10	Памидроновая кислота Pamidronic acid	6 675	10 422	СТ ST
Данные за 2017 г. Data for 2017				
1	Абиратерон Abiraterone	881 993	206 197	ГТ HT
2	Гозерелин Goserelin	43 712	14 098	ГТ HT
3	Кабазитаксел Cabazitaxel	868 452	235 689	ХТ ChT
4	Доцетаксел Docetaxel	180 258	17 341	ХТ ChT
5	Лейпрорелин Leuprorelin	32 807	16 134	ГТ HT
6	Дегареликс Degarelix	75 845	13 221	ГТ HT
7	Октреотид Octreotide	203 545	38 203	ГТ HT

Ранжирование по убыванию в списке общих затрат Департамента здравоохранения г. Москвы на терапию Descending rank of expenditures for each medicine covered by Moscow City Department of Healthcare	Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Средняя стоимость терапии 1 пациента, руб. Mean cost per patient, rubles	Средняя стоимость упаковки, руб. Mean cost per pack, rubles	Вид терапии Therapy type
8	Энзалутамид Enzalutamide	923 732	321 749	ГТ НТ
9	Бусерелин Buserelin	16 643	4 407	ГТ НТ
10	Золедроновая кислота Zoledronic acid	21 217	4 617	СТ СТ

Примечание. ГТ – гормонотерапия; ХТ – химиотерапия; СТ – сопутствующая терапия.

Note. НТ – hormonal therapy; ChT – chemotherapy; СТ – concomitant therapy.

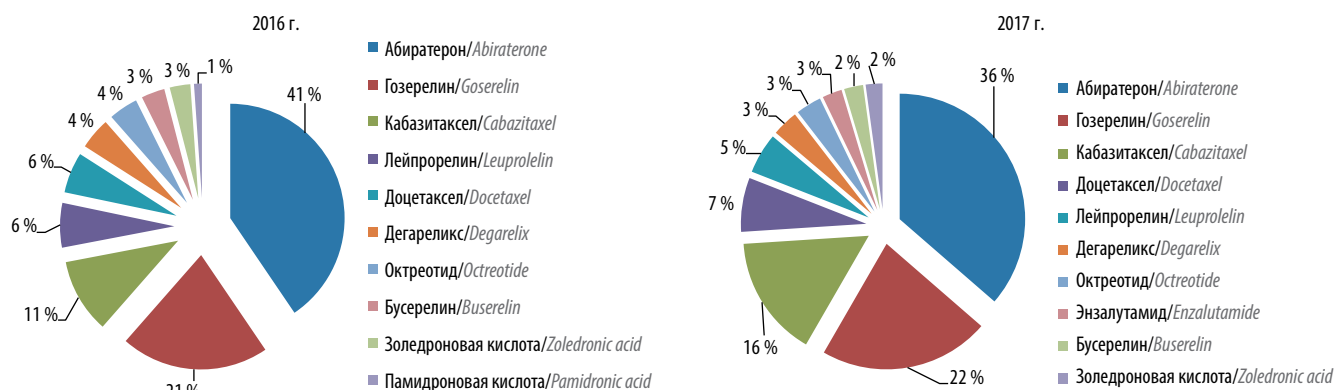


Рис. 1. Доли препаратов в структуре затрат на закупку 10 наименований лекарственных средств, связанных с наибольшими финансовыми затратами на медикаментозную терапию рака предстательной железы в г. Москве в 2016 и 2017 гг.

Fig. 1. Percentages of costs across 10 medicines associated with the highest expenditures on pharmacotherapy for prostate cancer in Moscow in 2016 and 2017

на эти препараты в 2016 и 2017 гг. Несмотря на высокую стоимость терапии 1 пациента, перечисленные препараты являются относительно новыми и крайне востребованы при ведении пациентов с метастатическим КРРПЖ. Больше всего пациентов получали гормонотерапию с использованием гозерелина. Однако следует отметить, что число пациентов, получивших вторичную гормонотерапию абиратероном, возросло в 1,4 раза в 2017 г. по сравнению с 2016 г.

Судя по количеству выписанных рецептов во всей популяции больных, в 2016 г. пациентам чаще назначали гозерелин и золедроновую кислоту, в 2017 г. – гозерелин и бусерелин. Однако большее число визитов 1 пациента к врачу за получением рецепта на предоставление льготного лекарственного препарата в 2016 г. приходилось на абиратерон, дегареликс, доцетаксел и в 2017 г. – на доцетаксел, дегареликс,

золедроновую кислоту. Общее количество выданных упаковок за исследуемый период возросло почти в 1,18 раза. Наибольшее общее число выданных упаковок в 2016–2017 гг. пришлось на средства для проведения андрогенной депривации гозерелин и бусерелин. Таким образом, гозерелин и бусерелин были наиболее востребованными препаратами для лечения РПЖ в системе государственных закупок в г. Москве в 2016–2017 гг. По оценкам средней цены за упаковку в 2016 г. самыми дорогими из анализируемых 10 препаратов оказались абиратерон и кабазитаксел, в 2017 г. – энзалутамид и кабазитаксел. В 2017 г. по сравнению с 2016 г. произошло снижение средней закупочной стоимости абиратерона в 1,18 раза, а стоимость кабазитаксела, наоборот, возросла в 1,16 раза.

После анализа структуры затрат на терапию РПЖ различными препаратами представлялось актуальным

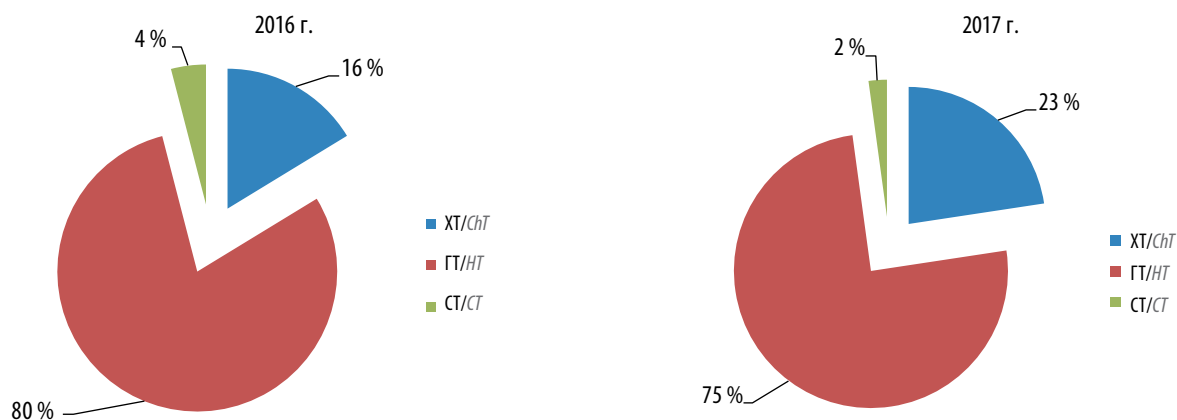


Рис. 2. Структура затрат на химиотерапию (ХТ), гормонотерапию (ГТ), сопутствующую терапию (СТ) при анализе выборки из 10 наиболее затратных режимов терапии рака предстательной железы в г. Москве в 2016 и 2017 гг.

Fig. 2. Cost structure for chemotherapy (ChT), hormonal therapy (HT) and concomitant therapy (CT) in analysis of the 10 costliest prostate cancer therapy regimens in Moscow in 2016 and 2017

изучение доли отдельных режимов лечения (эндокринной терапии, химиотерапии, таргетной терапии и сопутствующей терапии), а также терапии режимами, предназначенными для проведения андрогенной депривации (гормонотерапия 1-й линии), и препаратами, применяемыми преимущественно при метастатическом КРРПЖ, в выборках из 10 наиболее высокочрезмерных режимов терапии.

При РПЖ наблюдается следующая картина: наибольшую долю затрат в анализируемых выборках лекарств за 2 анализируемых года составляет гормонотерапия (до 80 %), затем химиотерапия (до 16 %) и сопутствующая терапия (до 4 %). В 2017 г. по сравнению с 2016 г. на 7 % выросла доля затрат на химиотерапию и на 5 % снизились затраты на гормонотерапию (рис. 2).

Из изучаемых препаратов для проведения андрогенной депривации применяют препараты «золотого стандарта»: гозерелин, лейпрорелин, дегареликс, бусерелин. Для лечения метастатического КРРПЖ при проведении андрогенной депривации

преимущественно назначают препараты вторичной гормонотерапии: абиратерон, энзалутамид; химиотерапии: доцетаксел, кабацитаксел; сопутствующей терапии: памидроновую кислоту, золедроновую кислоту. Поскольку затраты на терапию метастатического КРРПЖ складываются, главным образом, из стоимости лечения последними из перечисленных препаратов, то была построена упрощенная модель затрат в г. Москве, связанных с терапией метастатического КРРПЖ. Модель является упрощенной, поскольку основана на выборке из 10 наиболее высокочрезмерных препаратов, не учитывает затраты на поддержание андрогенной депривации (первичная гормонотерапия) при метастатическом КРРПЖ и некоторые другие факторы. В соответствии с разработанной моделью лечение метастатического КРРПЖ обходится дороже, чем проведение андрогенной депривации в целом (рис. 3). Доля затрат на лечение метастатического КРРПЖ составляет более 61 % расходов на 10 наиболее высокочрезмерных лекарственных режимов для терапии РПЖ. В упрощенной модели, построенной

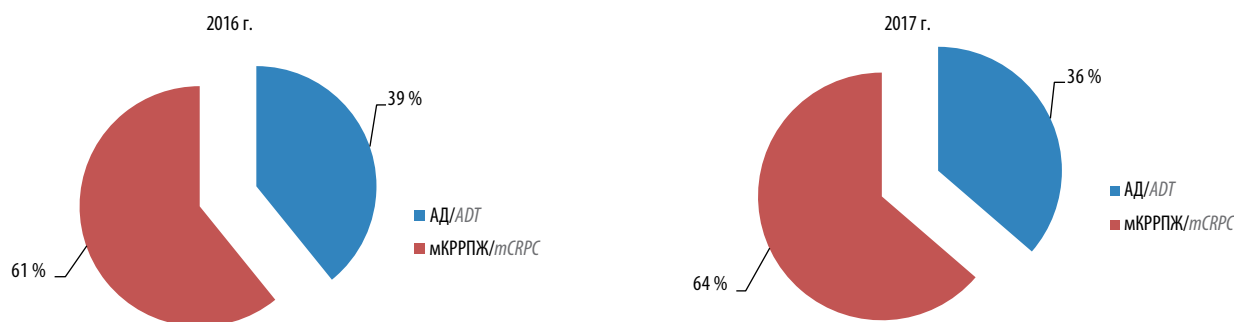


Рис. 3. Упрощенная модель структуры затрат на проведение андрогенной депривации (АД) при раке предстательной железы и терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) без учета затрат на АД в г. Москве в 2016 и 2017 гг. Моделирование проводили по выборкам из 10 наиболее затратных режимов терапии

Fig. 3. Simplified model of cost structure for androgen deprivation therapy (ADT) and therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without considering ADT costs in Moscow in 2016 and 2017. Modeling was performed within groups of the therapies associated with highest costs

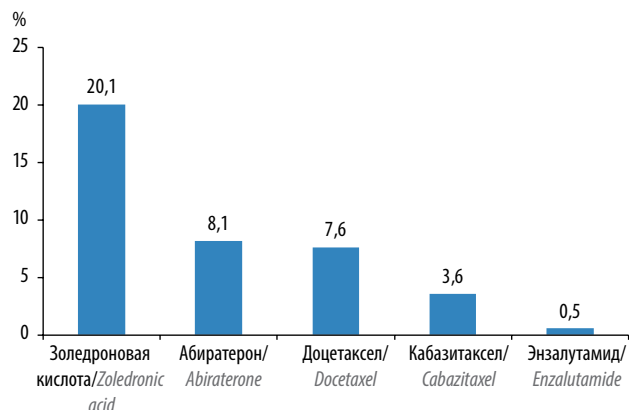


Рис. 4. Упрощенная модель частоты применения 5 препаратов, используемых при лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в популяции московских пациентов с метастатическим раком предстательной железы в 2017 г.

Fig. 4. Simplified model of usage frequency across 5 medicines for treatment of mCRPC in population of Moscow patients with metastatic prostate cancer in 2017

с использованием выборки из 10 препаратов, затраты на метастатический КРРПЖ возросли за исследуемый период почти на 200 млн руб. с приблизительно 519 млн руб. в 2016 г. до приблизительно 717 млн руб. в 2017 г. Это произошло, главным образом, за счет более широкого внедрения в медицинскую практику дорогостоящих, но эффективных средств — энзалутамида и кабазитаксела.

По статистике за 2017 г. на метастатический РПЖ приходится до 18,1 % всех выявленных случаев РПЖ. Если допустить упрощение, что данная пропорция сохраняется в популяции пациентов, состоящих на онкологическом учете с диагнозом РПЖ, число пациентов с метастатическим раком в г. Москве может составлять не менее 5713. В настоящем исследовании была получена модель частоты применения в 2017 г. 5 наиболее высокочастотных режимов лечения, используемых преимущественно при метастатическом КРРПЖ среди московских пациентов с метастатическим РПЖ (рис. 4).

Чаще всего пациентам назначали препарат из группы ингибиторов костной резорбции — золедроновую кислоту, которая не является противоопухолевым средством, но играет важнейшую роль в терапии сопровождения при метастатическом поражении скелета. С приблизительно одинаковой частотой в исследуемой популяции московские врачи назначали абиратерон (вторичная гормонотерапия) и доцетаксел (химиотерапия 1-й линии); реже — кабазитаксел (химиотерапия 2-й линии) и энзалутамид (вторичная гормонотерапия).

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что наибольшее количество финансовых средств за анализируемый период времени в г. Москве было потрачено

на терапию абиратероном и гозерелином. Гормонотерапия оказалась наиболее дорогостоящим подходом к лечению больных РПЖ, на 2-м месте — химиотерапия. РПЖ относится к заболеваниям, зависящим от андрогенных механизмов, и согласно современным клиническим рекомендациям гормонотерапия считается «золотым стандартом», являясь одним из основных видов лечения пациентов с РПЖ. В связи с этим представленные результаты по затратам согласуются с высокими потребностями пациентов с РПЖ в гормонотерапии.

Лекарственное лечение метастатического КРРПЖ оказывается крайне дорогостоящим. Сравнительно недавно в медицинскую практику вошли препараты абиратерон и энзалутамид, используемые в качестве вторичной гормонотерапии при метастатическом КРРПЖ. Постепенно внедряется кабазитаксел, рекомендованный для использования в качестве терапии 2-й линии после лечения доцетакселом у пациентов с метастатическим КРРПЖ (см. рис. 4). Высокая эффективность этих лекарственных средств доказана результатами ряда рандомизированных клинических исследований [6–9]. Поскольку отмечается тенденция к увеличению распространенности РПЖ в России и у 10–20 % пациентов, состоящих на онкологическом учете, в течение 5 лет развивается КРРПЖ [5], то потребность в перечисленных препаратах будет только возрастать. Однако терапия данными препаратами является наиболее высокочастотной (средняя стоимость лечения 1 пациента для абиратерона, энзалутамида и кабазитаксела варьировала в 2017 г. от 881 993 до 923 732 руб.).

Предполагается, что в скором времени врачи также начнут чаще использовать новый, не вошедший в настоящее исследование, радиофармацевтический препарат радий-223 для лечения пациентов с метастазами в кости при отсутствии висцеральных метастазов [4, 10, 11]. Возможно, что в России в целях профилактики появления метастазов начнется применение таких препаратов, как апалутамид и энзалутамид, у пациентов с неметастатическим КРРПЖ [12–14].

Таким образом, следует ожидать значительное увеличение экономического бремени в г. Москве, обусловленного закупкой современных средств для лечения КРРПЖ. Решение вопроса усовершенствования лекарственного обеспечения напрямую зависит от разработки прогностических критериев ответа на терапию, определения клинических характеристик для отбора пациентов, у которых лечение дорогостоящими препаратами окажется достаточно эффективным и принесет весомую пользу.

Заключение

Если принимать во внимание результаты исследования высокочастотной лекарственной терапии РПЖ,

становится очевидным, что растет актуальность вопроса совершенствования распределения финансовых расходов на лекарственное обеспечение больных РПЖ посредством разработки в том числе медицинских

методологий, позволяющих выбирать наиболее эффективные и менее затратные подходы к ранней диагностике и лечению пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Cost of illness analysis: a comparison of costs of drug therapy for patients with prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma and renal cell carcinoma in Moscow. Eds.: Poliakova, T. Ermolaeva, M. Holownia et al. ISPOR meeting, 2017.
4. NCCN Guidelines Version 4.2018. Prostate Cancer 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. 2018.
5. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
6. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
7. 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.
8. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
9. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
10. Sartor O., Sharma D. Radium and other alpha emitters in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):436–44. DOI: 10.21037/tau.2018.02.07.
11. Parikh S., Murray L., Kenning L. et al. Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(9):548–55. DOI: 10.1016/j.clon.2018.06.004.
12. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
13. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
14. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(2):285–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.

Вклад авторов

К.И. Полякова, А.Г. Фисун: получение данных для анализа, сбор статистического материала, анализ данных, графическое представление и визуализация полученных данных, обсуждение результатов;
 А.В. Говоров: научно-клиническое консультирование, интерпретация данных, обсуждение и редактирование рукописи статьи;
 В.С. Крысанова: разработка дизайна исследования, графическое представление первичных данных, редактирование рукописи;
 Д.А. Андреев: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 Т.Н. Ермолаева: получение данных для анализа, обоснование дизайна и результатов исследования;
 И.И. Андреяшкина: научно-клиническое консультирование, анализ данных;
 А.А. Завьялов: научное обоснование дизайна исследования, редактирование рукописи;
 М.В. Давыдовская: общее научное руководство, написание текста рукописи, разработка способов представления данных;
 К.А. Кокушкин: организация и общее руководство проектом исследования, анализ данных.

Authors' contributions

K.I. Polyakova, A.G. Fisun: obtaining data for analysis, acquiring statistical material, data analysis, graphic presentation and visualization of the obtained data, result discussion;
 A.V. Govorov: scientific and clinical consultation, data interpretation, article discussion and editing;
 V.S. Krysanova: developing the research design, graphic presentation of primary data, article editing;
 D.A. Andreev: article writing, developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
 T.N. Ermolaeva: obtaining data for analysis, justification of study design and results;
 I.I. Andreyashkina: scientific and clinical consultation, data analysis;
 A.A. Zavyalov: scientific justification of study design, article editing;
 M.V. Davydovskaya: general scientific guidance, article writing, development of methods of data presentation;
 K.A. Kokushkin: organization and general guidance of the study project, data analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.И. Полякова/K.I. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0002-8462-2813>
 А.Г. Фисун/A.G. Fisun: <https://orcid.org/0000-0002-9840-3267>
 А.В. Говоров/A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>

В.С. Крысанова/V.S. Krysanova: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>
Д.А. Андреев/D.A. Andreev: <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>
Т.Н. Ермолаева/T.N. Ermolaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3615-0292>
И.И. Андреяшкина/I.I. Andreyashkina: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>
М.В. Давыдовская/M.V. Davydovskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

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.

Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, Ю.В. Макарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России;
Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²Институт социального анализа и прогнозирования ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁴ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Энзалутамид и абиратерон — гормональные противоопухолевые препараты для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), доказавшие свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях.

Цель исследования — фармакоэкономический анализ применения данных альтернатив у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с учетом результатов непрямого сравнения эффективности рассматриваемых препаратов, с позиций российского здравоохранения в 2019 г.

Материалы и методы. Результаты непрямого сравнения были положены в основу математической модели прогрессирования мКРРПЖ при применении энзалутамида, абиратерона или при активном наблюдении, при котором в 1-й линии лечения мКРРПЖ противоопухолевая терапия не предполагается. Горизонт моделирования составил 5 лет. Модель применяли для оценки прямых медицинских расходов, связанных с ведением 1 пациента при использовании рассматриваемых вариантов сравнения, а также для проведения фармакоэкономического анализа «затраты—эффективность», «затраты—полезность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием энзалутамида составляет 183 551 руб., что на 23 766 руб. (11,5 %) ниже, по сравнению со стоимостью месячного курса лекарственной терапии с применением абиратерона (207 224 руб.). Прямые медицинские расходы при использовании энзалутамида в расчете на 1 пациента в среднем за 5 лет составляют 5633 тыс. руб., что на 67 499 руб. (1,2 %) меньше, чем при использовании абиратерона. Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» при применении энзалутамида, по сравнению с активным наблюдением, составляет 533 тыс. руб. на дополнительный месяц жизни, что ниже, чем аналогичное соотношение для абиратерона (623 тыс. руб.). При предоставлении энзалутамида 7328 больным мКРРПЖ в 1-й линии терапии мКРРПЖ расходы государственного здравоохранения окажутся на 495 млн руб. (1,2 %) меньше, чем в случае использования абиратерона.

Заключение. При сопоставимых расходах применение энзалутамида является затратоэффективным вариантом 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с абиратероном.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, абиратерон, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2019;15(2):86–99.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-86-99

Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

N.A. Arxentyev^{1, 2}, M.Yu. Frolov^{3, 4}, Yu.V. Makarova¹

¹Research Institute of Finance; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia;

⁴Volgograd Medical Scientific Center; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Background. Enzalutamide and abiraterone are hormonal antineoplastic drugs used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Both drugs were proved to be effective in randomized controlled trials.

Objective. Pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with mCRPC from the perspective of Russian healthcare system in 2019.

Materials and methods. We proposed a Markov model of mCRPC progression on three treatment options: enzalutamide, abiraterone or active monitoring with no antineoplastic treatment in the 1st line setting. The model was based on indirect treatment comparison of considered drugs. Modelling period was 5 years. The model was used for calculating per patient medical costs, and further cost–effectiveness, cost–utility and budget impact analysis.

Results. Monthly medication costs of enzalutamide were 183 551 rubles, which were 23 766 rubles (11.5 %) less than for abiraterone (207 224 rubles). 5-year total medical costs for enzalutamide were 5633 thousand rubles per patient, that were 67 499 rubles (1.2 %) less than for abiraterone. Incremental cost/effectiveness ratio for enzalutamide vs active monitoring was 533 thousand rubles per one life-month gained, compared to 623 thousand rubles per one life-month gained for abiraterone. If 7328 mCRPC chemotherapy-naïve patients receive enzalutamide, Russian government healthcare spending will be 495 million rubles (1.2 %) less, compared to abiraterone.

Conclusion. With comparable costs enzalutamide is a cost-effective treatment option of chemotherapy-naïve mCRPC patients, compared to abiraterone, in Russia.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, abiraterone, pharmacoeconomic evaluation

For citation: Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(2):86–99.

Введение

По состоянию на 2017 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России, составляя 14,5 %, несущественно отставая от рака трахеи, бронхов, легкого (17,4 %) [1]. В целом по итогам 2017 г. было зарегистрировано 40 875 новых случаев РПЖ, а число больных, состоящих на учете на конец года, достигло 220 264 человека [2].

За прошедшее десятилетие наблюдается устойчивая тенденция снижения одногодичной летальности от РПЖ: с 16,1 % в 2007 г. до 8,1 % в 2017 г. [2]. Однако при этом одновременно наблюдается существенный (+69,7 %) рост заболеваемости РПЖ, что отличается от динамики заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями в целом (+5,9 %). Подобные тенденции наблюдаются и в динамике показателей смертности: если за последнее десятилетие стандартизированный коэффициент смертности от всех новообразований снизился на 14,4 %, то для РПЖ он вырос на 16,0 % [1]. Таким образом, медико-социальное бремя РПЖ можно отнести к числу существенных не только среди онкологических заболеваний, но и среди всех болезней.

Для лечения метастатической формы кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) отечественные клинические рекомендации, включенные в рубриктор Минздрава России, предполагают применение следующих препаратов: доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид, радий-223. Каждый

из агентов, кроме кабазитаксела, может применяться как до терапии доцетакселом, так и после нее [3]. По состоянию на 2019 г. все указанные препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; доцетаксел и энзалутамид дополнительно входят в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) (Распоряжение Правительства России от 10.12.2018 № 2738-р). Несмотря на это, для принятия решения о финансировании альтернативных вариантов лечения больных необходимо понимание сравнительной клинико-экономической эффективности рассматриваемых вариантов сравнения с учетом актуальных исходных данных.

На сегодняшний день доступно достаточно большое число отечественных фармакоэкономических исследований, в которых проводилась клинико-экономическая оценка применения рассматриваемых лекарственных препаратов как до химиотерапии [4–6], так и после нее [7, 8]. При этом сравнительная фармакоэкономическая оценка применения энзалутамида и абиратерона в 1-й линии терапии мКРРПЖ выполнялась только в исследованиях, которые были основаны на «наивном» сравнении эффективности рассматриваемых лекарственных препаратов [5, 6], что не в полной мере соответствует современным стандартам проведения клинико-экономических исследований [9]. Кроме этого, с момента проведения исследования [5] изменились цены на лекарственные препараты и подходы к оплате медицинской помощи в России.

Цель исследования — проведение фармакоэкономической оценки применения энзалутамида и абиратерона в первой линии терапии мКРРПЖ с использованием результатов непрямого сравнения энзалутамида и абиратерона с позиций российского здравоохранения в 2019 г.

Материалы и методы

Для проведения фармакоэкономического анализа была доработана математическая модель, ранее предложенная авторами в исследовании [5] и представленная на рис. 1. Модель учитывает 3 альтернативных варианта ведения больных мКРРПЖ:

- энзалутамид (160 мг/сут) → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее — вариант «энзалутамид»);
- абиратерон (1000 мг/сут) → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее — вариант «абиратерон»);
- активное наблюдение → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее — вариант «активное наблюдение»).

Применение абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела осуществляется в комбинации с преднизолоном в режиме 10 мг/сут.

Разработанная методика позволяет оценить исходы лечения: число месяцев жизни и число месяцев жизни с поправкой на ее качество при использовании рассматриваемых вариантов сравнения, а также величину прямых медицинских расходов, связанных с ведением пациентов [5]. Учитывали следующие категории прямых медицинских затрат:

- противоопухолевая терапия 1-й линии (энзалутамид или абиратерон) (в варианте «актив-

ное наблюдение» противоопухолевая терапия 1-й линии не предусмотрена, соответственно, расходы на нее не учитываются), 2-й (доцетаксел) и 3-й (кабазитаксел) линий;

- лечение основных нежелательных явлений, возникающих на фоне 2-й и 3-й линий терапии;
- лекарственное лечение метастазов в кости (золедроновая кислота);
- купирование болевого синдрома (трамадол и/или морфин);
- амбулаторное наблюдение за пациентами.

На основе результатов моделирования проводили анализы «затраты—эффективность», «затраты—полезность» и «влияние на бюджет».

Подробная информация о методике моделирования представлена в ранее опубликованной работе [5]. Исходя из целей настоящего исследования в указанную методику моделирования был внесен ряд изменений.

Во-первых, горизонт моделирования в настоящем исследовании составляет 5 лет (в оригинальной работе период моделирования составлял 4 года).

Во-вторых, в отличие от оригинального исследования общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS) в варианте «абиратерон» в настоящем исследовании определялись с учетом результатов непрямого сравнения энзалутамида и абиратерона по формулам:

$$OS_{\text{Abiraterone}} = [OS_{\text{Enzalutamide}}]^{\frac{1}{HR_{OS}}};$$

$$PFS_{\text{Abiraterone}} = [PFS_{\text{Enzalutamide}}]^{\frac{1}{HR_{PFS}}};$$

где HR_{OS} (HR_{PFS}) — отношение рисков (ОР) смерти (прогрессирования или смерти) при применении энзалутамида по сравнению со случаем использования абиратерона.

В настоящее время доступны результаты нескольких работ, в которых проводилось не прямое сравнение энзалутамида и абиратерона и рассчитаны необходимые ОР по указанным конечным точкам [10, 11]. В обоих исследованиях получены выводы о статистически значимо более высокой эффективности энзалутамида по сравнению с абиратероном по критерию выживаемости без радиологического прогрессирования и отсутствии статистически значимых различий в показателях общей выживаемости.

При этом в обоих исследованиях данные об эффективности применения энзалутамида до химиотерапии были взяты из работы, опубликованной в 2014 г. [12]. Однако в 2017 г. было выпущено обновление результатов рандомизированного контролируемого

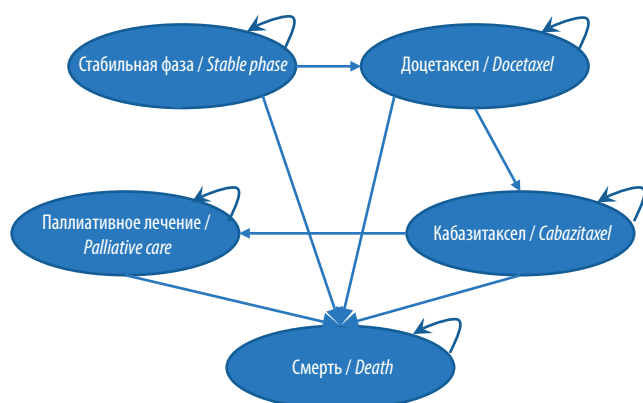


Рис. 1. Марковская модель прогрессирования метастатической кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы
Fig. 1. Markov model of metastatic castration-resistant prostate cancer progression

Таблица 1. Результаты непрямого сравнения

Table 1. Results of the indirect treatment comparison

Вид лечения Type of treatment	Препарат сравнения Comparator	Критерий эффективности Outcome measure	Источник Source	Отношение рисков (95 % ДИ*) Hazard ratio (95 % CI*)
Энзалутамид Enzalutamide	Плацебо Placebo	Выживаемость без радиографического прогрессирования Radiographic progression free survival	Рандомизированное контролируемое исследование T. Beer и соавт., 2017 PREVAIL [13] Randomized controlled trial by T. Beer et al., 2017 PREVAIL [13]	0,32 (0,28–0,36)
Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone	Плацебо + преднизолон Placebo + prednisolone		Рандомизированное контролируемое исследование D.E. Rathkopf и соавт., 2014 COU-AA-302 [14] Randomized controlled trial by D.E. Rathkopf et al., 2014 COU-AA-302 [14]	0,52 (0,45–0,61)
Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone		Собственные данные Own data	0,62 (0,51–0,75)

*Если ДИ не содержит «1», различия статистически значимы. Если ДИ содержит «1», статистически значимые различия не выявлены.

*In case CI doesn't include "1", the difference is significant. Otherwise there is no significant difference.

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

исследования PREVAIL [13], в котором содержатся актуализированные данные по ключевым конечным точкам: общей выживаемости и выживаемости без радиографического прогрессирования. В этой работе длительность наблюдения при оценке общей выживаемости составила 45 мес, при оценке выживаемости без прогрессирования – 36 мес (в более ранней публикации по исследованию PREVAIL [12], которая лежит в основе опубликованных не прямых сравнений [10, 11], соответствующие периоды наблюдений составили 33 и 18 мес). В свою очередь, в последних опубликованных данных по абиратерону [14] длительность наблюдения при оценке общей выживаемости составила 35 мес и при оценке выживаемости без радиографического прогрессирования – 33 мес.

С учетом изложенного для целей моделирования выживаемости без радиографического прогрессирования на фоне применения абиратерона было решено провести собственное не прямое сравнение энзалутамида и абиратерона по указанному критерию эффективности. Это мотивировано тем, что по сравнению с предыдущей публикацией по исследованию PREVAIL [12], положенной в основу не прямых сравнений [10, 11], длительность наблюдения в обновленной публикации по исследованию PREVAIL [13] при оценке выживаемости без прогрессирования значительно ближе к соответствующей длительности

наблюдения в последней опубликованной работе по исследованию COU-AA-302 [14].

Ключевым допущением проведенного нами не прямого сравнения является предпосылка об эквивалентности плацебо и комбинации плацебо + преднизолон. Результаты собственного не прямого сравнения (табл. 1) показывают, что ОР радиографического прогрессирования при применении энзалутамида по сравнению с абиратероном составляет 0,62, причем различия в эффективности статистически значимы (для ОР 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,75).

Для целей моделирования общей выживаемости при применении абиратерона было принято решение использовать ОР смерти при использовании энзалутамида по сравнению со случаем использования абиратерона, рассчитанное ранее в сетевом метаанализе [11]: 0,95 (95 % ДИ 0,77–1,16), так как в публикации по рандомизированному контролируемому исследованию PREVAIL 2014 г. [12] длительность периода наблюдения при оценке общей выживаемости на фоне энзалутамида ближе к соответствующему показателю в исследовании абиратерона [14] по сравнению с обновленными данными 2017 г. [13].

В-третьих, по сравнению с опубликованной нами ранее работой [5] в настоящем исследовании был изменен принцип учета расходов на лекарственную терапию доцетаксолом и кабацитаксолом. В текущей версии модели расходы на 1 цикл применения

Таблица 2. Стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг

Table 2. Drug and medical services costs

Вид расходов Type of expenses	Цена (с учетом НДС), руб. Cost (including VAT), rubles	Единица Unit	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	171 314	40 мг № 112 40 mg № 112	Цена производителя Manufacturer's cost
Абиратерон* Abiraterone	207 224	250 мг № 120 250 mg № 120	См. примечание See note
Преднизолон Prednisolone	27,76	30 мг № 3 30 mg № 3	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Золедроновая кислота Zoledronic acid	12 564	0,8 мг/мл 5 мл № 1 0.8 mg/ml 5 ml № 1	
Трамадол Tramadol	77	50 мг № 10 50 mg № 10	
Морфин Morphine	235,8	10 мг № 10 10 mg № 10	
Амбулаторное посещение Outpatient visit	473,8	1 посещение в профилактических целях 1 visit for prevention	Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в России на 2019 г. Program of State Guarantee of Free Medical Care to the citizens of the Russian Federation of 2019
Базовая ставка госпитализации в дневной стационар Base rate of hospitalization into day-patient care facility	17 340	1 случай госпитализации 1 hospitalization case	90 % от средних нормативов затрат за счет средств обязательного медицинского страхования в 2019 г., предусмотренных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в России на 2019 г. 90 % of 1 hospitalization case normative costs funded by mandatory medical insurance in 2019 provided for by Program of State Guarantee of Free Medical Care to the Citizens of the Russian Federation of 2019
Базовая ставка госпитализации в круглосуточный стационар Base rate of hospitalization into all-day patient care facility	28 874	1 случай госпитализации 1 hospitalization case	

*Цена на абиратерон была рассчитана исходя из медиан зарегистрированных в ГРЛС цен на оригинальный лекарственный препарат (Зитига, медиана зарегистрированных цен 224 660 руб. без НДС за упаковку 250 мг № 120) и воспроизведенный абиратерон (медиана зарегистрированных цен 179 710 руб. без НДС за упаковку 250 мг № 120), которые затем были взвешены по доле оригинального абиратерона исходя из фактических закупок в 2018 г. (доля оригинала 19,3 %).

*Price for abiraterone was calculated by weighting median SRMR price of original drug (Zytiga): 224 660 rubles without VAT, and median SRMR price of generic abiraterone: 179 710 rubles without VAT (SRMR), where weight for original drug was 19.3%, according to share of Zytiga in all abiraterone government procurements in 2018.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств.

Note. VAT — value added tax; SRMR — State Registry of Medicinal Remedies.

данных лекарственных препаратов были оценены в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2019 г. [15], согласно которым коэффициент затратности госпитализации в дневной стационар для проведения химиотерапии доцетакселом в режиме 75 мг/м² 1 раз в 3 нед составляет 4,26, а для терапии кабацитакселом в режиме 25 мг/м² 1 раз в 3 нед — 14,57. В качестве базовой ставки госпитализации

в дневной стационар было использовано значение, равное 17 340 руб., рассчитанное как 90 % от среднего норматива затрат на 1 случай госпитализации, предусмотренного Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [16].

Таким образом, стоимость одного 3-недельного цикла применения доцетаксела в модели составляет 73 866 руб., а кабацитаксела — 252 636 руб. При этом указанные суммы включают все сопутствующие

Таблица 3. Коэффициенты относительной затратоемкости госпитализаций по поводу нежелательных явлений, использованные в расчетах
Table 3. Relative input intensity coefficients for hospitalizations due to adverse events used in the calculations

Диагноз госпитализации Hospitalization diagnosis	Коэффициент относительной затратоемкости (дневной стационар) Cost weight (for day-patient treatment facility)	Коэффициент относительной затратоемкости (круглосуточный стационар) Cost weight (for all-day patient treatment facility)
Нейтропения Neutropenia	0,91	1,09
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,91	3,02
Анемия Anemia	0,91	0,94
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,41	4,5
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0,91	1,09

Примечание. Источник данных — Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-7543 от 21.11.2018 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
Note. Data source — Ministry of Health official letter No 11-7/10/2-7543 from 21.11.2018 “About recommended practice for payment for medical care by means of mandatory medical insurance”.

расходы (оплата труда, расходные материалы, премедикация антигистаминами и др.), поэтому отдельный учет данных видов затрат в настоящей версии модели был исключен.

В-четвертых, в настоящем исследовании были обновлены цены на лекарственную терапию и медицинскую помощь (табл. 2), а также относительные коэффициенты затратоемкости госпитализаций по поводу нежелательных явлений (табл. 3). Кроме этого, был исключен отдельный учет расходов на колониестимулирующие факторы при лечении нейтропении.

В-пятых, по сравнению с оригинальным исследованием [5] в настоящей версии модели добавлен учет расходов на оказание паллиативной помощи в условиях круглосуточного стационара. Предполагается, что такую помощь получают 10,5 % пациентов (частота оценена на основании соотношения общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2017 г. (30 587 случаев) [2] и смертности от онкологических заболеваний (290 662 умерших) [1]). Средняя длительность пребывания в стационаре при оказании паллиативной медицинской помощи была принята равной фактическому значению за 2017 г.: 13,5 дней [2]. Стоимость 1 койко-дня в стационаре при оказании паллиативной помощи рассчитана на основании финансового норматива затрат, предусмотренного

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [16] — 2022,9 руб.

В-шестых, анализ «влияние на бюджет» в настоящем исследовании проведен с учетом числа пациентов, претендующих на терапию с использованием рассматриваемых вариантов сравнения в 1-й линии лечения мКРРПЖ (в оригинальном исследовании [5] анализ «влияния на бюджет» проводили в расчете на гипотетическую популяцию пациентов размером 100 человек). Численность пациентов, потенциально претендующих на получение энзалутамида или абиратерона в 1-й линии терапии мКРРПЖ, была определена на основании данных по числу пациентов с РПЖ в 2017 г., стоящих на учете 5 лет и более [2], — 87 237 человек, а также о доле пациентов с КРРПЖ среди указанных выше пациентов (10 %) [17] и о доле пациентов с метастазами среди пациентов с КРРПЖ (84 %) [17]. Таким образом, предполагается, что 8,4 % пациентов с РПЖ, стоящих на учете более 5 лет, имеют мКРРПЖ — 7 328 человек.

Наконец, анализ чувствительности основных результатов моделирования к колебаниям ключевых параметров модели в настоящем исследовании был выполнен в 2 вариантах — одностороннем и вероятностном*. При этом при проведении одностороннего анализа чувствительности оценивалось изменение

*В одностороннем анализе чувствительности оценивается изменение изучаемого результата моделирования при колебании 1 параметра модели, в то время как все остальные предпосылки соответствуют базовому сценарию. В вероятностном анализе чувствительности все параметры модели изменяются одновременно.

Таблица 4. Параметры модели, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

Table 4. Parameters tested in the sensibility analysis

Параметр модели Model parameter	Базовое значение Base case	Диапазон изменений (в одностороннем и вероятностном анализе чувствительности) Variation range (for both one way and probabilistic sensitivity analysis)	Вид распределения (в вероятностном анализе чувствительности) Type of distribution (in probabilistic sensitivity analysis)
Цена на энзалутамид (с учетом НДС) Price for enzalutamide (including VAT)	171 314 руб. 171 314 rubles	154 184–188 445 руб. (± 10 % от базовой цены) 154 184–188 445 rubles (± 10 % from base price)	Равномерное Uniform
Цена на абиратерон (с учетом НДС) (оригинал) Price for abiraterone (including VAT) (original)	247 126 руб. 247 126 rubles	222 414–271 839 руб. (± 10 % от базовой цены) 222 414–271 839 rubles (± 10 % from base price)	
Цена на абиратерон (с учетом НДС) (воспроизведенный) Price for abiraterone (including VAT) (generic)	197 681 руб. 197 681 rubles	177 913–217 449 руб. (± 10 % от базовой цены) 177 913–217 449 rubles (± 10 % from base price)	
Доля оригинального абиратерона в закупках Share of original abiraterone in procurements	19 %	0–100 %	
Отношение рисков при применении энзалутамида против абиратерона по критерию общей выживаемости Overall survival hazard ratio for enzalutamide vs. abiraterone	0,95	0,77–1,16 (в границах 95 % ДИ) 0,77–1,16 (within 95 % CI)	Лог-нормальное Log-normal
Отношение рисков при применении энзалутамида против абиратерона по критерию выживаемости без прогрессирования Progression free survival hazard ratio for enzalutamide vs. abiraterone	0,62	0,51–0,75 (в границах 95 % ДИ) 0,51–0,75 (within 95 % CI)	
Параметры распределения Вейбулла для моделирования критерия общей выживаемости при применении энзалутамида Weibull distribution parameters for enzalutamide overall survival modelling	Параметр 1: 1,937 Параметр 2: 43,058 Parameter 1: 1.937 Parameter 2: 43.058	Параметр 1: 1,769–2,121 Параметр 2: 40,553–45,718 (в границах 95 % ДИ) Parameter 1: 1.769–2.121 Parameter 2: 40.553–45.718 (within 95 % CI)	Лог-нормальное (для обоих параметров) Log-normal (for both parameters)
Параметры распределения Вейбулла для моделирования критерия выживаемости без прогрессирования при применении энзалутамида Weibull distribution parameters for enzalutamide progression free survival modelling	Параметр 1: 1,305 Параметр 2: 26,907 Parameter 1: 1.305 Parameter 2: 26.907	Параметр 1: 1,206–1,411 Параметр 2: 24,988–28,974 (в границах 95 % ДИ) Parameter 1: 1.206–1.411 Parameter 2: 24.988–28.974 (within 95 % CI)	
Способ моделирования общей выживаемости при применении энзалутамида Type of enzalutamide overall survival modelling	Распределение Вейбулла Weibull distribution	Распределения: Гомперца, лог-логистическое, лог-нормальное, экспоненциальное Distributions: Gompertz, log-logistic, log-normal, exponential	Не оценивалось Not included
Способ моделирования выживаемости без прогрессирования при применении энзалутамида Type of enzalutamide progression free survival modelling	Распределение Вейбулла Weibull distribution	Распределения: Гомперца, лог-логистическое, лог-нормальное, экспоненциальное Distributions: Gompertz, log-logistic, log-normal, exponential	

Параметр модели Model parameter	Базовое значение Base case	Диапазон изменений (в одностороннем и вероятностном анализе чувствительности) Variation range (for both one way and probabilistic sensitivity analysis)	Вид распределения (в вероятностном анализе чувствительности) Type of distribution (in probabilistic sensitivity analysis)
Доля пациентов, переходящих на этап паллиативного лечения, среди пациентов, покидающих состояние «стабильная фаза» Share of patients moving from stable phase to palliative care	0 %	0–100 %	Равномерное Uniform
Доля пациентов, переходящих на этап паллиативного лечения, среди пациентов, покидающих состояние «доцетаксел» Share of patients moving from docetaxel phase to palliative care	0 %	0–100 %	

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ДИ — доверительный интервал.

Note. VAT — value added tax; CI — confidence interval.

разницы в прямых медицинских расходах в расчете на 1 пациента в варианте «энзалутамид» по сравнению с вариантом «абиратерон», а в вероятностном в дополнение к этому — разницы в числе прожитых лет жизни (также в расчете на 1 пациента). Число сценариев, рассмотренных в ходе вероятностного анализа чувствительности, составило 30 000. Односторонний анализ чувствительности проводили с использованием программного обеспечения MS Excel (Microsoft, США), а вероятностный — дополнительно с использованием надстройки @Risk (Palisade, Великобритания).

Параметры, изменение которых оценивали в рамках анализа чувствительности, представлены в табл. 4.

Результаты и обсуждение

При применении энзалутамида среднее число прожитых лет за 5-летний период составит 3,01 года, что на 0,06 года больше, чем если в качестве терапии 1-й линии будет использоваться абиратерон, и на 0,48 года больше, чем в случае активного наблюдения (рис. 2).

Стоимость месячного курса терапии мКРПЖ при выборе варианта терапии «энзалутамид» составляет 183 550,71 руб., что на 23 765,75 руб., или на 11,5 %, дешевле по сравнению с вариантом «абиратерон» (табл. 5).

Результаты оценки прямых дисконтированных медицинских затрат на 1 пациента за 5 лет при использовании вариантов «энзалутамид» и «абиратерон» представлены в табл. 6. В случае применения энзалутамида прямые медицинские затраты составляют 5633409 руб., что на 1,2 % ниже, чем в случае использования

абиратерона (5 700 908 руб.) и на 119,3 % выше по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (2 568 478 руб.).

Результаты анализов «затраты—эффективность» и «затраты—полезность» представлены в табл. 7, 8. Видно, что стоимость каждого дополнительного месяца жизни при применении энзалутамида, по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (533 108 руб.), ниже, чем в случае использования абиратерона (623 040 руб.). Аналогичные выводы можно сделать и из результатов анализа «затраты—полезность», причем преимущество энзалутамида в данном случае оказывается более значительным вследствие того, что данный препарат характеризуется лучшей выживаемостью без прогрессирования по сравнению с абиратероном.

Анализ «влияние на бюджет» также показал некоторое превосходство энзалутамида: в случае выбора этого

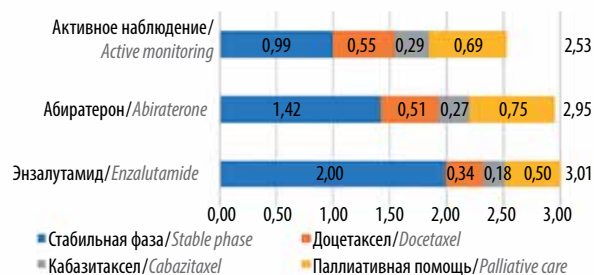


Рис. 2. Средняя длительность пребывания пациентов в состояниях модели за период моделирования (5 лет), годы. Данные представлены с округлением до сотых

Fig. 2. Mean duration of health states in the model during the modeling period (5 years), years. The data is rounded to hundredths

Таблица 5. Стоимость месячного курса применения энзалутамида и абиратерона

Table 5. Enzalutamide and abiraterone monthly treatment cost

Препарат Drug	Необходимая доза активного вещества в месяц, мг Active substance necessary dose, mg	Количество активного вещества в упаковке Quantity of active substance in the pack	Стоимость упаковки с учетом НДС, руб. Cost of a pack including VAT, rubles	Стоимость 1 мес терапии, руб. Cost of a month of therapy, rubles
Энзалутамид Enzalutamide	$160 \times 30 = 4800$	4480	171 314	183 550,71
Абиратерон Abiraterone	$1000 \times 30 = 30\,000$	30 000	207 224	207 316,46
Преднизолон Prednisolone	$10 \times 30 = 300$	90	27,76	

Примечание. Расчет стоимости упаковки абиратерона приведен в табл. 2. НДС — налог на добавленную стоимость.
Note. Calculation of price for abiraterone is detailed in the table 2. VAT — value added tax.

Таблица 6. Средние дисконтированные расходы на 1 пациента за 5 лет, руб.

Table 6. 5-year mean per patient costs, rubles

Вид затрат Cost type	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Энзалутамид — абиратерон Enzalutamide — abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Стабильная фаза: Stable phase:	4094856	3348455	746401	5297
противоопухолевая лекарственная терапия antineoplastic medications	4087319	3339276	748044	0
амбулаторные посещения outpatient visits	7536	9179	—1643	5297
Доцетаксел: Docetaxel:	476872	723720	—246849	811492
противоопухолевая лекарственная терапия antineoplastic medications	390770	593049	—202279	664973
амбулаторные посещения outpatient visits	5264	7988	—2725	8957
терапия нежелательных явлений therapy of adverse events	7523	11417	—3894	12801
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	66468	100875	—34407	113109
купирование болевого синдрома pain management	6847	10392	—3544	11652
Кабазитаксел: Cabazitaxel:	816289	1236592	—420303	1377454
основная лекарственная терапия main drug therapy	702898	1064816	—361918	1186110
амбулаторные посещения outpatient visits	2768	4194	—1425	4671
терапия нежелательных явлений therapy of adverse events	25711	38950	—13239	43387
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	34957	52956	—17999	58988
купирование болевого синдрома pain management	49955	75676	—25721	84296

Вид затрат Cost type	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Энзалутамид — абиратерон Enzalutamide — abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Паллиативная помощь: Palliative care:	245 392	392 141	—146 749	374 236
лечение в стационаре inpatient care	797	22 460	—21 663	21 331
амбулаторные посещения outpatient visits	7294	11 024	—3730	10 524
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	92 107	139 210	—47 103	132 893
купирование болевого синдрома pain management	145 194	219 446	—74 252	209 488
Итого <i>Total</i>	5 633 409	5 700 908	—67 499	2 568 478

Таблица 7. Анализ «затраты—эффективность»

Table 7. Cost—effectiveness analysis

Показатель Characteristic	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Расходы, руб. на человека Costs, rubles/person	5 633 409	5 700 908	2 568 478
Инкрементальные затраты, руб. на человека* Incremental costs, rubles/person*	3 064 930	3 132 429	—
Среднее число месяцев жизни за 5 лет, мес Life-months gained during 5 years, months	36,1	35,4	30,4
Инкрементальное число месяцев жизни за 5 лет, мес* Incremental life-months gained during 5 years, months*	5,7	5,0	—
Соотношение «затраты/эффективность», руб./мес Cost/effectiveness ratio, rubles/month	155 886	160 968	84 521
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб./мес* Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/month*	533 108	623 040	—

*По сравнению с вариантом «активное наблюдение».

*Versus active monitoring.

варианта 1-й линии терапии мКРРПЖ для потенциальной группы больных ($n = 7328$) расходы государственного здравоохранения России за 5 лет окажутся на 495 млн руб. (1,2 %) меньше, чем в случае использования абиратерона для лечения такой же популяции пациентов.

Результаты одностороннего анализа чувствительности изменения разницы в расходах на 1 пациента

при колебании основных предпосылок модели представлены на рис. 3. Наибольшая вариативность результатов наблюдается при изменении параметров стоимости терапии с использованием препаратов сравнения (цены на лекарственные препараты, доля закупок оригинального абиратерона), применяемое в расчетах отношения рисков при использовании

Таблица 8. Анализ «затраты—полезность»

Table 8. Cost—utility analysis

Показатель Characteristic	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Расходы, руб. на человека Costs, rubles/person	5 633 409	5 700 908	2 568 478
Инкрементальные затраты, руб. на человека*	3 064 930	3 132 429	—
Среднее число месяцев жизни с поправкой на качество за 5 лет, мес Quality adjusted life-months during 5 years, months	27,2	24,9	20,8
Инкрементальное число месяцев жизни с поправкой на качество за 5 лет, мес*	6,4	4,2	—
Соотношение «затраты/полезность», руб./мес Cost/utility ratio, rubles/month	206 939	228 535	123 531
Инкрементальное соотношение «затраты/полезность», руб./мес*	476 631	754 212	—

*По сравнению с вариантом «активное наблюдение».

*Versus active monitoring.

абиратерона против энзалутамида по критерию общей выживаемости, а также доли пациентов, переходящих в стадию паллиативного лечения из стабильной стадии, т.е. минуя химиотерапию.

Результаты вероятного анализа чувствительности прямых медицинских расходов к изменениям используемых в модели предпосылок представлены на рис. 4. Согласно полученным данным в 48,3 % случаев применение энзалутамида оказывается дешевле, чем использование абиратерона, в 69,1 % случаев энзалутамид оказывается более эффективным (с точки зрения общей выживаемости). На рис. 4 также отмечен базовый сценарий: разница в –67 499 руб. расходов на 1 больного и +0,7 прожитых человеко-лет (энзалутамид минус абиратерон).

Из проведенного анализа чувствительности видно, что полученные результаты сильно зависят от заложенных в модель предпосылок, соответственно, их интерпретация должна осуществляться с осторожностью. При этом даже при колебании исходных параметров в достаточно широких границах прямые медицинские расходы, связанные с терапией энзалутамидом, в одностороннем анализе чувствительности не превышают прямые медицинские расходы,

связанные с терапией абиратероном, более чем на 10,5 %.

Заключение

- Стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием энзалутамида составляет 183 551 руб., что на 23 766 руб., или на 11,5 %, дешевле по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном.
- При использовании энзалутамида прямые медицинские расходы за 5 лет в расчете на 1 пациента составляют 5 633 409 руб., что на 1,2 % ниже по сравнению с применением абиратерона (5 700 908 руб.) и на 3,1 млн руб. больше по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (2 568 478 руб.).
- Энзалутамид характеризуется лучшим инкрементальным соотношением «затраты/эффективность», чем абиратерон: в первом случае прямые медицинские расходы на 1 дополнительный месяц сохраненной жизни по сравнению с вариантом «активное наблюдение» составляют 533 108 руб., во втором — 623 040 руб.

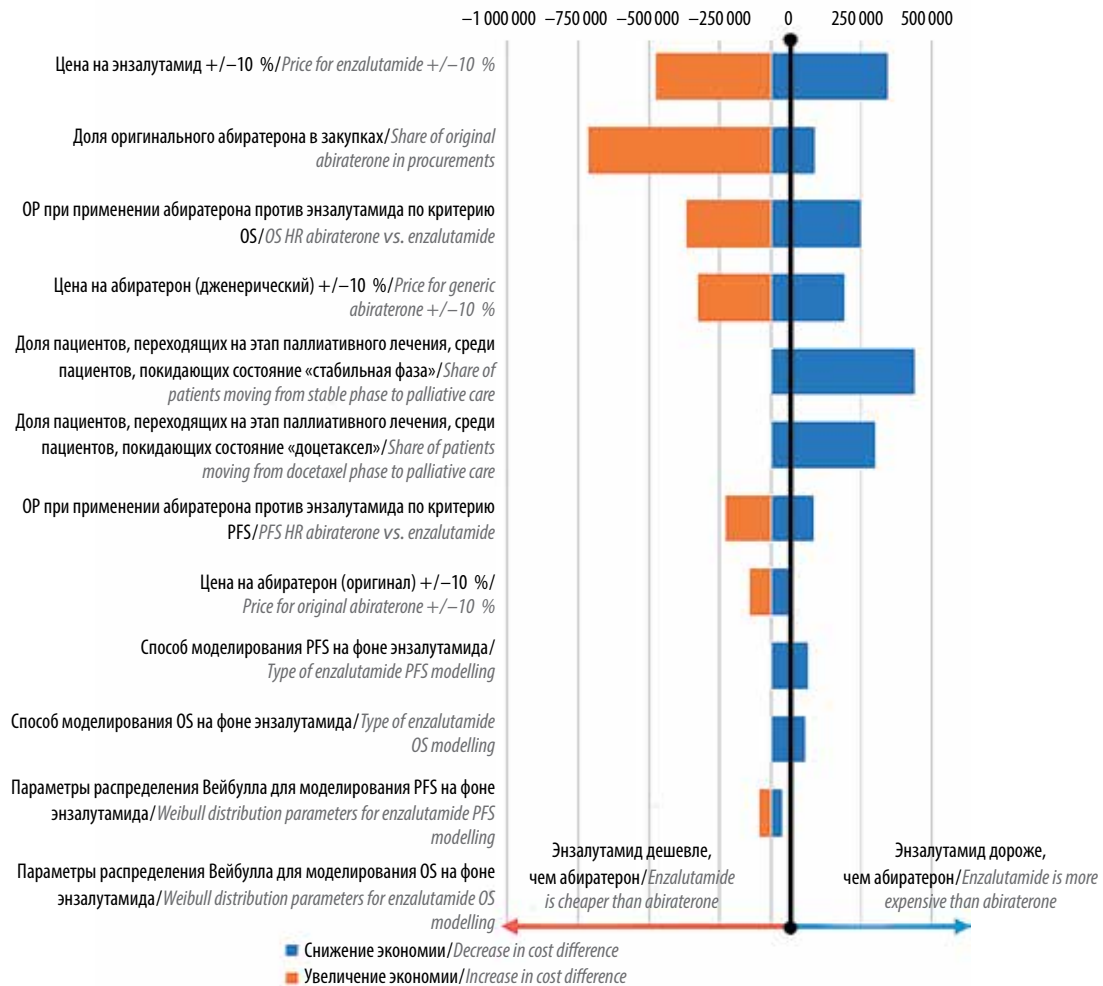


Рис. 3. Анализ чувствительности разницы в дисконтированных затратах на 1 пациента (энзалутамид минус абиратерон), руб. *OP* — отношение рисков; *OS* — общая выживаемость; *PFS* — выживаемость без прогрессирования
Fig. 3. Discounted cost per person sensitivity analysis (enzalutamide minus abiraterone), rubles. *HR* — hazard ratio; *OS* — overall survival; *PFS* — progression free survival

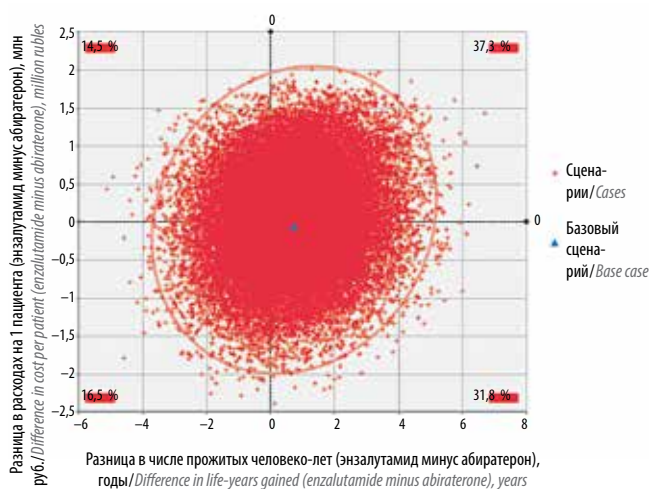


Рис. 4. Вероятностный анализ чувствительности
Fig. 4. Probabilistic sensitivity analysis

Аналогичные выводы следуют из результатов анализа «затраты—полезность»: 476 631 руб. за дополнительный месяц жизни с поправкой на ее качество для энзалутамида против 754 212 руб. за дополнительный месяц жизни с поправкой на ее качество для абиратерона.

- Численность пациентов, которые потенциально могут претендовать на получение энзалутамида или абиратерона в 1-й линии терапии мКРПЖ за счет средств государственного здравоохранения в России, составляет 7328 человек. В случае, если указанные пациенты будут получать энзалутамид, за 5 лет расходы государственного здравоохранения России окажутся на 494,6 млн руб. (1,2 %) меньше по сравнению с расходами на лечение таких же пациентов с использованием абиратерона.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Рак предстательной железы, 2018. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. [Prostate cancer, 2018. Clinical guidelines rubricator of Russian Ministry of health. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. (In Russ.)].
4. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В. Фармакоэкономическое исследование применения препарата абиратерона для лечения больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016;25(3):54–67. [Avxentyev N.A., Derkach E.V. Pharmacoeconomic analysis of abiraterone for treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor 2016;25(3):54–67. (In Russ.)].
5. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамида у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2017;13(3):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):76–86. (In Russ.)].
6. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Фролов М.Ю. Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида или абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018;11(4):16–27. [Avxentyev N.A., Makarov A.S., Frolov M.Yu. Direct medical costs of using enzalutamide or abiraterone in chemotherapy-naive patients with metastatic castration resistant prostate cancer. Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmaeconomics. Modern Pharmaeconomics and Pharmacoeconomics 2018;11(4):16–27. (In Russ.)].
7. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела после химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2018;33(3):62–74. [Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarov A.S. Pharmacoeconomic evaluation of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel for the treatment of post-chemotherapy patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice 2018;33(3):62–74. (In Russ.)].
8. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017;10(3):12–21. [Mazin P.V., Mazina N.K. Comparative pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer patients. Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmaeconomics. Modern pharmaeconomics and Pharmacoeconomics 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
9. Постановление Правительства России от 28.08.2014 № 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Government of the Russian Federation from 28.08.2014 No. 871 (ed. on 20.11.2018) "On the approval of the Rules of formation of lists of medications for medical use and minimal range of medications necessary for medical care". (In Russ.)].
10. Chopra A., Georgieva M., Lopes G. et al. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. Prostate 2017;77(6):639–46. DOI: 10.1002/pros.23309.
11. McCool R., Fleetwood K., Glanville J. et al. Systematic review and network meta-analysis of treatments for chemotherapy-naive patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. Value Health 2018;21(10):1259–68. DOI: 10.1016/j.jval.2018.03.012.
12. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
14. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
15. Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-7543 от 21.11.2018 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 11-7/10/2-7543 from 21.11.2018 "On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance." (In Russ.)].
16. Постановление Правительства России от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 10.12.2018 No. 1506 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2019 and the planned period of 2020 and 2021." (In Russ.)].
17. Kirby M. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Practice 2011;65(11):1180–92.

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

М.Ю. Фролов: написание текста рукописи;

Ю.В. Макарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

M.Yu. Frolov: article writing;

Yu.V. Makarova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Авксентьев/N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

М.Ю. Фролов/M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Ю.В. Макарова/Yu. V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Астеллас».

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

Статья поступила: 06.05.2019. **Принята к публикации:** 13.06.2019.

Article received: 06.05.2019. **Accepted for publication:** 13.06.2019.

Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной и неоадъювантной терапии рака мочевого пузыря

И.Н. Заборский¹, С.А. Иванов¹, Т.Ю. Мушкарina¹, О.Б. Карякин¹, Е.Г. Кузьмина¹, К.Н. Сафиуллин¹,
В.С. Чайков¹, А.В. Троянов¹, И.О. Дементьев¹, М.Р. Касымов¹, Г.А. Демяшкин²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Иван Николаевич Заборский i.zaborskii@mail.ru

Применение иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается наиболее перспективным методом в случае невозможности проведения химиотерапии цисплатином или прогрессирования на фоне лечения последним. Этот метод является методом выбора и может продлить жизнь больного. В частности, использование ингибиторов контрольных точек позволяет реализовать эффективное лечение рака мочевого пузыря. Однако для назначения иммунных препаратов необходимо наличие у пациента точек приложения действия этих средств. Именно персонализированный подход позволит приумножить эффективность лечения и прогнозирования течения заболевания, максимально воздействуя на улучшение качества жизни.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, иммунотерапия, химиотерапия, рецептор PD-1, PD-L1, PD-L2, морфологическая спецификация

Для цитирования: Заборский И.Н., Иванов С.А., Мушкарina Т.Ю. и др. Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной и неоадъювантной терапии рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(2):100–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106

Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer

I.N. Zaborskiy¹, S.A. Ivanov¹, T.Yu. Mushkarina¹, O.B. Karyakin¹, E.G. Kuzmina¹, K.N. Safiullin¹,
V.S. Chaykov¹, A.V. Troyanov¹, I.O. Dementiev¹, M.R. Kasymov¹, G.A. Demyashkin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

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

Use of immunotherapy in treatment of muscle-invasive bladder cancer remains the most promising method in case of impossibility of chemotherapy with cisplatin or progression during cisplatin treatment. This approach is the method of choice and can prolong patient's life. In particular, use of checkpoint inhibitors allows to obtain effective treatment of bladder cancer. However, to prescribe immunotherapeutic medication, patient must have point of application for these drugs. Individualized approach will allow to increase treatment effectiveness and disease prognosis while maximally improving the quality of life.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, immunotherapy, chemotherapy, PD-1 receptor, PD-L1, PD-L2, morphological specification

For citation: Zaborskiy I.N., Ivanov S.A., Mushkarina T.Yu. et al. Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):100–6.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет около 3 % в структуре общей онкологической заболеваемости,

а летальность от данного заболевания — 14,9 случая на 100 тыс. населения в разных регионах России. Выявляемость РМП в России в 2017 г. составила

74,1 случая на 100 тыс. населения. Причем прирост заболеваемости РМП за 10 лет вырос в 1,5 раза [1]. Улучшение оснащенности клиник высокотехнологичным оборудованием способствовало повышению выявления ранних стадий РМП.

Диагностика рака мочевого пузыря

На рисунке представлена схема стадирования РМП [2]. Основной формой РМП является немышечно-инвазивный рак (рак *in situ*, Ta, T1), диагностируемый у 75–80 % больных [3, 4]. В 20–25 % случаев встречается мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также распространенные формы заболевания с метастазами [5]. Подразделение РМП на немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный является обоснованием для выбора тактики лечения.

Изучение МИРМП в настоящее время невозможно без иммуногистохимического исследования, поскольку мышечно-инвазивные опухоли биологически неоднородны. В связи с этим согласно современным гистологическим концепциям все опухоли РМП распределяются на 3 основных морфологических подтипа: базальноподобный, люминальный и p53-подобный [6].

Для базальноподобного МИРМП (CK5/6+, CD44+, CK20–) характерны наличие биомаркеров, выявляемых также при базальноподобном раке молочной железы, активация p63, высокая степень дифференцировки плоского эпителия и более агрессивное течение заболевания. Эти опухоли чувствительны к проведению платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии.

Люминальный МИРМП (CK5/6–, CD44–, CK20+) имеет признаки повышенной транскрипции

рецептора PPAR γ (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом) и рецепторов эстрогенов, для них также характерны активирующие мутации FGFR3 (рецептор фактора роста фибробластов 3), что указывает на потенциальную чувствительность к ингибиторам FGFR. Эти опухоли в отличие от базальноподобного варианта имеют относительно благоприятный прогноз.

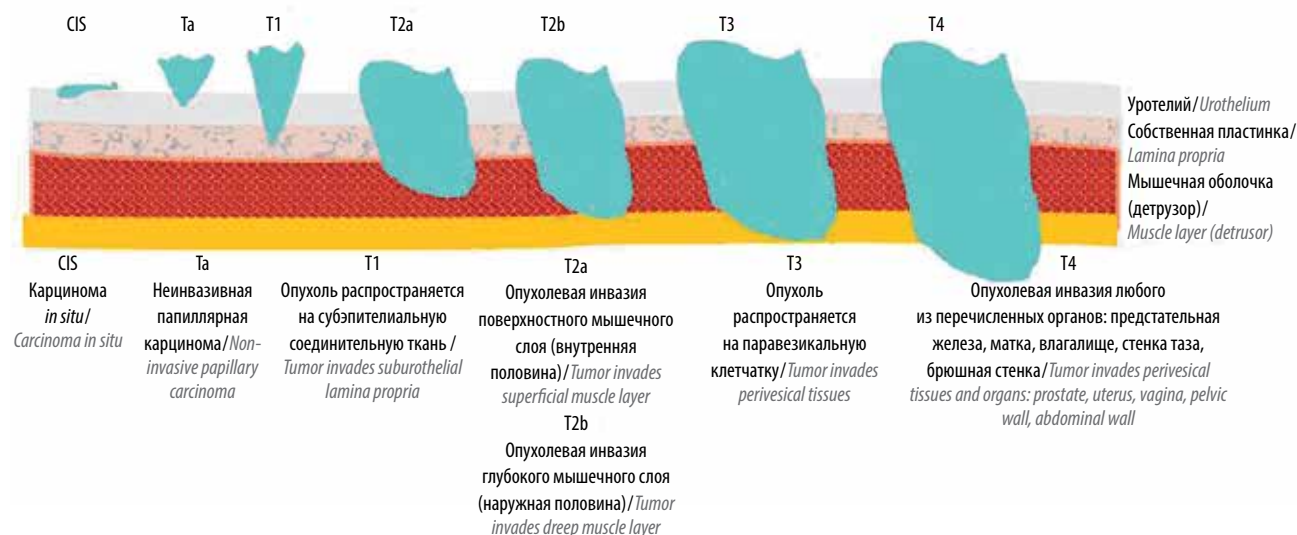
Для p53-подобного МИРМП характерна резистентность к неoadъювантной терапии метотрексатом, винбластином, доксорубицином и цисплатином. После проведения химиотерапии фенотип всех резистентных опухолей изменяется на p53-подобный. Этот подтип соответствует люминальному A подтипу рака молочной железы с невысоким пролиферативным потенциалом.

Морфологические варианты имеют большое значение для прогноза заболевания, оценки ответа на проводимую химиотерапию, а также для дальнейшей разработки таргетных препаратов [7].

Методы лечения

Наиболее распространенный метод лечения немышечно-инвазивного РМП стадии Ta–T1 – хирургический: трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью, позволяющая выполнить полную эрадикацию опухолевых клеток. Однако проведение трансуретральной резекции не всегда избавляет пациента от рецидива заболевания [8].

В связи с этим разрабатывают различные схемы послеоперационного лечения больных РМП. В частности, применяют адъювантное внутрипузырное введение вакцины бациллы Кальмета–Герена (БЦЖ) или химиопрепаратов (митомицин С, доксорубицин, эпирубицин). Однократного внутрипузырного



Стадирование рака мочевого пузыря (адаптировано из [2])
Bladder cancer staging (adapted from [2])

введения химиопрепарата достаточно для пациентов низкой группы риска развития рецидива [9]. При промежуточном и высоком риске возможно назначение регулярной внутривезикулярной химиотерапии или БЦЖ-терапии, снижающих риск возникновения рецидива после трансуретральной резекции [10].

При МИРМП II стадии с частотой выявляемости в 2017 г. 25,7 % и III стадии с частотой выявляемости 12,9 % рекомендуется проведение цистэктомии (с тазовой лимфаденэктомией или без нее). Вместо этого может быть выполнена химиотерапия или лучевая терапия, в случае необходимости завершающаяся операцией [1, 11].

При РМП стадии T4 с частотой выявляемости 9,9 %, вовлечении забрюшинных лимфатических узлов и наличии отдаленных метастазов основной метод лечения — системное введение цитостатических или иммунотерапевтических препаратов [1, 12].

Прогноз

Необходимо отметить, что в текущий период не существует модели течения опухолевого процесса, позволяющей прогнозировать результаты лечения с высокой точностью.

Установлено, что прогноз РМП зависит от стадии процесса и характера проводимого лечения. Пятилетняя выживаемость при стадиях T1 и T2 обычно составляет 50–80 %, при стадиях T3 и T4 — 20–30 %. После радикальной операции 5-летняя выживаемость достигает 50 %. Наилучшие результаты наблюдаются при комбинированном лечении (хирургическое вмешательство с иммуно-, химио- или лучевой терапией) [13].

В связи с невысокой эффективностью существующих методов терапии актуальными задачами прогноза лечения РМП являются поиск и установление новых молекулярно-клеточных маркеров течения, ответа на терапию и ее эффективности, которые могут быть положены в разработку новых систем прогнозирования.

Одним из таких факторов можно считать повышенную мутационную нагрузку, которая, как выяснено в последние годы, часто встречается при уротелиальном раке. Показано, что иммуно- и химиотерапия более радикально элиминируют опухоли с высокой мутационной нагрузкой, что может служить важным критерием предпочтения этого подхода, предполагающего большую эффективность с благоприятным прогнозом лечения.

В последние годы в связи с разработкой новых эффективных иммунотерапевтических препаратов в клинической практике вновь вернулся интерес к методам «четвертой» модальности — иммунотерапии. Использование лекарств, регулирующих иммунный ответ, помогает бороться с такими трудно

поддающимися лечению опухолями, как меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и РМП [14].

Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ разработали подходы, открывающие иммунной системе доступ к опухоли — блокаду белков-контролеров, так называемых иммунных контрольных точек на поверхности Т-лимфоцитов. К ним относятся антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и рецептор программируемой гибели клеток (PD-1). Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. Например, при активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «уклонения» злокачественных клеток от надзора иммунной системы. Моноклональные антитела анти-PD-1 или к его лиганду анти-PD-L1 блокируют рецепторы или лиганд, что предотвращает ингибирование цитотоксических лимфоцитов и тем самым способствует реализации противоопухолевого иммунитета, улучшая результаты лечения злокачественных опухолей [15].

Показано, что РМП свойственна высокая экспрессия PD-L1, которая прямо коррелирует со стадией заболевания и грацией опухоли. Эти факторы теоретически обосновывают потенциальную эффективность ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке. Определение чувствительности к иммунотерапии осуществляется по оценке системы молекулярно-клеточных маркеров PD-1/PD-L1 [16].

Роль микроокружения

в развитии злокачественных новообразований

При злокачественном росте активация иммунной системы на начальном этапе онкогенеза сменяется процессами иммунного ингибирования. Опухоль оказывает непрерывное динамическое влияние на соотношение этих процессов, формируя тем самым подходящее микроокружение и условия для выживания, пролиферации, инвазии и метастазирования [17, 18]. Активное взаимодействие раковых и иммунокомпетентных клеток представляет комплекс молекулярно-клеточных событий в ходе воспалительной реакции. Воспалительный опухолевый инфильтрат представлен клетками врожденного и адаптивного иммунного ответа: гранулоцитами, макрофагами, дендритными клетками, NK-, T-, NKT-лимфоцитами [19, 20]. Совокупность этих клеток в опухолевой ткани гетерогенна по составу и оказываемому функциональному воздействию. Часть из них участвует в специфичном иммунном ответе против злокачественных клеток,

как это свойственно норме. Имеется ряд работ, показывающих благоприятный прогноз заболевания, связь с продолжительностью жизни пациентов при инфильтрации NK-клетками ($CD3^- CD16^+ CD56^+$), хелперами ($CD3^+ CD4^+$) и цитотоксическими ($CD3^+ CD8^+$) лимфоцитами [21–23]. Некоторые же иммунные клетки начинают формировать противоопухолевую толерантность, способствуя уходу опухоли от иммунологического надзора и прогрессированию злокачественного процесса. Отсутствие ответа на раковые антигены развивается благодаря ингибирующим сигналам и факторам супрессии, производимым и выделяемым как непосредственно самой опухолью (VEGF, TGF-beta, IL-10 и т. д.), так и опосредованно с помощью супрессорных механизмов регуляторных Т-клеток, супрессорных клеток миелоидного происхождения, M2-макрофагов [24, 25]. Накоплены многочисленные данные, показывающие связь увеличения числа супрессорных клеток со стадией заболевания, тяжестью течения онкологического процесса и в большинстве случаев с плохим прогнозом за счет угнетения функции эффекторных и антигенпрезентирующих клеток [26–28]. Таким образом, при многостадийности развития опухолевого процесса происходит переориентирование иммунного ответа от борьбы со злокачественной трансформацией в сторону подчинения потребностям опухоли. В настоящее время в мировых исследованиях наблюдается смена парадигмы использования иммунологических подходов лечения онкологических заболеваний, направленных на преодоление ингибирующего влияния клеток супрессорного фенотипа, а не на поиск дополнительных способов активации иммунной системы.

Ключевая роль в блокировании противоопухолевого иммунного ответа принадлежит регуляторным Т-клеткам ($CD4^+ CD25^+ FOXP3^+$) и описанной выше системе иммунологических контрольных точек — рецептору PD-1 (CD279) и его лигандам PD-L1 (CD274, B7H1), PD-L2 (CD273, B7DC). В норме они поддерживают гомеостаз работы иммунитета, подавляя аутоагрессию собственных клеток, что отражает их существенный вклад в механизмы отрицательной иммунной регуляции. Регуляторные Т-клетки обладают многочисленным арсеналом биологически активных молекул (CTLA-4, ICOS, LAG3, LAP, PD-1, CD39 и т. д.) для реализации супрессорного воздействия на многие типы иммунных клеток. С помощью хемокинов опухоль привлекает эту популяцию в свое микроокружение [29].

Рецептор PD-1 представляет собой костимуляторную молекулу семейства CD28, которая экспрессируется на моноцитах, активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, NK-клетках. Экспрессия трансмембранного белка PD-L1 обнаруживается на Т- и В-лимфоцитах, эндотелиальных, гемопоэтических, эпите-

лиальных и опухолевых клетках. PD-L2 встречается реже, присутствует на дендритных клетках, активированных макрофагах и клетках опухоли. В связи с этим PD-L1 имеет больший спектр приложений в проведении ингибирующего сигнала. Используя взаимодействие PD-1/PD-L1, опухоль супрессирует эффекторные Т-лимфоциты (цитотоксичность, секрецию цитокинов), индуцирует апоптоз антигенпрезентирующих клеток, способствует дифференцировке хелперных лимфоцитов в регуляторные Т-клетки [29, 30, 31]. Снятие функциональной толерантности противоопухолевой иммунной защиты, вызываемой опухолью, использующей механизм PD-1 (иммунные клетки)/PD-L1 (опухоль), привело к открытию новых подходов в иммунотерапии. В настоящее время одобрены препараты ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб, демонстрирующие высокий клинический ответ на терапию [32, 33]. Это дополнительно подчеркивает важную роль иммунных механизмов, участвующих в регуляции функциональной активности эффекторов противоопухолевого иммунитета. Механизм действия этих препаратов заключается в блокировании на уровне рецепторов или лигандов сигнальных путей в Т-лимфоцитах, которые снижают их цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток. Рецептор PD-1 (CD279) экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках). Этот рецептор активируется лигандом PD-L1 (CD274) и в меньшей степени PD-L2, в синтезе которых принимают участие различные типы стволовых, антигенпредставляющих, лимфоцитарных и других клеток. После взаимодействия рецептора с лигандом происходит фосфорилирование его центрального домена, и в Т-лимфоците запускается сигнальный путь, приводящий к снижению продукции цитокинов, участвующих в противоопухолевом ответе [34].

Локальные и системные изменения опухоли и ее микроокружения

Современная концепция развития опухоли базируется на последовательном поэтапном снижении надзорной функции иммунитета: этапов успешной элиминации опухолевых клеток, равновесного состояния (прирост и удаление опухолевых клеток близки) и фазы преобладания опухоли (неэффективное удаление опухолевых клеток). Первые 2 этапа реализуются преимущественно локально в зоне наименьшей резистентности, т. е. там, где развивается опухоль. Второй и в наибольшей степени третий этапы отражены не только в локальных нарушениях, но и в системных проявлениях.

При формировании РМП с различной степенью инвазивности могут быть выявлены локальные и более общие молекулярные свидетели нарастания и постепенного превалирования опухоли, происходящего

на фоне истощения функциональных иммунных резервов.

Изучение локальных процессов, способствующих развитию опухоли, роли ее микроокружения, как описано выше, предполагает определение экспрессии лиганда PD-L1 на опухолевых клетках [35].

Кроме этого, в локальном статусе важно наравне с определением морфологического подтипа МИРМП (базальноподобный, люминальный, p53-подобный) оценивать иммуногистохимическими методами экспрессию опухоли гликопротеина Kgaia-1 (KAI-1/CD82). Снижение его экспрессии ассоциировано с изменением сцепления отдельных компонентов внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, уменьшением межклеточных взаимодействий и увеличением подвижности клетки, что приводит к увеличению инвазивной и метастатической способности клеток. Экспрессия KAI-1 уменьшается при прогрессии большинства солидных опухолей эпителиальной природы, включая рак гортани, легкого, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, молочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря.

Постепенное вытеснение иммунного контроля возрастающей активностью опухоли из локальных проявлений расширяется до системного уровня и отражается на состоянии периферического пула иммунокомпетентных клеток. В этот период целесообразна оценка супрессии и остаточного иммунного потенциала периферической крови [36].

Изучение механизмов, способствующих распространению РМП, предполагает учет воспалительной реакции, которая играет важную роль в пролиферации клеток опухоли, ангиогенезе и метастазировании, а также в защите опухоли от действия иммунной системы, т. е. является фактором, влияющим на агрессивность опухоли, способность к прогрессии и метастазированию. Значимыми признаками опухолевого роста могут служить не только местные

условия, отражающие его прогрессирование, но и системные проявления: циркулирующие типы иммунных клеток, их функциональное состояние, медиаторы воспаления и т. д. Поэтому важна оценка системных признаков опухолевого роста, включающая супрессорное звено иммунитета (регуляторные Т-клетки; участие Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1), компоненты противоопухолевого иммунитета (Т-цитотоксические лимфоциты, NK- и NKT-клетки), В-клетки, про- и противовоспалительные цитокины [37].

Заключение

Факторный статистический анализ, включающий учет многочисленных признаков благоприятного и неблагоприятного течения процесса: морфологических иммуногистохимических особенностей, супрессирующих иммунный ответ факторов и функционального состояния эффекторов крови, позволит выделить главные типовые комплексы их взаимодействия с клиническими проявлениями заболевания, оценить иерархию и вклад в общее состояние пациентов.

Применяемый подход расширяет понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы на локальном и системном уровне, выделяя комплексы показателей, имеющих прогностическую и предсказательную значимость. Их выявление до начала терапевтических воздействий может внести свой вклад в развитие усовершенствованного персонализированного подхода в лечении и прогнозировании течения РМП.

В работе отражены результаты исследования, выполненного в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале НМИЦ радиологии, который много лет успешно внедряет в клиническую практику собственные экспериментальные методики в области ядерной медицины, лучевой терапии онкологических и неонкологических заболеваний, управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний о механизмах канцерогенеза [38].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Said N. Roles of SPARC in urothelial carcinogenesis, progression and metastasis. *Oncotarget* 2016;7(41):67574–85. DOI: 10.18632/oncotarget.11590.
3. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. М., 2014. [Volkova M.I., Matveev V.B., Medvedev S.V. et al. Clinical guidelines of diagnosis and treatment of patients with bladder cancer. Moscow, 2014. (In Russ.)].
4. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. [Clinical oncology. Ed. B.P. Matveev. Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Choudhury N.J., Kiyotani K., Yap K.L. et al. Low T-cell receptor diversity, high somatic mutation burden, and high neoantigen load as predictors of clinical outcome in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2016;2(4): 445–52. DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.007.
6. Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг.? XIII Конгресс российского общества онкоурологов 04–05 октября 2018 г. [Karyakin O.B. Bladder cancer: What's new in 2017–2018? XIII Congress of Russian Association of Oncourology October 04–05, 2018. (In Russ.)].

7. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
8. Сафиуллин К.Н. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2012. [Safiullin K.N. Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: Thesis ... of doctor of medical sciences. Obninsk, 2012. (In Russ.)].
9. Рак мочевого пузыря (классика и новации). Гл. 8. Под ред. М.И. Коган. М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Bladder cancer (classics and innovations). Chapter 8. Ed. M.I. Kogan. Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
10. Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. Вестник урологии 2017;5(2):42–9. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49. [Ivanov S.A., Zaborskiy I.N., Chaykov V.S. Treatment of non-muscle-invasive high-risk bladder cancer. *Vestnik urologii* = *Urology Herald* 2017;5(2):42–9. (In Russ.)].
11. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
12. Рак мочевого пузыря (классика и новации). Гл. 9. Под ред. М.И. Коган. М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Bladder cancer (classics and innovations). Chapter 9. Ed. M.I. Kogan. Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
13. European Association of Urology (EAU). Guidelines.
14. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. Онкопедиатрия 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
15. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В. и др. Имуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли 2016;4(20):68–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76. [Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors* 2016;4(20):68–76. (In Russ.)].
16. Волкова М.И., Гриднева Я.В., Ольшанская А.С. Иммуноterapia уротелиального рака: реалии и перспективы. Онкоурология 2017;13(4):16–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-16-24. [Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Ol'shanskaya A.S. Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2017;13(4):16–24. (In Russ.)].
17. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. Практическая онкология 2016;17(2):62–73. [Kadagidze Z.G., Chertakova A.I. Immune system and cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2016;17(2):62–73. (In Russ.)].
18. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Опухолевое микроокружение как мишень терапии злокачественных глиом. Злокачественные опухоли 2015;4(4):14–23. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4-14-23. [Borisov K.E., Sakaeva D.D. Tumor microenvironment as a target of malignant gliomas treatment. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors* 2015;4(4):14–23. (In Russ.)].
19. Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Манских В.Н. и др. Имуновоспалительные реакции в микроокружении гетерогенны, пластичны, определяют противоопухолевый эффект или агрессивное поведение опухоли. Журнал общей биологии 2017;78(5):15–36. [Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Manskiikh V.N. et al. Heterogeneity and plasticity of immune-inflammatory responses in tumor microenvironment: a role in antitumor effect and tumor aggressiveness. *Zhurnal obshchey biologii* = *Journal of General Biology* 2017;78(5):15–36. (In Russ.)].
20. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т. и др. Современные представления о противоопухолевом иммунитете. Российский биотерапевтический журнал 2015;14(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28. [Shubina I.Zh., Sergeev A.V., Mamedova L.T. et al. Current understanding of antitumor immunity. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal* 2015;14(3):19–28. (In Russ.)].
21. Svensson M.C., Warfvinge C.F., Fristedt R. et al. The integrative clinical impact of tumor-infiltrating T lymphocytes and NK cells in relation to B lymphocyte and plasma cell density in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017;8(42):72108–26. DOI: 10.18632/oncotarget.19437.
22. Donadon M., Hudspeth K., Cimino M. et al. Increased infiltration of natural killer and T cells in colorectal liver metastases improves patient overall survival. *J Gastrointestinal Surg* 2017;21(8):1226–36. DOI: 10.1007/s11605-017-3446-6.
23. Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S. et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest* 2018;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI167428.
24. Yang L., Pang Y., Moses H.L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010;31(6):220–7. DOI: 10.1016/j.it.2010.04.002.
25. Кескинов А.А., Шуринов М.Р., Бухман В.М., Шпрах З.С. Влияние секретируемых опухолью веществ на дендритные клетки при раке. Российский биотерапевтический журнал 2017;16(1):12–23. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-12-23. [Keskinova A.A., Shchurin M.R., Bukhman V.M., Shprakh Z.S. Impact of tumor-derived factors on dendritic cells in cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal* 2017;16(1):12–23. (In Russ.)].
26. Ha T.Y. The role of regulatory T cells in cancer. *Immune Netw* 2009;9(6):209–35. DOI: 10.4110/in.2009.9.6.209.
27. Albeituni S.H., Ding Ch., Yan J. Hampering the immune suppressors: therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer. *Cancer* 2013;19(6):490–501. DOI: 10.1097/PPO.000000000000006.
28. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А. и др. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. Бюллетень сибирской медицины 2017;16(4):61–74. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74. [Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A. et al. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Bulleten' sibirskoy meditsiny* = *Bulletin of Siberian Medicine* 2017;16(4):61–74. (In Russ.)].
29. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 в иммунотерапии опухолей. Онкопедиатрия 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
30. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии. Труды Карельского научного центра РАН 2012;2:3–17. [Zhulay G.A., Oleynik E.K. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T-lymphocyte. Prospective applications in immunotherapy. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN* = *Transactions of Karelian Research Center of Russian Academy of Science* 2012;2:3–17. (In Russ.)].
31. Саяпина М.С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности.

- Злокачественные опухоли 2017;7(2): 94–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99. [Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. Zlo-kachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(2):94–99. (In Russ.)].
32. Zhao B., Zhang W., Yu D. et al. The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of non-comparative clinical studies and randomized controlled trials. *Cancer Med* 2018;7(5): 1642–59. DOI: 10.1002/cam4.1387.
 33. Hu H., Zhu Q., Shi X. et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors against pretreated advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(14):11846–57. DOI: 10.18632/oncotarget.24163.
 34. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2018;14(4):124–38. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N. et al. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):124–38. (In Russ.)].
 35. Blaylock R.L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: a hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control. *Surg Neurol Int* 2015;6:92. DOI: 10.4103/2152-7806.157890.
 36. Wu A.A., Drake V., Huang H.S. et al. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncoimmunology* 2015;4:e1016700. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1016700.
 37. Easwaran H., Tsai H.C., Baylin S.B. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell* 2014;54:716–27. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.05.015.
 38. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation Risk* 2017;26(2):26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

Вклад авторов

И.Н. Заборский: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 С.А. Иванов, О.Б. Карякин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Т.Ю. Мушкарина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Е.Г. Кузьмина, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Дементьев, М.Р. Касымов, Г.А. Демьяшкин: получение данных для анализа;
 К.Н. Сафиуллин: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.N. Zaborskiy: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 S.A. Ivanov, O.B. Karyakin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 T.Yu. Mushkarina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 E.G. Kuzmina, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev, M.R. Kasymov, G.A. Demyashkin: obtaining data for analysis;
 K.N. Safiullin: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.Н. Заборский/I.N. Zaborskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>
 С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
 В.С. Чайков/V.S. Chaykov: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>
 Г.А. Демьяшкин/G.A. Demyashkin: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

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: 21.03.2019. **Принята к публикации:** 07.05.2019.

Article received: 21.03.2019. **Accepted for publication:** 07.05.2019.

Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15-летний опыт

А.П. Казанцев¹, Х.И. Жуманиёзов², П.А. Керимов¹, М.В. Рубанская¹, М.А. Рубанский¹, О.А. Капкова¹,
А.С. Темный¹, Х.А. Аббасов¹, Г.А. Хакимов³

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

²кафедра госпитальной детской хирургии и онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института;
Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

³Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии;
Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Александр Сергеевич Темный krooyk93@gmail.com

Введение. Несмотря на существенные успехи в лечении рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей, в последние 3 десятилетия нерешенными остаются вопросы выбора оптимальных комбинаций химиопрепаратов, интенсивности химиотерапии, объемов и сроков проведения лучевой терапии, тактики в отношении резидуальных опухолей.

Цель исследования — представить 15-летний опыт лечения локализованной и местно-распространенной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 86 пациентов (средний возраст 8,4 года (0,7–17 лет)) с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2016 г. Лечение проводили согласно риск-адаптированным клиническим протоколам (IRS, SIOP, CWS-10, ДОРМС-6) на базе критериев TNM, IRSG и COG.

Результаты. Десятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в общей группе составила 76 и 72 % соответственно.

Заключение. Показаны эффективность риск-адаптированной терапии рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей, необходимость поиска новых подходов для пациентов с нерадикально удаленными и резидуальными опухолями.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, группа риска, риск-адаптированная терапия, дети, резидуальная опухоль

Для цитирования: Казанцев А.П., Жуманиёзов Х.И., Керимов П.А. и др. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15-летний опыт. Онкоурология 2019;15(2):107–117.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-107-117

The results of treatment of urogenital system rhabdomyosarcoma in children. 15-years of experience

A.P. Kazanste¹, Kh.I. Jumaniyozov², P.A. Kerimov¹, M.V. Rubanskaya¹, M.A. Rubanskiy¹, O.A. Kapkova¹,
A.S. Temnyi¹, Kh.A. Abbasov¹, G.A. Khakimov³

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

²Department of Hospital Pediatric Surgery and Oncology, Tashkent Medical Pediatric University;
223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent City Department, Republican Special Scientifically Practical Center of Oncology and Radiology;
383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

Background. Despite significant successes in treatment of rhabdomyosarcoma of urogenital system in children there are unresolved questions of choice of optimal chemotherapy combinations, intensity of chemotherapy, volumes and terms of radiotherapy, tactics of treatment residual tumors in last 3 decades.

The objective: show 15 years experience of treatment local and locally prevalent rhabdomyosarcoma urogenital system in children. The prognosis for children and adolescents with rhabdomyosarcoma has improved with refinements in multi-modal therapy.

Materials and methods. In research are included 86 patients with a median age of 8.4 (0.7–17) with a local genitourinary rhabdomyosarcoma, treated in N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology from 2000 to 2016. All patients were treated in different risk-adopted clinical protocol included chemotherapy and radiotherapy (IRS, SIOP, CWS and local protocol DORMS-6).

Results. A 10-year overall survival and disease-free survival rates were 76 and 72 % in the entire group rhabdomyosarcoma patients, respectively.

Conclusion. The effectiveness of the risk-adopted strategy in the genitourinary rhabdomyosarcoma treatment as well as the need of new approaches and in the cases of residual viable tumor after induction chemotherapy was demonstrated.

Key words: rhabdomyosarcoma, group of risk, risk-adopted therapy, children, residual tumor

For citation: KazansteV A.P., Jumaniyozov Kh.I., Kerimov P.A. et al. The results of treatment of urogenital system rhabdomyosarcoma in children. 15-years of experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):107–17.

Введение

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости рабдомиосаркомы (РМС) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (около 4–8 %), проблема ее лечения стоит остро и в настоящее время является предметом многочисленных исследований [1]. Около 20 % РМС первично исходит из органов мочеполовой системы, поражая преимущественно детей в возрасте от 2–4 и до 15–19 лет [2]. При этом в 90 % случаев при этой локализации встречается эмбриональная РМС [3]. Благодаря правильному стадированию, распределению по группам риска, внедрению риск-адаптированных программ лечения, дифференцированному подходу к локальному контролю, совершенствованию сопроводительной терапии на настоящий момент удалось в целом увеличить общую выживаемости (ОВ) пациентов с локализованной или местно-распространенной РМС у детей до 75–85 % по сравнению с 55 % в начале 70-х годов прошлого века [4, 5]. Однако ряд вопросов, таких как оптимальные комбинации химиопрепаратов, интенсивность химиотерапии, объемы и сроки проведения лучевой терапии (ЛТ), тактика в отношении резидуальных опухолей, остается до конца нерешенным. В статье представлен 15-летний опыт лечения локализованной и местно-распространенной РМС мочеполовой системы в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с учетом современных представлений.

Материалы и методы

В исследование были включены 86 пациентов в возрасте до 18 лет (35 мальчиков и 51 девочка). Средний возраст на момент постановки диагноза

составил 8,4 года (0,7–17 лет). У всех детей диагностирована локализованная или местно-распространенная эмбриональная РМС мочеполовой системы. Все пациенты получали лечение или находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2016 г. В исследование включены пациенты из групп низкого и промежуточного риска согласно критериям Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). На момент постановки диагноза 59 (69 %) больных были младше 10 лет. В группу низкого риска включены 63 (73 %) пациента, в группу промежуточного риска – 23 (27 %). Пациенты группы высокого риска и пациенты с альвеолярной РМС не были включены в исследование. Лечение пациентов групп низкого и промежуточного риска проводили по различным клиническим протоколам, предусмотренным для терапии мягкотканых сарком. В большинстве случаев применяли программы терапии на базе американских (IRS), европейских (SIOP или CWS-10), а также российских (ДОРМС-6) протоколов. ЛТ проводили в сроки от 2,5 до 6,0 мес от момента постановки диагноза в вариантах дистанционной гамма-терапии или внутриместной ЛТ. Анализируемые программы лечения хотя и отличались по комбинации химиопрепаратов и по времени начала ЛТ, тем не менее опирались на риск-адаптированный подход в зависимости от локализации первичной опухоли, ее распространенности (стадирование и TNM-классификация для РМС) и объема хирургического вмешательства (клиническая группа). Распределение по группам риска осуществляли на базе критериев TNM, IRSG и COG (табл. 1).

Таблица 1. Распределение локализованной эмбриональной рабдомиосаркомы мочеполовой системы по группам риска в зависимости от стадии и клинической группы (согласно рекомендациям COG)

Table 1. Distribution of the risk groups of localized embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system by the stage and clinical group (according to the COG guidelines)

Группа риска Risk group	Стадия Stage	Клиническая группа Clinical group	Возраст Age
Низкий Low	I	I, II, III	Любой Any
	II, III	I, II	Любой Any
Промежуточный Intermediate	II, III	III	Любой Any

Согласно вышеизложенным критериям в исследование были включены 46 (53 %) пациентов с I стадией РМС, 18 (21 %) – со II и 22 (26 %) – с III. Подробно характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 2.

По клиническим группам больных распределяли следующим образом: I группа – 17 (20 %) больных, II – 33 (38 %) и III – 36 (42 %). Больше чем в половине случаев опухоль распространялась на окружающие ткани и органы (стадия T2 по классификации TNM). Так, в 25 % ($n = 22$) случаев диагностирована стадия T2bN0M0, в 20 % ($n = 17$) – T2aN0M0, в 14 % ($n = 12$) – T2bN1M0 и в 6 % ($n = 5$) – T2aN1M0. Только в 35 % ($n = 30$) случаев первичная опухоль была ограничена органом, откуда она происходила. Стадия T1aN0M0 диагностирована у 13 (15 %) пациентов, T1aN1M0 – у 2 (2 %), T1bN0M0 – у 11 (13 %) и T1bN1M0 – у 4 (5 %). Региональные метастазы были морфологически доказаны у 23 (27 %) пациентов. В 2 (2 %) случаях верифицирована стадия T1aN1M0, в 4 (5 %) – T1bN1M0, в 5 (6 %) – T2aN1M0 и в 12 (14 %) – T2bN1M0.

Средний объем первичной опухоли составил 67,9 см³ (17–220 см³).

Статистический анализ. Корреляционный анализ проводили с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Достоверность различий параметрических данных определяли по критерию Стьюдента, непараметрических – по методу χ^2 . Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали по методу *log-rank*. Для статистического анализа данных использовали программу SPSS 8.0.

Результаты

С учетом объема первичного хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом: наибольшее число пациентов были отнесены ко II и III клиническим группам (33 (38 %) и 36 (42 %) пациентов соответственно). Среди пациентов III клинической группы чаще была проведена резекция более 50 % объема опухоли – подгруппа IIIb (67 %, $n = 24$), биопсия – подгруппа IIIa (23 %, $n = 12$). Среди пациентов II клинической группы у более чем 2/3 пациентов удалось провести макроскопически полное удаление первичной опухоли – подгруппа IIa (76 %, $n = 25$). В подгруппы IIb и IIc были отнесены по 4 (12 %) пациента. В I клиническую группу были отнесены 17 (20 %) пациентов, при этом у 12 (71 %) больных первичная опухоль была удалена микроскопически радикально – клиническая подгруппа Ia. Соответственно, в подгруппу Ib ($n = 5$) были отнесены 29 % больных. Подробно распределение по клиническим группам представлено в табл. 3.

У 27 (31 %) пациентов была выполнена повторная операция типа second look в средний срок 19,7 нед

Таблица 2. Характеристика пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы

Table 2. Characteristics of the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system

Показатель Characteristic	Значение Value
Всего пациентов, n Patients in total, n	86
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	35 (41)
женский female	51 (59)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	8,4 (0,7–17)
Возраст, n (%): Age, n (%):	
≤10 лет ≤10 years	59 (69)
>10 лет >10 years	27 (31)
Локализация, n (%): Localization, n (%):	
влагалище/шейка матки vagina/cervix	23 (27)
мочевой пузырь/предстательная железа bladder/prostate	38 (44)
паратестикулярная paratesticular	25 (29)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
I	46 (53)
II	18 (21)
III	22 (26)
Клиническая группа, n (%): Clinical group, n (%):	
I	17 (20)
II	33 (38)
III	36 (42)
TNM-классификация, n (%): TNM classification, n (%):	
T1aN0M0	13 (15)
T1aN1M0	2 (2)
T1bN0M0	11 (13)
T1bN1M0	4 (5)
T2aN0M0	17 (20)
T2aN1M0	5 (6)
T2bN0M0	22 (25)
T2bN1M0	12 (14)
Группа риска, n (%): Risk group, n (%):	
низкий low	63 (73)
промежуточный intermediate	23 (27)
Средний объем опухоли (диапазон), см ³ Mean tumor volume (range), cm ³	67,9 (17–220)

Таблица 3. Оперативные вмешательства на первичной опухоли у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы в общей группе и по локализациям с распределением по клиническим группам

Table 3. Surgical interventions on the primary tumor in the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system of the total group and per localizations with distribution by clinical groups

Показатель/группа Characteristic/group	Влагалище/шейка матки Vagina/cervix	Мочевой пузырь/предстательная железа Bladder/prostate	Паратестикулярная Paratesticular	Всего Total
Всего пациентов, <i>n</i> Patients in total, <i>n</i>	23	38	25	86
Средний объем опухоли (диапазон), см ³ Mean tumor volume (range), cm ³	74 (18–142)	72 (26–220)	56 (17–111)	
Клиническая группа, <i>n</i> (%): Clinical group, <i>n</i> (%):				
I	3 (13)	6 (16)	8 (32)	17 (20)
Ia	2 (67)	5 (83)	5 (63)	12 (71)
Ib	1 (33)	1 (17)	3 (37)	5 (29)
II	4 (17)	14 (37)	15 (60)	33 (38)
IIa	3 (75)	12 (86)	10 (67)	25 (76)
IIb	1 (25)	—	3 (20)	4 (12)
IIc	—	2 (14)	2 (13)	4 (12)
III	16 (70)	18 (47)	2 (8)	36 (42)
IIIa	11 (69)	13 (72)	—	24 (67)
IIIb	5 (31)	5 (28)	2 (100)	12 (33)

(8–40 нед) от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 56 % (*n* = 15) случаев. Этим пациентам в дальнейшем проведена смена режимов химиотерапии на более интенсивные. Им выполняли ЛТ в максимальных дозах, предусмотренных программой.

Всем, кроме 1 пациента в связи с отказом родителей, проводили химиотерапию, адаптированную по группам риска. В группе низкого риска (63 (73 %) пациента) химиотерапию выполняли 62 (98 %) пациентам. Среднее количество курсов химиотерапии – 7,2 (2–16). Подробно сведения по объему проведенной химиотерапии представлены в табл. 4.

В общей группе в 1-й линии химиотерапии чаще использовали комбинацию VA (винкристин, дактиномицин (актиномицин Д)) – в 30 % (*n* = 25) случаев. Химиотерапия по протоколу ДОРМС-6 в комбинации винкристин, дактиномицин, ифосфамид (VAI) проведена у 22 (26 %) и 20 (23 %) пациентов соответственно. Реже применяли химиотерапию, включающую винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC) – в 15 % (*n* = 13) случаев. По 2 (по 2 %) пациентов получили программное лечение по протоколу CWS-10 в комбинации CSE (карбоплатин, циклофосфамид, этопозид) и 1 (1 %) пациент – в комбинации VAI с включением этопозида и антрациклинов в 1-й линии. Химиотерапия различалась в зависимости от групп риска согласно требованиям используемых протоколов.

В группе низкого риска было проведено в среднем 7,2 (2–16) курсов химиотерапии vs. 8,9 (6–14) курсов в группе промежуточного риска (*p* = 0,01). Единственным различием между группами при анализе использованных схем химиотерапии явился тот факт, что курсы VA применялись у 40 % (*n* = 25) пациентов в группе низкого риска и не использовались в группе промежуточного риска (*p* < 0,0001). Лечение по программе ДОРМС-6 проведено в 22 % (*n* = 14) и 35 % (*n* = 8) случаев в группах низкого и промежуточного риска соответственно (*p* = 0,28), повторные курсы VAI – в 24 % (*n* = 15) и 22 % (*n* = 5) соответственно (*p* = 0,4). Имелся тренд в пользу более частого применения повторных курсов CAV в группе промежуточного риска – 30 % (*n* = 7) vs. 10 % (*n* = 6) в группе низкого риска (*p* = 0,06), однако разница не достигла достоверности. Два (3 %) пациента группы низкого риска получили терапию по протоколу CWS-10 (см. табл. 4). У 1 пациента группы низкого риска химиотерапию не проводили в связи с отказом родителей.

Лучевая терапия проведена 55 (64 %) из 86 пациентов, из них 49 (89 %) пациентам – дистанционная гамма-терапия и 6 (11 %) – внутриместная ЛТ. Средняя суммарная очаговая доза ЛТ составила 43,1 Гр (15–56 Гр). Среднее время начала ЛТ от момента постановки диагноза составило 15,6 нед (10–26 нед). Дозы, время начала и число пациентов, получивших ЛТ, различались в зависимости от клинической группы. Наибольшее число пациентов, получивших ЛТ,

Таблица 4. Химиотерапия у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы в группах низкого и промежуточного рисков
Table 4. Chemotherapy in the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system of low and intermediate risk

Показатель Characteristic	Общая группа Total group	Группа низкого риска Low risk group	Группа промежу- точного риска Intermediate risk group	<i>p</i> *
Всего пациентов, <i>n</i> Patients in total, <i>n</i>	86	63	23	
Число пациентов, получивших химиотера- пию, <i>n</i> (%) Number of patients receiving chemotherapy, <i>n</i> (%)	85 (99)	62 (98)	23 (100)	0,98
Среднее количество курсов химиотерапии (диапазон) Mean number of chemotherapy courses (range)	7,7 (2–16)	7,2 (2–16)	8,9 (6–14)	0,01
Программа, <i>n</i> (%): Program, <i>n</i> (%):				
ДОРМС-6 DORMS-6	22 (26)	14 (22)	8 (35)	0,28
VA	25 (30)	25 (40)	—	<0,0001
VAI	20 (23)	15 (24)	5 (22)	0,4
VAC	13 (15)	6 (10)	7 (30)	0,06
CWS-10	2 (2)	2 (3)	—	—
VAI + этопозид и антрациклины VAI + etoposide and anthracyclines	1 (1)	—	1 (4)	—
CCE	2 (2)	—	2 (9)	—
отказ от химиотерапии refusal of chemotherapy	1 (1)	1 (1)	—	—
Прогрессирование на фоне 1-й линии химиотерапии, <i>n</i> (%) Progression with 1 st line chemotherapy, <i>n</i> (%)		5 (8)	4 (17)	0,3

*Различия между группами низкого и промежуточного риска.

*Differences between low and intermediate risk groups.

Примечание. VA — винкристин, дактиномицин (актиномицин D); VAI — винкристин, дактиномицин, ифосфамид; VAC — вин-
 кристин, дактиномицин, циклофосфамид; CCE — карбоплатин, циклофосфамид, этопозид.

Note. VA — vincristine, dactinomycin (actinomycin D); VAI — vincristine, dactinomycin, ifosfamide; VAC — vincristine, dactinomycin, cyclophosphane;
 CCE — carboplatin, cyclophosphane, etoposide.

закономерно отмечено в III клинической группе — 86 % (*n* = 31) vs. 61 % (*n* = 20) и 24 % (*n* = 4) в клинических группах II и I соответственно. Разница между группами III vs. I и II и группами I vs. II в частоте проведения ЛТ была значимой (*p* < 0,001 и *p* = 0,01 соответственно). При этом средние дозы ЛТ в группах I, II и III составили 38,3 (32–45), 42,4 (15–50) и 44,2 (20–50) Гр и достоверно не различались (*p* = 0,2 III vs. I и II; *p* = 0,6 I vs. II). Значимые различия обнаружены при анализе времени начала ЛТ в зависимости от клинической группы. Наибольшая отсрочка по времени от момента начала терапии отмечена в III клинической группе. Так, в I группе ЛТ начиналась в среднем на 14,3 недели (11–18-й неделе) от момента начала лечения, в группе II — на 13,5 недели (10–22-й неделе) и в группе III — на 17,1 недели (10–26-й неделе) (*p* < 0,001 III vs. I и II; *p* = 0,8 I vs. II). Все 4 (100 %) пациента из I группы получили дистанционную гамма-терапию vs. 19 (95 %) и 26 (72 %) во II и III группах

соответственно. Внутриполостная ЛТ получена 1 (5 %) пациентом во II и 5 (28 %) в III клинических группах.

При анализе показаний к проведению ЛТ в зависимости от стадии заболевания также обнаружены закономерные значимые различия (табл. 5). Значимо больше пациентов с III стадией получили ЛТ по сравнению с менее продвинутыми стадиями заболевания. Так, при III стадии заболевания 19 (83 %) пациентов получили ЛТ в том или ином виде vs. 26 (57 %) пациентов с I стадией и 10 (59 %) пациентов со II стадией (*p* = 0,016 III vs. I и II; *p* = 0,87 I vs. II). При этом и доза ЛТ была значимо выше в группе пациентов с III стадией РМС и составила 47,1 Гр (36–56 Гр) vs. 41,7 (15–50) и 39,7 (20–50) Гр при I и II стадиях соответственно (*p* = 0,001 III vs. I и II; *p* = 0,5 I vs. II).

Двое пациентов погибли на фоне химиотерапии от токсичности. Причиной смерти стала инфекционная токсичность на фоне аплазии кроветворения. Годичная летальность составила 2,3 %.

Таблица 5. Лучевая терапия у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы по стадиям

Table 5. Radiation therapy in patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system per stages

Показатель Characteristic	Стадия I Stage I	Стадия II Stage II	Стадия III Stage III	p
Всего пациентов, n Patients in total, n	46	17	23	
Число пациентов, получивших лучевую терапию, n (%) Number of patients receiving radiation therapy, n (%)	26 (57)	10 (59)	19 (83)	0,016 (III vs. I и II) 0,016 (III vs. I and II) 0,87 (I vs. II)
Вид лучевой терапии, n: Type of radiation therapy, n:				
дистанционная гамма-терапия external gamma therapy	21	10	18	
внутриполостная intracavitary	5	—	1	
Средняя доза (диапазон), Гр Mean dose (range), Gy	41,7 (15–50)	39,7 (20–50)	47,1 (36–56)	0,001 (III vs. I и II) 0,001 (III vs. I and II) 0,5 (I vs. II)
Начало лучевой терапии, недель от постановки диагноза Start of radiation therapy, weeks from diagnosis	15,9 (10–26)	13,3 (11–18)	16,7 (10–23)	0,3 (III vs. I и II) 0,3 (III vs. I and II) 0,04 (I vs. II)

В группе пациентов с РМС мочеполовой системы 10-летняя ОБ и безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 76 и 72 % в средний срок $14,0 \pm 0,7$ и $13,4 \pm 0,7$ года соответственно (рис. 1, 2). Всего зафиксировано 24 рецидива заболевания и 20 смертей пациентов (в 18 случаях от прогрессирования болезни и в 2 случаях от токсичности химиотерапии).

Значимым фактором прогноза при РМС у детей является возраст пациента на момент постановки

диагноза. Мы проанализировали ОБ и БРВ пациентов в возрасте ≤ 10 лет ($n = 59$, 15 событий ОБ и 19 событий БРВ) и > 10 лет ($n = 27$, 5 событий ОБ и 5 событий БРВ), включенных в исследование. Общая 10-летняя выживаемость составила 74 % vs. 81 % при среднем сроке наблюдения 13,7 года vs. 14,2 года в группах пациентов ≤ 10 лет и > 10 лет соответственно. БРВ составила 68 % vs. 81 % при среднем сроке наблюдения 12,5 года vs. 13,8 года. Разница не достигла

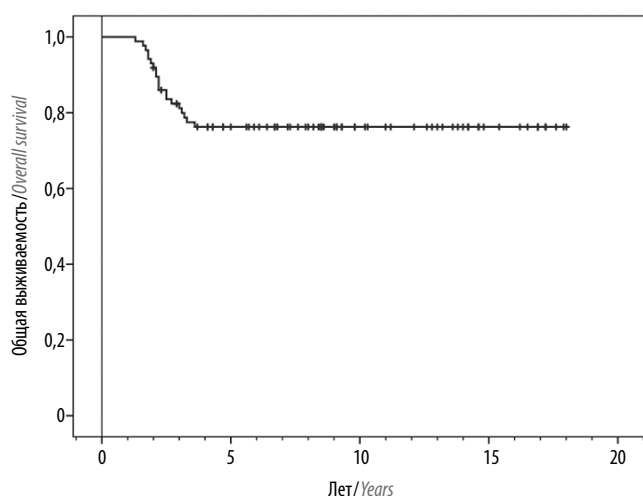


Рис. 1. Пятилетняя общая выживаемость всей группы пациентов с рабдомиосаркомой, $n = 86$ (20 событий). Общая выживаемость 76,2 %, средний срок $14,0 \pm 0,7$ года

Fig. 1. Five-year overall survival in the total group of patients with rhabdomyosarcoma, $n = 86$ (20 events). Overall survival was 76.2 %, mean duration was 14.0 ± 0.7 years

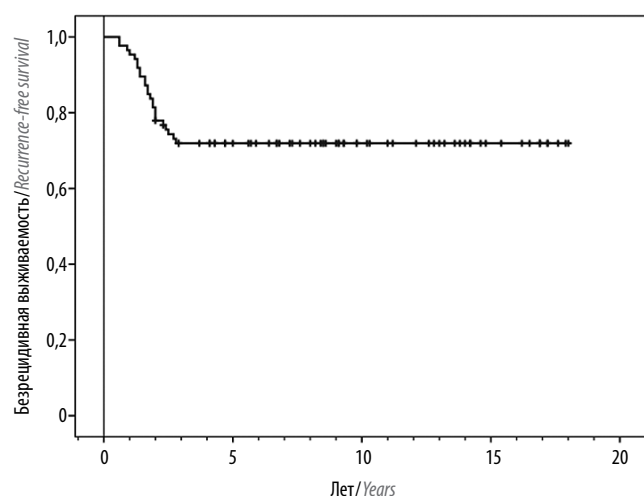


Рис. 2. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всей группы пациентов с рабдомиосаркомой, $n = 86$ (24 события). Общая выживаемость 71,9 %, средний срок $13,4 \pm 0,7$ года

Fig. 2. Five-year recurrence-free survival in the total group of patients with rhabdomyosarcoma, $n = 86$ (24 events). Recurrence-free survival was 71.9 %, mean duration was 13.4 ± 0.7 years

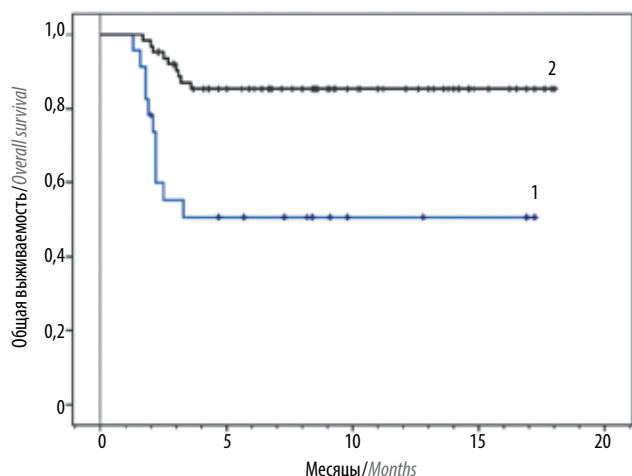


Рис. 3. Десятилетняя общая выживаемость по группам риска. 1 – группа промежуточного риска; 2 – группа низкого риска. Общая выживаемость 51 % vs. 85 %, средний срок наблюдения 9,9 года vs. 14,5 года, $p = 0,16$

Fig. 3. Ten-year overall survival per risk groups. 1 – intermediate risk group; 2 – low risk group. Overall survival was 51 % vs. 85 %, mean follow-up duration was 9.9 years vs. 14.5 years, $p = 0.16$

статистической достоверности ни в случае ОВ, ни в случае БРВ ($p = 0,5$ и $p = 0,2$ соответственно).

В группах низкого и промежуточного риска ОВ и БРВ составили 85 и 51 % при среднем сроке наблюдения 14,5 и 9,9 года, 81 и 47 % при среднем сроке наблюдения 13,9 и 9,0 года соответственно. Разница в выживаемости между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,16$ и $p = 0,2$ соответственно) (рис. 3, 4). Всего в группах низкого и промежуточного риска при анализе ОВ зафиксированы 9 ($n = 63$) и 11 ($n = 23$) событий соответственно. При анализе БРВ зафиксировано по 12 рецидивов как в группе низкого, так и промежуточного риска.

При анализе 10-летней ОВ в зависимости от клинической группы пациентов с РМС мочеполовой системы в I, II и III группах зафиксированы 1 ($n = 17$), 2 ($n = 33$) и 17 ($n = 36$) событий (смерти пациентов) соответственно. ОВ составила 94 % vs. 94 % vs. 51 % при среднем сроке наблюдения 14,0 года vs. 13,8 года vs. 9,9 года соответственно. При анализе 10-летней БРВ в I, II и III группах зафиксированы 2 ($n = 17$), 4 ($n = 33$) и 18 ($n = 36$) событий (рецидива РМС, смерти пациентов) соответственно. БРВ составила 88 % vs. 88 % vs. 49 % при среднем сроке наблюдения 13,6 года vs. 13,2 года vs. 9,4 года. При этом разница в ОВ и БРВ между группой III и группами I и II была значимой в обоих случаях (ОВ: $p = 0,9$ (I vs. II), $p = 0,004$ (I и II vs. III); БРВ: $p = 0,99$ (I vs. II), $p = 0,015$ (I и II vs. III) соответственно). Анализ ОВ и БРВ в зависимости от стадии заболевания выявил следующие закономерности: ОВ и БРВ у пациентов со II стадией РМС составили 94 и 89 % при средних сроках наблюдения

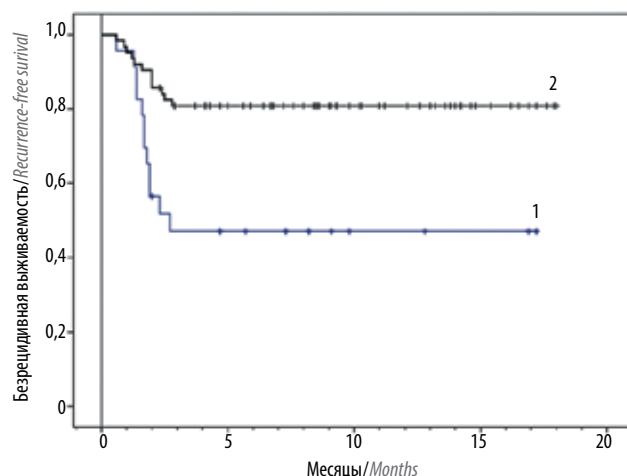


Рис. 4. Десятилетняя безрецидивная выживаемость по группам риска. 1 – группа промежуточного риска; 2 – группа низкого риска. Безрецидивная выживаемость 47 % vs. 81 %, средний срок наблюдения 9,0 года vs. 13,9 года, $p = 0,2$

Fig. 4. Ten-year recurrence-free survival per risk groups. 1 – intermediate risk group; 2 – low risk group. Recurrence-free survival was 47 % vs. 81 %, recurrence-free survival 9.0 years vs. 13.9 years, $p = 0.2$

13,1 и 12,7 года соответственно; у пациентов с I стадией – 82 и 78 % при средних сроках наблюдения 15,1 и 14,4 года соответственно, при этом разница не достигла статистической значимости ($p = 0,23$ и $p = 0,36$ соответственно); у пациентов с III стадией – 48 и 45 % при средних сроках наблюдения 9,4 и 8,7 года. При этом разница как в ОВ, так и в БРВ между пациентами с I и II стадиями против пациентов с III стадией достигла статистической значимости ($p = 0,002$ и $p = 0,004$ соответственно). ОВ и БРВ по стадиям представлены на рис. 5 и 6. Всего в группах пациентов с I, II и III стадиями РМС мочеполовой системы при анализе ОВ зафиксированы 8 ($n = 46$), 1 ($n = 18$) и 11 ($n = 22$) событий (смерти пациентов) соответственно; при анализе БРВ – 10, 2 и 12 рецидивов среди пациентов с I, II и III стадиями соответственно.

Сохранение резидуальной опухолевой массы после 4–8 курсов химиотерапии является фактором, отрицательно влияющим на выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы. В группе из 27 пациентов, прооперированных повторно (операция по типу second look) в связи с неполным ответом на лечение, наблюдалось 11 событий (смертей) vs. 9 событий среди 59 пациентов, не получивших повторные операции в связи с отсутствием резидуальной опухоли. ОВ составила 59 % при среднем сроке наблюдения 11,2 года vs. 85 % при среднем сроке наблюдения 14,5 года соответственно ($p = 0,017$). Значимая разница между группами выявлена и при анализе БРВ, которая составила 56 % при среднем сроке наблюдения 10,4 года vs. 80 % при среднем сроке наблюдения 12,8 года соответственно ($p = 0,036$). В группах отмечено по

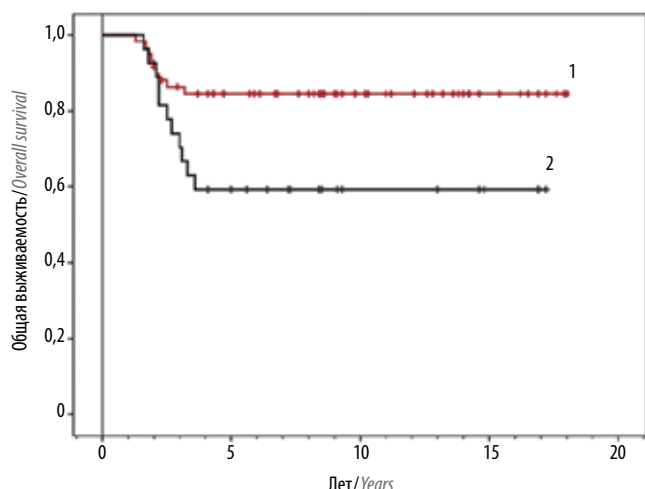


Рис. 5. Десятилетняя общая выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции (second look). 1 – группа, в которой не проводилась повторная операция; 2 – группа, в которой повторная операция проводилась. Общая выживаемость 84,5 % vs. 59,3 %, средний период наблюдения 14,5 года vs. 11,2 года, $p = 0,017$

Fig. 5. Ten-year overall survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system depending on the presence of residual tumor after induction therapy and repeat operation (second look). 1 – group without repeat operation; 2 – group with repeat operation. Overall survival was 84.5 % vs. 59.3 %, mean follow-up duration was 14.5 years vs. 11.2 years, $p = 0.017$

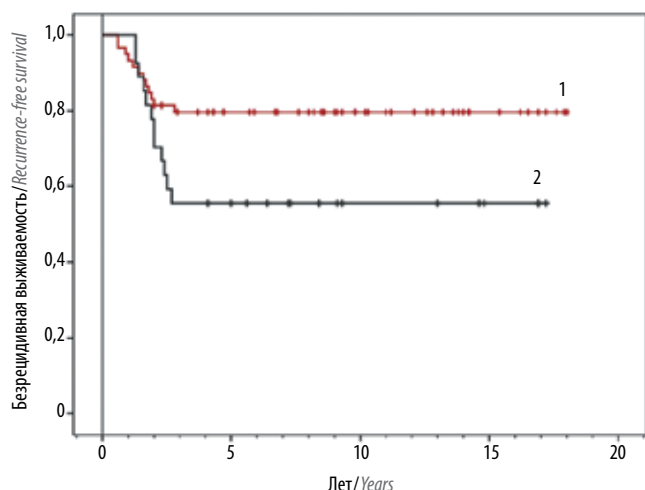


Рис. 6. Десятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции (second look). 1 – группа, в которой не проводилась повторная операция; 2 – группа, в которой повторная операция проводилась. Безрецидивная выживаемость 79,6 % vs. 55,6 %, средний период наблюдения 12,8 года vs. 10,4 года, $p = 0,036$

Fig. 6. Ten-year recurrence-free survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system depending on the presence of residual tumor after induction therapy and repeat operation (second look). 1 – group without repeat operation; 2 – group with repeat operation. Recurrence-free survival was 79.6 % vs. 55.6 %, mean follow-up duration was 12.8 years vs. 10.4 years, $p = 0.036$

12 рецидивов среди 27 и 59 пациентов соответственно (см. рис. 5 и 6 соответственно).

Еще более значимая разница при анализе как ОВ, так и БРВ отмечена в группе пациентов, прооперированных повторно, у которых при гистологическом исследовании обнаружены живые опухолевые клетки (патоморфоз I–III степени), против группы пациентов, у которых гистологически зарегистрирован патоморфоз IV степени (рис. 7, 8). В 1-ю группу включены 15 (56 %) пациентов, во 2-ю – 12 (44 %). При анализе ОВ в 1-й группе отмечено 9 событий у 15 (60 %) пациентов vs. 2 события у 12 (17 %) пациентов в группе с полным патоморфозом после индуктивной химиотерапии (ОВ составила 40 % vs. 83 % при среднем сроке наблюдения 8,4 года vs. 13,8 года, $p = 0,027$). При анализе БРВ отмечено 10 событий vs. 2 события в группах соответственно (БРВ составила 33 % vs. 83 % при среднем сроке наблюдения 7,0 года vs. 13,8 года, $p = 0,013$ соответственно).

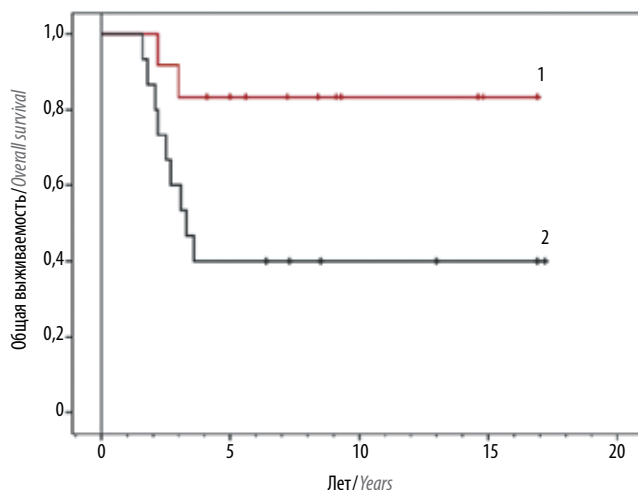


Рис. 7. Десятилетняя общая выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы, прооперированных повторно (second look) в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1 – опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз IV степени); 2 – резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз I–III степени). Общая выживаемость 83,3 % vs. 40,0 %, средний период наблюдения 13,8 года vs. 8,4 года, $p = 0,027$

Fig. 7. Ten-year overall survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system who underwent repeat surgery (second look) depending on detection of residual tumor cells. 1 – no tumor cells detected (grade IV pathomorphosis); 2 – residual tumor cells detected (grade I–III pathomorphosis). Overall survival was 83.3 % vs. 40.0 %, mean follow-up duration was 13.8 years vs. 8.4 years, $p = 0.027$

Обсуждение

Впервые в России всестороннему анализу подверглись данные по лечению больных с локализованной и местно-распространенной эмбриональной РМС мочеполовой системы, полученные на большой и мономорфной группе больных. Несмотря на то что применялись различные протоколы, это не компрометирует

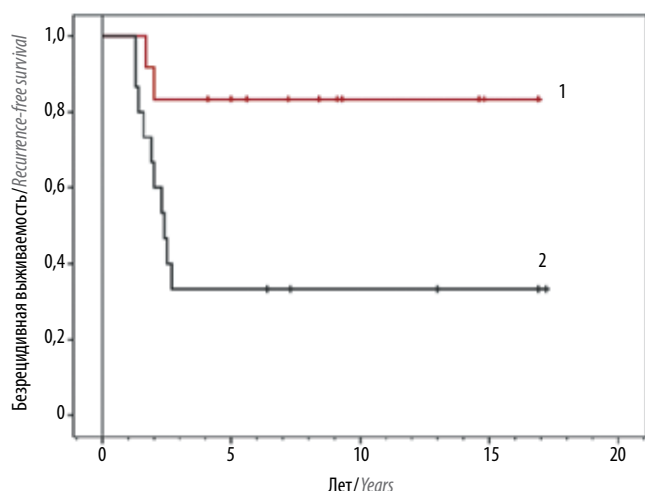


Рис. 8. Десятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы, прооперированных повторно (second look) в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1 — опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз IV степени); 2 — резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз I—III степени). Безрецидивная выживаемость 83,3 % vs. 33,3 %, средний период наблюдения 13,8 года vs. 7,0 года, $p = 0,013$

Fig. 8. Ten-year recurrence-free survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system who underwent repeat surgery (second look) depending on detection of residual tumor cells. 1 — no tumor cells detected (grade IV pathomorphosis); 2 — residual tumor cells detected (grade I—III pathomorphosis). Recurrence-free survival was 83.3 % vs. 33.3 %, mean follow-up duration was 13.8 years vs. 7.0 years, $p = 0.013$

полученные данные, так как во всех случаях речь шла о терапии, адаптированной к группам риска и стадиям опухоли. При этом длительность, интенсивность программ, набор и дозы препаратов были сравнимы между собой. Полученные результаты ОВ и БРВ 76 и 72 % для наших пациентов с локализованной эмбриональной РМС сравнимы с данными исследований североамериканских и европейских кооперативных групп. При этом как ОВ, так и БРВ различались в группах низкого и промежуточного риска и составили 85 % vs. 51 % и 81 % vs. 47 % соответственно, однако не достигли статистической достоверности. В рандомизированном исследовании результатов протокола IRS-IV, объединившем РМС всех локализаций, 3-летняя ОВ в группе низкого риска также была выше, чем в группе промежуточного риска и составила 95 % vs. 78 % у больных с эмбриональной РМС, а 5-летняя БРВ — 88 % vs. 76 % [6]. Разница в ОВ и БРВ может быть объяснена прежде всего различными подходами к объему хирургического вмешательства в случае группы пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы [7]. Так, в протоколах IRS-III и IRS-IV около 20 % пациентов была проведена радикальная цистэктомия на первом этапе или на этапе повторной операции, что улучшило результаты лечения в целом [8]. В рамках анализируемых программ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина радикальная цистэктомия была

проведена только в 3 % случаев. Значимость объема оперативного лечения показали европейские и международные протоколы, в которых доля радикальных цистэктомий, в частности, и агрессивность программ первичной терапии, в целом, традиционно ниже. Так, в немецком протоколе CWS-96 ОВ составила 88 % vs. 40 % в группах больных с полной и неполной резекцией опухоли соответственно [9]. В протоколах SIOP MMT-84 и MMT-95 результаты 5-летней ОВ и БРВ для пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы составили 80 и 60 % и 82 и 67 % соответственно [10].

Интенсивность химиотерапии в исследуемой нами когорте пациентов группы низкого риска была выше, чем в зарубежных протоколах. Более половины пациентов (57 %) получили терапию с использованием 3 препаратов, включая циклофосфамид или ифосфамид в добавление к винкристину и дактиномицину. На наш взгляд, этот подход не оправдан и ведет к увеличению токсичности лечения и развитию отдаленных побочных эффектов в этой группе с благоприятным прогнозом. Химиотерапия винкристином и дактиномицином при условии благоприятной локализации и гистологии опухоли, микроскопически или макроскопически радикального ее удаления (клинические группы I и II) обеспечивает высокую выживаемость на уровне 90–95 % и не требует интенсификации [6, 10]. При лечении пациентов с эмбриональной РМС группы промежуточного риска увеличение курсовой дозы алкилирующих агентов (циклофосфамид или ифосфамид) и добавление их к схеме винкристин — дактиномицин повышают БРВ с 72 % в IRS-III до 78 % в IRS-IV ($p = 0,02$). При этом суммарные дозы винкристина и дактиномицина были снижены на 30 и 50 % соответственно [6]. Однако этот эффект был отмечен только у больных I и II клинических групп, а также у больных с полным ответом на индуктивную терапию. В III группе и при сохранении резидуальной опухолевой массы на фоне индукции дозовая интенсификация алкилирующих агентов была не эффективна и не позволила добиться увеличения выживаемости (БРВ и ОВ 72 % vs. 75 % и 80 % vs. 82 % соответственно). Добавление химиопрепаратов карбоплатина, этопозида, эпирубицина к схеме IVA не дало повышения как ОВ, так и БРВ [5, 10]. Эти данные совпадают с результатами нашего исследования.

Отдельного внимания и обсуждения заслуживает группа пациентов с локализованной эмбриональной РМС мочеполовой системы, у которых резидуальная опухолевая масса сохранялась после 4–8 курсов индуктивной химиотерапии. В этой группе как ОВ, так и БРВ была значимо ниже, чем среди пациентов, достигших полного эффекта после операции и/или комбинированного лечения (59 % vs. 85 % и 56 % vs. 80 %, $p = 0,017$ и $p = 0,036$ соответственно). При этом, если

после повторной операции, проведенной в среднем на 19,7 недели (8–40-й неделе), выявлялись живые клетки опухоли (56 % случаев), то это дополнительно отрицательно сказывалось на результатах. Выявленная тенденция к ухудшению прогноза при наличии резидуальной опухоли полностью согласуется с результатами зарубежных исследований. В протоколе IRS-IV ОВ и БСВ составили 67 % vs. 89 % и 53 % vs. 81 % в группах с обнаруженными резидуальными клетками РМС и без таковых соответственно [11]. Опухолевые клетки были выявлены в 59 % повторных операций. Интересно, что хотя повторные операции в протоколе IRS-IV проводились на 46–47-й неделе от начала лечения, результаты выживаемости были сравнимы с представленными нами, где больные в среднем оперировались повторно более чем в 2 раза раньше.

Заключение

Для получения высоких показателей излечения детей с локализованной РМС мочеполовой системы необходимо их четкое распределение и лечение в зависимости от клинических групп, стадий и групп риска согласно современным критериям.

Нет необходимости перелечивать пациентов группы низкого риска, включая в химиотерапевтические

схемы дополнительные препараты и увеличивая продолжительность лечения.

Целесообразно интенсифицировать химиотерапию для пациентов группы промежуточного риска, чтобы доза циклофосфида составляла не менее 2000 мг/м² на курс или эквивалентную дозу по ифосфамиду. Не целесообразно добавлять к схеме лечения дополнительные препараты при наличии выраженного клинического и радиологического ответа на индуктивную терапию.

В целях предотвращения развития химиорезистентности опухоли кажется необходимым проводить повторные операции на 18–22-х неделях от начала лечения при сохранении резидуальной опухолевой массы и интенсифицировать лечение при обнаружении живых клеток РМС в удаленном образце. В этом случае следует не только изменять схемы химиотерапии, но и применять более агрессивную хирургическую тактику и максимально возможные дозы и объемы ЛТ. В целом более агрессивная тактика в отношении эмбриональной РМС, свойственная североамериканской группе COG, по сравнению с европейскими группами, кажется нам оптимальной для применения в условиях российской системы онкологической помощи детям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hawkins D.S., Spunt S.L., Skapek S.X. COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):1001–8. DOI: 10.1002/pbc.24435.
2. Ritchey M.L., Shamberger R.C. Pediatric Urologic Oncology. In: Campbell-Walsh Urology. 10th edn. Ed.: A.J. Wein. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 3704–9.
3. Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S. et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3844–51. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3801.
4. Maurer H.M., Beltangady M., Gehan E.A. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61(2):209–20.
5. Crist W.M., Anderson J.R., Meza J.L. et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-iv: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3091–102. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091.
6. Baker K.S., Anderson J.R., Link M.P. et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2427–34. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2427.
7. Raney R.B. Jr, Gehan E.A., Hays D.M. et al. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus, and cervix. A comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Cancer* 1990;66(10):2072–81.
8. Raney B., Anderson J., Jenney M. et al. Late effects in 164 patients with rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate region: a report from the International Workshop. *J Urol* 2006;176(5):2190–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.064.
9. Seitz G., Dantonello T.M., Int-Veen C. et al. Treatment efficiency, outcome and surgical treatment problems in patients suffering from localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma: a report from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trial CWS-96. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):718–24. DOI: 10.1002/pbc.22950.
10. Oberlin O., Rey A., de Toledo J.S. et al. Randomized comparison of intensified sixdrug *versus* standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2457–65. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3287.
11. Raney B., Stoner J., Anderson J. et al. Impact of tumor viability at second-look procedure before completing treatment on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocol IRS-IV 1991–97: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2010;45:2160–8.

Вклад авторов

А.П. Казанцев, П.А. Керимов: получение данных для исследования;
Х.И. Жуманиёзов, Х.А. Аббасов, Г.А. Хакимов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.В. Рубанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;

М.А. Рубанский, О.А. Капкова: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;

А.С. Темный: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования.
Authors' contributions

A.P. Kazanstevev, P.A. Kerimov: obtaining data for research;

Kh.I. Jumaniyozov, Kh.A. Abbasov, G.A. Khakimov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

M.V. Rubanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design;

M.A. Rubanskiy, O.A. Kapkova: article writing, developing the research design;

A.S. Temnyi: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.П. Казанцев/A.P. Kazanstevev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

П.А. Керимов/P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

М.В. Рубанская/M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

М.А. Рубанский/M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

О.А. Капкова/O.A. Kapkova: <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

А.С. Темный/A.S. Temnyi: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

Х.А. Аббасов/Kh.A. Abbasov: <https://orcid.org/0000-0002-0671-2995>

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. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 21.03.2019. **Принята к публикации:** 29.04.2019.

Article received: 21.03.2019. **Accepted for publication:** 29.04.2019.

Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза

Л.А. Васильев¹, И.П. Костюк¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Леонид Анатольевич Васильев dr.leonid.vasilev@gmail.com

Введение. В последние годы мы наблюдаем технологический и научный рост в сфере медицины. Это побуждает пересматривать существующие представления о тех или иных патологических состояниях. Не исключением являются такие серьезные осложнения лучевого лечения, как свищи органов малого таза. Все имеющиеся классификации постлучевых свищей или рассматривают их в общей массе свищей, конкретизируя только причину возникновения, или вовсе относят к категории «другие». Существующие классификации не отражают лечебную тактику, необходимую в каждом конкретном случае.

Цель исследования — разработка классификации постлучевых свищей органов малого таза, которая бы ориентировала на выбор оптимальной лечебной тактики.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 82 пациентов с постлучевыми тазовыми свищами.

Результаты и заключение. Лечение пациентов согласно предложенной классификации позволило добиться стойкого выздоровления в 92 % случаев.

Ключевые слова: классификация свищей, лучевая терапия, лучевое повреждение, свищ, эквисцерация малого таза, отведение мочи, колоанальный анастомоз

Для цитирования: Васильев Л.А., Костюк И.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза. Онкоурология 2019;15(2):118–23.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-118-123

Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs

L.A. Vasiliev¹, I.P. Kostyuk¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

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

Background. In recent years, we observe technological and scientific growth in the field of medicine. It makes revise of existing ideas about certain pathological conditions. Such a serious complication of radiation treatment as fistulas of the pelvic organs is not excluded. All available classification of the post radiation fistulas of pelvic organs or consider them in the total mass of fistulas, specifying only the cause of occurrence, or even fall into the category of “others”. Moreover, the existing classifications do not reflect the medical tactics needed in each particular case.

The study objective is to develop classification of radiation-induced fistulas of the lower pelvis which would assist with selection of the optimal treatment tactics.

Materials and methods. This study analyzed the results of the examination and treatment of 82 cases of post-radiation pelvic fistula.

Results and conclusion. Treatment of patients according to the proposed classification allowed to attain stable recovery in 92 % of cases.

Key words: classification of fistulas, radiation therapy, radiation damage, fistula, pelvic evisceration, urine diversion, colo-anal anastomosis

For citation: Vasiliev L.A., Kostyuk I.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):118–23.

Введение

За последние годы наблюдается убедительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями органов малого таза (рис. 1). Самая большая

тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается для рака предстательной железы, тела матки и прямой кишки. Все это обусловлено постепенным внедрением в клиническую практику различных скрининговых

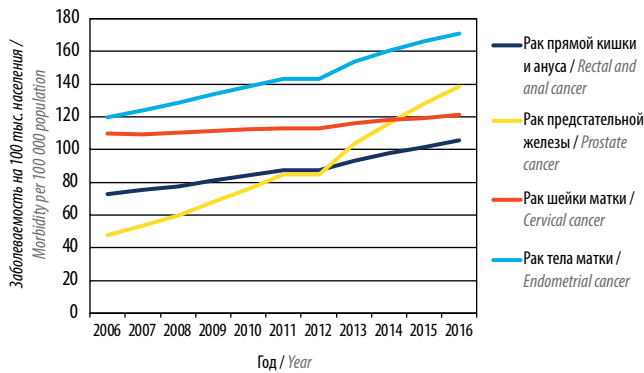


Рис. 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями органов малого таза за 10 лет
 Fig. 1. Morbidity dynamics for malignant neoplasms of the pelvic organs for 10 years

программ. Если для диагностики рака предстательной железы достаточно определения уровня общего простатического специфического антигена крови, то для злокачественных новообразований других тазовых органов скрининговый минимум находится на стадии обсуждения.

При этом удельный вес лучевого метода лечения при данных злокачественных опухолях очень высок. Так, у больных раком шейки матки лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения применяется в 75 % случаев. Доля больных раком тела матки I–II стадии, получающих послеоперационное облучение, составляет 56,7 % [1]. В целом доля лучевой терапии в лечении онкологических заболеваний составляет 42,5 % [2]. Раком влагалища страдают женщины пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и т. д.), ограничивающими возможность проведения хирургического вмешательства, и лучевая терапия в этом случае становится единственным методом лечения. Несмотря на редкую встречаемость первичного рака влагалища (1–2 % всех злокачественных образований женских половых органов), основным методом его лечения является лучевая терапия. Облучению подлежит также большая часть больных с вторичным (метастатическим) поражением влагалища [1].

Рак предстательной железы уверенно занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. При лечении данной нозологии также неуклонно растет доля лучевой терапии.

Как известно, главной задачей лучевого лечения является подведение к опухоли или к ее ложе, а также к регионарным зонам цитостатической дозы ионизирующего излучения при минимальных повреждениях здоровых тканей, расположенных вблизи облучаемого очага [3]. Лучевая терапия злокачественных опухолей органов малого таза даже с использованием

современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит у 20–80 % пациентов к развитию лучевых изменений со стороны слизистой оболочки прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища [4]. Широкий диапазон указанных показателей может быть обусловлен тем, что поздние лучевые повреждения возникают в среднем через 2,0–2,5 года (иногда до 10 лет) после окончания курса лучевой терапии. Также это может быть связано с использованием различных классификаций лучевых повреждений. Под поздними лучевыми повреждениями принято подразумевать осложнения, которые возникают через 3 мес после окончания лучевой терапии. Для оценки тяжести используют 2 наиболее популярные шкалы: RTOG/EORTC и LENT-SOMA, в которых лучевые повреждения классифицируют по локализации и степени выраженности. Самые тяжелые лучевые повреждения, в наибольшей степени влияющие на качество жизни пациента, определяются IV степенью. В частности, речь идет о постлучевых свищах. С учетом развития медицинских технологий представление о хирургическом лечении постлучевых свищей существенно изменилось, при этом последние попытки их классифицировать датированы 80-ми годами прошлого века.

Цель исследования — разработка классификации постлучевых свищей органов малого таза, которая бы ориентировала на выбор оптимальной лечебной тактики.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 82 пациентов (9 (11 %) мужчин, 73 (89 %) женщин) с постлучевыми свищами различной локализации. Ректовагинальными свищами страдали 40 (48,8 %) пациенток, везиковагинальными — 25 (30,4 %), комбинированными везико-ректовагинальными — 13 (15,8 %). Немержорганые свищи выявлены у 4 (5,0 %) больных.

Результаты и обсуждение

Все свищи были описаны по 6 наиболее важным характеристикам с присвоением балла для каждой конкретной подгруппы в зависимости ототягчающих обстоятельств.

Характеристика постлучевых тазовых свищей (дефектов)

- По количеству вовлеченных органов:
 - немержорганый — 0 баллов;
 - простой (2 органа) — 1 балл;
 - комбинированный — 2 балла.
- По расстоянию от сфинктерного аппарата:
 - больше 7 см — 0 баллов;
 - 5–7 см — 1 балл;
 - меньше 5 см — 2 балла.

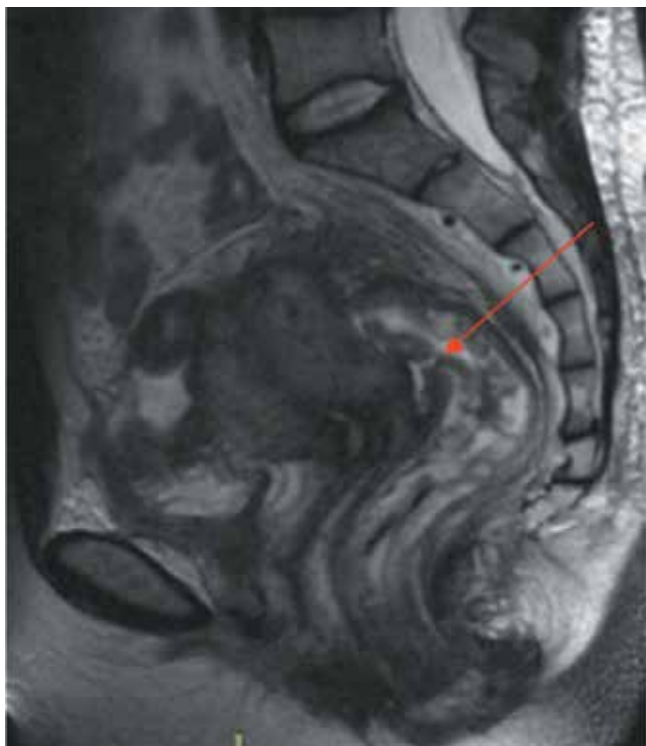


Рис. 2. Немежорганный внутренний прямокишечный свищ (стрелка)
Fig. 2. Non-interorgan internal anal fistula (arrow)



Рис. 3. Простой мочепузырно-вагинальный свищ (стрелка)
Fig. 3. Simple vesicovaginal fistula (arrow)

3. По размеру:
 - до 5 мм — 0 баллов;
 - 5–10 мм — 1 балл;
 - больше 10 мм — 2 балла.
4. По времени возникновения:
 - больше 12 мес — 0 баллов;
 - 6–12 мес — 1 балл;
 - меньше 6 мес — 2 балла.
5. По наличию осложнений (кровотечение, абсцесс, некроз):
 - неосложненный — 0 баллов;
 - осложненный — 2 балла.
6. По наличию опухолевого процесса:
 - нет рецидива — 0 баллов;
 - есть рецидив — 3 балла.

Согласно приведенным группам каждая конкретная клиническая ситуация набирала ту или иную сумму баллов. Далее согласно клинической классификации принималось решение о тактике ведения пациента.

Классификация постлучевых тазовых свищей (дефектов) клиническая

I степень — возможно самостоятельное заживление в случае консервативной терапии (сумма баллов 0–1);

II степень — возможна пластика местными тканями (сумма баллов 1–2);

III степень — необходима резекция органа, возможна реконструкция (сумма баллов 3–6);

IV степень — необходимо удаление органа, возможна реконструкция (сумма баллов 7–9);

V степень — необходимо удаление органа, его реконструкция невозможна (сумма баллов 10–13).

При I степени тяжести свищей достаточными были проведение консервативной терапии с дренированием соответствующего органа (уретральный катетер, чрескожная пункционная нефростомия, колостомия), назначение М-холинолитиков для снятия спазмов, препаратов эстрогенового ряда и коагуляция по О'Сонег в целях запуска каскада реакций для регенерации слизистых оболочек [5] (рис. 2, 3).

При свищах II степени тяжести всегда удавалось добиться их коррекции посредством резекции зоны свища с раздельным ушиванием сообщающихся органов согласно принципам, описанным О.Б. Лораном [6]. Принципиальным является использование абдоминального доступа, так как он позволяет полноценно оценить состояние местных тканей, соседних анатомических структур, а также использовать большой сальник в качестве пластического материала (рис. 4).

В случае диагностики свища III степени тяжести пациентам показана резекция части органа, несущей свищ с последующей реконструкцией. Резекционный этап заключается в иссечении части органа или органов вместе со свищем. При реализации



Рис. 4. Прямокишечно-вагинальный свищ (а) с поступлением кишечного содержимого (б)
Fig. 4. Rectovaginal fistula (a) with influx of intestinal contents (b)

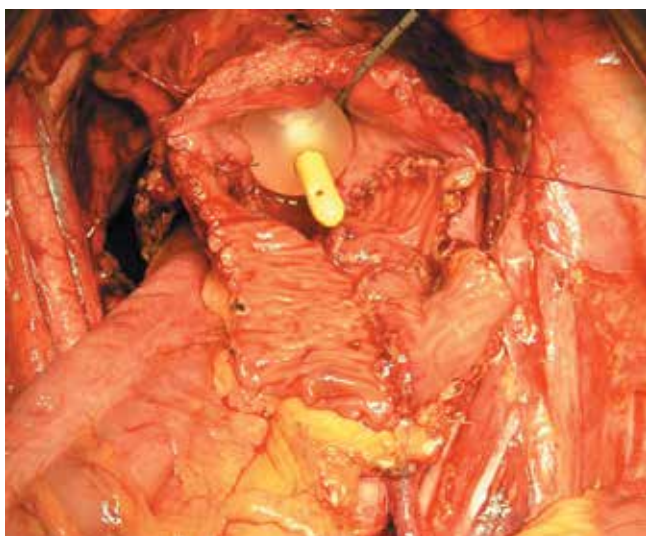


Рис. 5. Аугментация мочевого пузыря сегментом подвздошной кишки
Fig. 5. Bladder augmentation with ileal segment

реконструктивно-пластического этапа для полноценного восстановления резецированных органов требуется аутопластика. Если речь идет о мочевом пузыре, то применяются аугментационные технологии сегментом подвздошной кишки (рис. 5). В то время как на прямой кишке возможно формирование первичного толстокишечного анастомоза с привентивной колостомией.

При IV степени тяжести свища возможно лишь удаление всего органа, так как в такой ситуации поражена вся его функциональная часть. Однако на реконструктивно-пластическом этапе возможно применение аутопластики с замещением целого органа. При поражении мочевого пузыря речь идет об ортотопической пластике, в случае с прямой кишкой — о формировании колоанального анастомоза



Рис. 6. Ректовагинальный свищ на высоте 5 см от ануса
Fig. 6. Rectovaginal fistula 5 cm above the anus

с привентивной колостомией. Поскольку в нашей группе больных 89 % толстокишечных свищей формировались на высоте 5–7 см от ануса, удаление всей прямой кишки с низведением нисходящего отдела и формированием трансанального колоанального анастомоза является максимально эффективной тактикой лечения (рис. 6, 7).

Самой неблагоприятной является V степень тяжести свища. В такой ситуации необходимо удаление всего пораженного органа и его восстановление невозможно (рис. 8). При поражении мочевого



Рис. 7. Трансанальный колоанальный анастомоз
Fig. 7. Transanal coloanal anastomosis

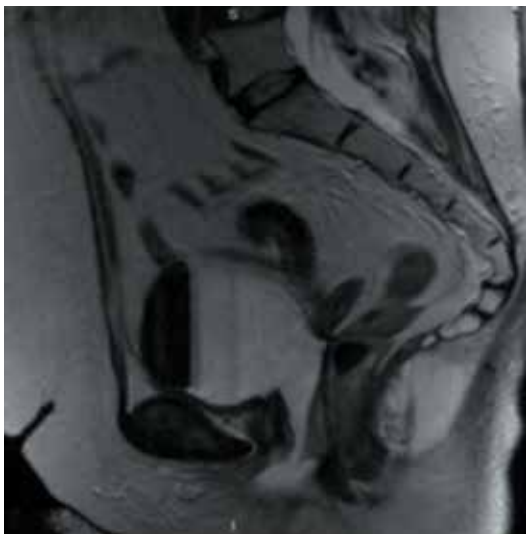


Рис. 8. Полное разрушение задней стенки мочевого пузыря
Fig. 8. Full destruction of the posterior bladder wall

пузыря необходима или инконтинентная, или гетеротопическая континентная деривация мочи (рис. 9).

Распределение больных по степени тяжести свищей, %
Patient distribution by fistula severity, %

Степень тяжести Severity grade	Ректовагинальный свищ ($n = 40$) Rectovaginal fistula ($n = 40$)	Везиковагинальный свищ ($n = 25$) Vesicovaginal fistula ($n = 25$)	Комбинированный свищ ($n = 13$) Mixed fistula ($n = 13$)	Внутренний свищ ($n = 4$) Internal fistula ($n = 4$)
I	12,5	16,0	—	33,0
II	15,0	8,0	—	—
III	20,0	24,0	—	67,0
IV	45,0	20,0	23,1	—
V	7,5	32,0	76,9	—



Рис. 9. Внешний вид пациентки после гетеротопической континентной деривации мочи
Fig. 9. Appearance of a female patient after heterotopic continent urinary diversion

В результате использования данной классификации и унифицирования подходов к лечению пациентов с постлучевыми свищами органов малого таза мы получили следующие результаты.

В группе ректовагинальных свищей ($n = 40$) с I степенью тяжести были 5 (12,5 %) пациентов, со II степенью — 6 (15,0 %), с III степенью — 8 (20,0 %), с IV степенью — 18 (45,0 %), с V степенью — 3 (7,5 %). В группе везиковагинальных свищей ($n = 25$) с I степенью тяжести были 4 (16,0 %) пациента, со II степенью — 2 (8,0 %), с III степенью — 6 (24,0 %), с IV степенью — 5 (20,0 %), с V степенью — 8 (32,0 %). В группе комбинированных свищей ($n = 13$) встречались только пациенты с IV (3 (23,1 %) случая) и V (10 (76,9 %) случаев) степенями поражения. Внутренние свищи ($n = 4$) с I степенью тяжести были у 1 (33,0 %) пациента и с III степенью — у 3 (67,0 %) (см. таблицу).

Заключение

После проведенного хирургического лечения согласно предложенной классификации положительного

результата удалось достичь у 92 % пациентов. Под положительным результатом мы понимаем отсутствие патологического сообщения между органами малого

таза при удовлетворительном качестве жизни. Неудачи в основном были связаны с прогрессированием опухолевого процесса при его наличии в зоне свища.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова Л.В. и др. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2015;60(5):59–73. [Dunaeva E.A., Boyko A.V., Demidova L.V. et al. Conservative methods of prevention and treatment of radiation complications in patients with malignant neoplasms of female genital organs. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety 2015;60(5):59–73. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 18–19. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. Pp. 18–19. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Мордынский Ю.С. Терапевтическая радиология. Национальное руководство. М., 2018. 694 с. [Kaprin A.D., Mordynskiy Yu.S. Therapeutic Radiology. National leadership. Moscow, 2018. 694 p. (In Russ.)].
3. Васильев Л.А., Панов Н.С., Капинус В.Н. и др. Лечение рецидивных опухолей малого таза на фоне местных лучевых повреждений с использованием фотодинамической терапии. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2018;13(2): 68–73. [Vasiliev L.A., Panov N.S., Kapinush V.N. et al. Treatment of recurrent pelvic tumors on the background with the use of intraoperative photodynamic therapy. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center 2018;13(2):68–73. (In Russ.)].
4. Eilber K.S., Kavalier E., Rodriguez L.V. et al. Ten year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. J Urol 2003;169(3):10336. DOI: 10.1097/01.ju.0000049723.57485.e7.
5. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Современные подходы к лечению постлучевых урогенитальных свищей у женщин: обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(4):42–5. [Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Modern approach to therapy of the postradiation urogenital fistula in female patients: literature review. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology 2015;(4):42–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.А. Васильев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
И.П. Костюк: анализ данных;
С.А. Иванов: обзор публикаций по теме статьи;
А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

L.A. Vasiliev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
I.P. Kostyuk: analysis of the data;
S.A. Ivanov: reviewing of publications of the article's theme;
A.D. Kaprin: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.А. Васильев/L.A. Vasiliev: <https://orcid.org/0000-0003-1200-1468>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 22.02.2019. Принята к публикации: 01.04.2019.

Article received: 22.02.2019. Accepted for publication: 01.04.2019.

Рецензия на статью «Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза»

Review of the article “Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs”

Лечение пациентов с постлучевыми свищами представляет сложнейшую проблему реконструктивной урологии. Поэтому обращение авторов статьи к решению определенных аспектов этой многогранной проблемы заслуживает самого серьезного внимания, тем более что целью исследования стала разработка оригинальной классификации постлучевых свищей органов малого таза, ориентированной на выбор оптимальной лечебной тактики.

Согласно предложенной классификации авторам удалось достичь положительных результатов хирургического лечения у 92 % пациентов. При этом некоторые рекомендации авторов являются дискуссионными. Так, авторы считают принципиальным применение абдоминального доступа для пластики свищей с использованием большого сальника

в качестве пластического материала. Это верно лишь отчасти, так как при везиковагинальных лучевых свищах большинство хирургов применяют трансвагинальный доступ с использованием так называемых межсвищевых прокладок, в частности луковично-губчатой мышцы вместе с жировой клетчаткой (методика Марциуса, 1928 г.).

Хорошо известно, что любые классификации не являются исчерпывающими и могут быть предметом дискуссий. Несомненной заслугой авторов является высокая эффективность хирургического лечения этой тяжелой категории больных. В этом контексте статья представляет большой интерес и окажется полезной онкологам и урологам, занимающимся лечением лучевых повреждений органов малого таза.

*О.Б. Лоран, академик РАН, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России)*

Ответ на рецензию к статье «Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза»

Reply to review of the article “Classification of the post radiation fistulas of pelvic organs”

Глубокоуважаемые коллеги, мы согласны с Вашим замечанием: категоричность данного утверждения дискуссионна. Однако в защиту такого подхода можем сказать, что в наше исследование были включены пациенты с подозрениями на рецидив опухоли после проведенной лучевой терапии. Зачастую нам приходилось удалять первоисточник опухоли с одновременной пластикой постлучевого свища. Кроме этого, абдоминальный доступ позволяет оценить выраженность внутритазового лучевого фиброза,

который отрицательным образом влияет на результаты лечения.

Еще одним аргументом в пользу абдоминального доступа является возможность выполнить хорошую мобилизацию органов малого таза с контролем соседних структур (мочеточники, сосуды и т.д.), что позволяет провести полнослойную резекцию пораженной стенки и оптимальное ее ушивание, а это, в свою очередь, повышает шансы на благоприятный исход лечения.

*Л.А. Васильев, И.П. Костюк,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы

Д.В. Аббасова¹, С.Б. Поликарпова¹, Н.А. Козлов², А.С. Маркова², Е.А. Богущ², В.Ю. Кирсанов¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дарья Валерьевна Аббасова dariaabbasova@yandex.ru

Наиболее часто нейроэндокринные неоплазии (*neuroendocrine carcinoma, NEC*) встречаются в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе, однако могут возникать и в других органах, таких как почки, мочевой пузырь, что представляет большой интерес ввиду редкости этих новообразований. До недавнего времени отсутствовала морфологическая классификация NEC почки. Среди некоторых гистологических типов, например таких как крупноклеточная нейроэндокринная карцинома почки, зафиксировано всего 7 случаев, а самостоятельных высокодифференцированных нейроэндокринных карцином мочевого пузыря — 15. В настоящее время не существует клинических и морфологических особенностей NEC почки и мочевого пузыря, принципиально отличающих их от других нейроэндокринных опухолей и «классического» рака той же локализации. В настоящей статье представлены сравнительные данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по заболеваемости NEC и другими злокачественными новообразованиями мочевыделительной системы.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак мочевого пузыря, нейроэндокринный рак почки, нейроэндокринные неоплазии, нейроэндокринные неоплазии редких локализаций

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А. и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы. Онкоурология 2019;15(2):126–33.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-126-133

Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review

D.V. Abbasova¹, S.B. Polikarpova¹, N.A. Kozlov², A.S. Markova², E.A. Bogush², V.Yu. Kirsanov¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Most often, neuroendocrine carcinoma (NEC) is found in the gastrointestinal tract, broncho-pulmonary system, but they can also occur in other organs, such as the kidney, bladder, which is of most interest because of the rarity of this pathology. Until recently, there was not even a proper morphological classification for kidney NEC, and among some histological types, such as large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney, only about 7 cases were recorded, and independent bladder carcinoids, about 15 cases. Currently, there are no clinical and morphological features of the NEC of the kidney and bladder, fundamentally distinguishing them from other neuroendocrine tumors and “classic” cancer of the same localization. This article also provides the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology on the incidence of all malignant neoplasms of the urinary system.

Key words: neuroendocrine tumors of the bladder, neuroendocrine tumors of the kidney, neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine carcinoma of rare localizations

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A. et al. Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review. Onko-urologiya = Cancer Urology 2019;15(2):126–33.

Нейроэндокринные опухоли — гетерогенная группа новообразований, которые могут развиваться в любых органах из клеток диффузной эндокринной системы (АПУД-системы), обладают свойствами, отличающими их от «классических» опухолевых

образований этих локализаций, и имеют сходные морфологические характеристики. Клиническая картина, как правило, сопровождается развитием специфических гиперфункциональных синдромов. Наиболее часто нейроэндокринные неоплазии (*neuroendocrine*

carcinoma, NEC) встречаются в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе, однако также могут возникать и в других органах, таких как почка, мочевой пузырь, что представляет большой интерес ввиду редкости подобных клинических ситуаций [1].

Нейроэндокринная карцинома почки

Истинная частота встречаемости NEC данной локализации не установлена. Это чрезвычайно редкие опухоли, которые представлены в литературе, главным образом, в виде отдельных клинических случаев. NEC почки зарегистрированы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как самостоятельное заболевание лишь в 2004 г. NEC почки могут возникать как в почечной лоханке, так и в паренхиме, однако нормальные нейроэндокринные клетки идентифицированы только в почечной лоханке [2]. Патогенез данного вида опухоли мало изучен. Есть предположение о том, что первичные NEC почки, вероятно, происходят из примитивных тотипотентных стволовых клеток нервного гребня метанефрона. Последние вследствие активации aberrантных генных последовательностей могут дифференцироваться в нейроэндокринные клетки. Пусковой механизм неизвестен. Возможно, это следствие эктопии клеток в период эмбриогенеза, о чем свидетельствуют единичные описанные случаи, где в клетках ткани NEC почки отсутствуют парные гены *PAX-2* и *PAX-8*, наличие которых является обязательным фактором дифференцировки структур нормальной почки [3]. А. К. El-Naggar и соавт. в своем исследовании отметили потерю гетерозиготности в одном локусе хромосомы 3p21 в случае нейроэндокринной опухоли и предположили, что эта аномалия, часто встречающаяся при почечно-клеточной карциноме, является общим «предшественником» всех опухолей почек, включая нейроэндокринные [2].

Прослеживается некоторая корреляция возникновения NEC в почке с наличием врожденных (что может быть связано с миграцией нейроэндокринных клеток в период эмбриогенеза) или приобретенных аномалий. Так, например, в 15 % случаев NEC почки ассоциирована с тератомой, являясь ее компонентом. В 18–26 % всех случаев NEC выявляется в подковообразной почке, обычно опухоль локализуется в средней трети одного фрагмента и чаще в области перешейка [4].

По данным ВОЗ, выделяют 3 гистологические формы NEC почки:

- высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид и атипичный карциноид) — опухоли эпителиального происхождения с низким потенциалом злокачественности;
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC);
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC).

LCNEC и SCNEC относятся к высокозлокачественным нейроэндокринным опухолям [5].

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль — довольно редкая форма. К настоящему времени в литературе описано менее 100 случаев [4, 6], однако это самая распространенная группа среди всех NEC почки. Как правило, высококодифференцированная нейроэндокринная карцинома почки — медленно растущая нефункционирующая опухоль. Средний возраст пациентов составляет 21–87 лет. Новообразование в равной степени возникает у мужчин и женщин [1, 7]. NEC, ассоциированная с подковообразной почкой, чаще регистрируется у мужчин. По результатам обширного ретроспективного исследования, средний возраст 56 пациентов с высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями почки составил 49 лет. В 28,6 % случаев опухоль явилась случайной находкой, а в 17,8 % возникла в подковообразной почке [4]. Наиболее характерный симптом заболевания — боль в животе и поясничной области. Карциноидный синдром наблюдался лишь в 12,7 % случаев. У 73,6 % пациентов размер опухоли превышал 4 см. На момент установки диагноза 45,6 % больных имели отдаленные метастазы, из них у 60 % размер первичной опухоли составил более 4 см. Результаты данного исследования показывают, что чаще впервые диагностируются распространенные стадии NEC почки. Это следствие характерного длительного бессимптомного течения заболевания.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) обладает высоким злокачественным потенциалом и является крайне редким заболеванием. В настоящее время в литературе насчитывается лишь 7 подобных случаев [8–13]. Микроскопически опухоль имеет то же строение, что и при других локализациях: легко различимые ядрышки, массивный везикулярный хроматин и/или крупный размер клетки, обильная цитоплазма, обширные зоны некроза, высокая митотическая активность >2 на 10 HPF, а в отдельных случаях — 32 и 50 на 10 HPF. Клиническая картина сходна с таковой при других опухолях данной локализации. На момент обращения все пациенты имели местно-распространенный и/или диссеминированный процесс. Возраст больных составляет 35–75 лет.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) — высокозлокачественная низкодифференцированная NEC эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам в легких и пищеварительной системе. SCNEC — также довольно редкое заболевание. Средний возраст пациентов составляет 62 года, женщины болеют чаще мужчин — 3:1 [14]. При ретроспективном исследовании 22 пациентов в 72 % случаев отмечался местно-распространенный процесс, метастазы в регионарные лимфатические узлы

наблюдались у 56 % больных. На момент установки диагноза отдаленные метастазы выявлены у 32 % больных. Специфической клинической картины, характерной для SCNEC почки, нет, однако боль в животе — наиболее распространенный симптом, характерный для 70 % пациентов. Другие частые клинические проявления — гематурия (45 %), пальпаторно определяемая опухоль (15 %), снижение массы тела (10 %). Медиана выживаемости пациентов составляет 8 мес [14].

Иммуногистохимически все NEC почки имеют положительную реакцию как минимум с одним из нейроэндокринных маркеров: синаптофизин (наиболее чувствительный), хромогранином А, нейронспецифической енолазой, CD56 и CD57, фокально цитокератинами AE1–AE3 и виментином. Для крупноклеточного нейроэндокринного рака, в отличие от других подтипов NEC почки, характерна фокальная экспрессия CD10 [1, 15, 16]. Однако реакция с CD10 часто является положительной при уротелиальной карциноме и почечно-клеточном раке, но нейроэндокринные маркеры в этих случаях отрицательные. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при наличии экспрессии CD10 и минимум одного нейроэндокринного маркера следует предположить LCNEC, однако экспрессия CD10 отмечается не во всех случаях [17–19]. Кроме этого, характерный признак NEC почки — потеря гетерозиготности хромосомы 3q21 [20].

При выявлении NEC ключевым моментом считается дифференциальная диагностика с метастатическим поражением почки при NEC иной первичной локализации. Особое внимание стоит уделить случаям вовлечения в процесс обеих почек с учетом уже имеющих данных о преимущественном одностороннем поражении при первичной NEC почки. Также необходимо исключить синдром множественной нейроэндокринной неоплазии (МЭН), компонентом которой может быть NEC почки.

Клиническая картина NEC существенно не отличается от таковой при раке почки. Как правило, наличие симптомов напрямую связано с неблагоприятным течением заболевания. Примерно у 10–15 % больных встречается специфический карциноидный синдром, характерными признаками которого являются приливы, генерализованные отеки, бронхоспазм, одышка, боль в животе, диарея [4]. Другие клинические проявления секреции биологически активных веществ встречаются крайне редко. В литературе описан 1 случай онкоцитарного карциноида почки с эпизодами синдрома Кушинга как следствие секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [21], 1 случай водной диареи с развитием гипокалиемии, ахлоргидрии за счет секреции вазоактивных пептидов [22] и 1 случай развития симптомов, связанных

с секрецией опухолью глюкагона (полиурия, никтурия, генерализованные отеки, эритема кожи, стеатопрея) [23].

Метастазируют NEC почки чаще всего в парааортальные лимфатические узлы, печень и кости. В отличие от светлоклеточного почечно-клеточного рака метастазы в легкие бывают редко. Кроме этого, выявление отдаленных метастазов коррелирует с возрастом старше 40 лет, размером первичной опухоли >4 см и митотическим индексом >1 на 10 HPF [4].

В качестве методов диагностики используют ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию. Семиотика первичной NEC не имеет принципиальных отличий от рака почки. При оценке распространенности опухолевого процесса важную роль играет радиоизотопная диагностика с октреосканом. Чувствительность данного метода составляет порядка 85 %. Это объясняется высоким сродством ткани опухоли и метастазов к рецепторам соматостатина [1]. Однако при диссеминированном процессе определение первичного очага не представляется возможным. Определение уровней хромогранина А и 5-ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота) является обязательным компонентом диагностики, даже при отсутствии признаков карциноидного синдрома. Изменение этих показателей в динамике может служить важным критерием оценки эффективности лечения.

В настоящее время самым эффективным методом лечения NEC почки является хирургический — радикальная нефрэктомия или резекция почки с регионарной лимфодиссекцией. Хирургический метод следует рассматривать как основной при локализованных формах опухоли. При детальном рассмотрении 56 случаев высокодифференцированных опухолей почек в течение 43 мес наблюдения после радикального хирургического лечения не отмечено признаков прогрессирования заболевания у 47 % больных [4]. Адъювантная терапия не разработана и, как правило, не рекомендуется. Решение о ее проведении должно быть основано на факторах прогноза — степени злокачественности, наличии секреторной активности.

В случае диссеминированного процесса выбор терапии зависит от морфологического типа опухоли и локализации метастазов, согласно алгоритму лечения NEC желудочно-кишечного тракта. Выполнение циторедуктивной операции оправдано, если есть возможность удаления не менее 70 % опухолевой массы. Особенно это имеет значение при наличии секреторной активности, в соответствии с алгоритмом лечения секретирующих NEC других локализаций [24].

Что касается радиоизотопного лечения, в литературе присутствуют данные об эффективности терапии меченым октреотидом, особенно при опухолях,

имеющих индекс пролиферативной активности Ki-67 <30 %.

В связи с редкостью заболевания лекарственная терапия не разработана. Представляется целесообразным выбор режима в зависимости от выраженности карциноидного синдрома, степени злокачественности опухоли и распространенности опухолевого процесса, согласно принятым алгоритмам лечения NEC.

Мониторинг после радикального лечения должен быть длительным, так как имеется вероятность позднего метастазирования.

Нейроэндокринная карцинома мочевого пузыря

Нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря — редкий вид новообразований, частота которых составляет 0,48–1,0 % [25] среди всех карцином мочевого пузыря. Впервые мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) мочевого пузыря описана S.F. Cramer и соавт. в 1981 г. До 2007 г. в мировой литературе зарегистрировано еще порядка 550 случаев [26].

NEC мочевого пузыря делят на 3 гистологических типа:

- высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (карциноид);
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC);
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC).

Нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря могут быть как самостоятельными новообразованиями, так и в составе других карцином данной локализации (смешанные опухоли) [5].

Высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы мочевого пузыря — NEC эпителиального происхождения с низким потенциалом злокачественности, гистологически и иммуногистохимически идентичные аналогам других локализаций. Как и при мелкоклеточной карциноме, возможно их сочетание с другими карциномами мочевого пузыря.

В литературе описано порядка 50 случаев высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы мочевого пузыря. Если выделить только самостоятельные опухоли данной локализации, то встречается всего около 15 наблюдений. Возраст больных составляет 26–75 лет [27]. У мужчин опухоль встречается в 1,8 раза чаще, чем у женщин [27, 28]. Чаще локализуется в треугольнике Льюиса и шейке мочевого пузыря, что, вероятно, объясняется наличием изолированных нейроэндокринных клеток, расположенных в базальном слое уротелия [29]. Опухолевые клетки экспрессируют такие маркеры, как синаптофизин, хромогранин А, нейронспецифическая енолаза, а также CD56. Реакция с цитокератином 20 отрицательная, а с цитокератином 7 может быть резко положительной в большинстве опухолевых клеток карциноида.

В клинической картине преобладают дизурические расстройства и гематурия, а признаки карциноидного синдрома могут отсутствовать. Часто опухоль является случайной находкой. Макроскопически высокодифференцированная карцинома мочевого пузыря представляет собой полиповидное образование диаметром 0,3–1,2 см, покрытое уротелием [27]. Дифференциальный диагноз проводят с папилломами, уротелиальным раком, аденокарциномой, параганглиомой и метастатической карциномой.

Первичные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря имеют небольшие размеры, радикальным лечением является хирургическое. Как самостоятельные опухоли они имеют относительно благоприятный прогноз.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) мочевого пузыря — высокозлокачественная низкодифференцированная NEC эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам, и в 50 % случаев сочетается с уротелиальным, плоскоклеточным или железистым раком.

SCNEC мочевого пузыря характеризуется положительной иммуногистохимической реакцией к синаптофизину (64 % наблюдений) и CD56 (71 % наблюдений), в то время как реакция с хромогранин А обычно слабая. Цитокератин 7 экспрессируется примерно в половине случаев, а экспрессия цитокератина 20 отрицательная. TTF-1 может быть положительным примерно в 40 % наблюдений. SCNEC мочевого пузыря также может экспрессировать c-kit и EGFR — около 30 % случаев [30, 31]. В отличие от уротелиального рака SCNEC не экспрессирует такие органоспецифические маркеры, как тромбомодулин, уроплакин III и высокомолекулярные цитокератины (34bE12, CK5/6) [32].

Специфические генетические аномалии не выявлены, однако часто встречаются делеции 10q, 4q, 5q, 13q, амплификации 8q, 5q, 6q и 20q, CMYC и MDM2, реаранжировки хромосом 6, 9, 11, 13 и 18. Примерно в половине случаев отмечено накопление в ядрах белка p53. Пороговые значения индекса Ki-67 не определены, однако он всегда высокий (>50 %) [32].

В литературе было описано около 400 случаев SCNEC мочевого пузыря. У мужчин опухоль встречается чаще, чем у женщин, в соотношении 5:1. Средний возраст больных составляет 66 лет [33–35].

Клинически, как и при уротелиальном раке, у пациентов могут наблюдаться явления дизурии, затруднения мочеиспускания, гематурия, рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы, снижение массы тела и боли в животе. Наиболее распространенный симптом — безболезненная гематурия, зарегистрированная в 67–100 % наблюдений [36]. Курение

как фактор риска SCNEC мочевого пузыря отмечается в 50–70 % описанных случаев [36].

При выполнении цистоскопии невозможно дифференцировать SCNEC мочевого пузыря с уротелиальным раком, диагноз подтверждается морфологически после биопсии. При использовании лучевых методов диагностики картина не имеет принципиальных отличий.

Как правило, SCNEC мочевого пузыря выявляется на более поздних стадиях, чем уротелиальная карцинома. Так, на период обращения до 5 % пациентов имеют I стадию заболевания, 27–44 % – II, 24–30 % – III, 27–43 % – IV. Наиболее часто SCNEC метастазирует в регионарные лимфатические узлы, печень, легкие, кости и головной мозг [36].

Выделяют такие факторы прогноза, как общее состояние пациента и стадия заболевания. Гиперэкспрессия p53, возраст, пол и наличие симптомов не коррелируют с прогнозом. Медиана выживаемости составляет 20–23 мес [37]. Общая 5-летняя выживаемость – 8 % [38–41]. Некоторые авторы утверждают, что прогноз самостоятельных SCNEC мочевого пузыря хуже, чем смешанных опухолей, в других исследованиях существенной разницы не выявлено [37].

Ввиду редкости заболевания алгоритм лечения не определен. Хирургические методы лечения, такие как трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей лучевой терапией, цистэктомия, используются при локализованных формах SCNEC мочевого пузыря. Однако ТУР мочевого пузыря не является радикальным методом лечения, общая выживаемость больных составляет 3–6 мес [36]. Подобная операция показана пациентам, не способным перенести более радикальные вмешательства, и выполняется с паллиативной целью. По данным небольших ретроспективных исследований, у пациентов, получивших лечение – ТУР мочевого пузыря в сочетании с лучевой терапией, медиана выживаемости составила 5,0–6,5 мес [36]. При I и II стадиях показано только хирургическое лечение – резекция мочевого пузыря или цистэктомия. Лучшие показатели общей выживаемости продемонстрировали пациенты со II стадией заболевания [42].

Радикальная цистэктомия в комбинации с химиотерапией (адьювантной или неоадьювантной), включающей препараты платины, может использоваться в целях улучшения показателей общей выживаемости при SCNEC мочевого пузыря [35]. При ретроспективном анализе историй болезни 25 пациентов с данным видом опухоли M.L. Quek и соавт. выявили значительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных, получивших комбинированное лечение, по сравнению с только хирургическим [43].

A.O. Siefker-Radtke и соавт. сообщали о сходных результатах в отношении неоадьювантной, но не адъ-

ювантной химиотерапии [44]. В ретроспективном обзоре ($n = 88$) 5-летняя общая выживаемость больных, получавших и не получавших неоадьювантную химиотерапию, составила 78 и 36 % соответственно. Напротив, не было статистически достоверных различий в показателях выживаемости среди больных, получавших и не получавших адьювантную химиотерапию после цистэктомии [35, 42]. Использование неоадьювантной химиотерапии может быть эффективней адьювантной. Объясняется это тем, что для SCNEC мочевого пузыря характерен высокий темп роста, и радикальное хирургическое лечение может быть невыполнимо на первом этапе.

Однако результаты других исследований не показали достоверного увеличения выживаемости у пациентов с использованием комбинированных методов лечения по сравнению только с хирургическим [44].

Основываясь на алгоритмах лечения SCNEC легкого, некоторые клиницисты разработали свою схему комбинированного лечения, включающую химиотерапию, лучевую терапию и ТУР мочевого пузыря, как альтернативу цистэктомии [36]. Однако сложно выбрать оптимальный метод локального воздействия (лучевая терапия или хирургическое вмешательство), так как сравнительные исследования отсутствуют.

C. Lohrisch и соавт. ретроспективно проанализировали 14 случаев SCNEC мочевого пузыря I–III стадии у больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию [45]. Препараты платины явились основой химиотерапевтических режимов. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составила 70 и 44 % соответственно.

Об успехах комбинированного лечения 11 больных с SCNEC мочевого пузыря сообщают A. Вех и соавт. Химиолучевая терапия проводилась 8 пациентам, ТУР мочевого пузыря и адьювантная лучевая терапия – 3. Полный клинический ответ отмечен у 64,7 % пациентов [46].

J.R. Mackey и соавт. ретроспективно изучили 180 пациентов с SCNEC мочевого пузыря. Проанализированы такие факторы прогноза, как возраст, пол, стадия заболевания, размер и гистологические особенности опухоли, локорегионарное лечение, системная химиотерапия и гормонотерапия. При Кокс-анализе только химиотерапия на основе цисплатина достоверно увеличивала выживаемость пациентов. Недостатком химиолучевой терапии считается появление второй опухоли – уротелиальной карциномы мочевого пузыря, которая наблюдалась у 20–60 % пациентов после проведенного лечения [47].

Все данные по алгоритму лечения SCNEC мочевого пузыря приведены исключительно из ретроспективных исследований, что связано с редкостью этого заболевания. Таким образом, трудно установить приоритетные схемы лечения. Большинство пациентов

обращаются на поздних стадиях заболевания и поэтому нуждаются в комбинированном лечении.

В ряде исследований продемонстрированы относительно удовлетворительные показатели выживаемости при использовании неoadъювантной терапии (4 курса химиотерапии с чередованием ифосфамида с доксорубицином и этопозидом с цисплатином) и последующей цистэктомии на начальных стадиях заболевания. Также терапевтической альтернативой может являться химиотерапия с использованием препаратов платины и последующей лучевой терапией в дозе 56–70 Гр. Напротив, некоторые авторы утверждают, что добавление неoadъювантной или адъювантной химиотерапии не улучшает показатели выживаемости на ранних стадиях. Обнадешивающие результаты получены при использовании режимов химиолучевой терапии у пациентов, которым невозможно было выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Недостатком данного подхода является высокий риск существования остаточной опухоли или развития рецидива [46].

При метастатических формах лечение основано на проведении паллиативной химиотерапии. Схемы лечения на основе препаратов платины и этопозидом являются наиболее частыми. Также возможны комбинация и чередование цисплатина с этопозидом, ифосфамида с доксорубицином или доксорубицина, циклофосфамида и винкристина [42]. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный. Медиана выживаемости составляет 9 мес. Общая 5-летняя выживаемость — 19 %. Прогнозы чистых форм SCNEC мочевого пузыря хуже, чем у смешанных (9,5 мес против 34 мес) [48–50].

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) мочевого пузыря встречается крайне редко.

Впервые LCNEC мочевого пузыря была описана в 1986 г. [51]. С того момента в литературе было зарегистрировано еще 17 случаев [43, 52–62]. Данный морфологический тип характеризуется высокой степенью злокачественности, плохим прогнозом из-за высокого метастатического потенциала.

Клетки LCNEC мочевого пузыря вариабельно экспрессируют такие иммуногистохимические маркеры, как хромогранин А, синаптофизин и нейронспецифическая енолаза, возможно присутствие TTF-1. Специфические иммуногистохимические маркеры и генетические мутации отсутствуют.

Среди упомянутых в литературе клинических наблюдений мало данных об успешном лечении даже при локализованных формах и комплексном подходе — радикальное хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия. Предположительно, есть некоторое преимущество в показателях выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии. У пациентов с распространенными формами основным методом лечения является химиотерапия на основе препаратов платины. С учетом отсутствия проспективных исследований ввиду редкости заболевания не существует алгоритма лечения данных пациентов.

На базе НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина проведен анализ по заболеваемости пациентов нейроэндокринными опухолями мочевыделительной системы. С 1992 по 2015 г. зарегистрировано 12013 случаев злокачественных новообразований почки, из них 13 — NEC почки, что составляет 0,1 %. Среди 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря с 1999 по 2015 г. зафиксировано 3 случая NEC мочевого пузыря, что составляет 0,05 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lane B.R., Chery F., Jour G. et al. Renal neuroendocrine tumours. *Indian J Urol* 2009;25(2):155–60. DOI: 10.4103/0970-1591.52905.
2. El-Naggar A.K., Troncoso P., Ordonez N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm. *Diagn Mol Pathol* 1995;4(1):48–53. PMID: 7735556.
3. Cao D., Selli B.W., Clapp W.L. et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Hum Pathol* 2011;42(10):1554–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.019. PMID: 21496872.
4. Romero F.R., Rais-Bahrami S., Permpongkosol S. et al. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1):2359–66. PMID: 17085102.
5. The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich. Zürich, 11–13 March 2015.
6. Omiyale A.O., Venyo A.K. Primary carcinoid tumour of the kidney: a review of the literature. *Adv Urol* 2013;2013:579396. DOI: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766.
7. Teegavarapu P.S., Rao P., Matrana M., Cauley D.H. et al. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):422–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.008. PMID: 25088468.
8. Moukassa D., Leroy X., Bouchind'homme B. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphologic and immunohistochemical features of two cases. *Ann Pathol* 2000;20(4):357–60. PMID: 11015655.
9. Lane B.R., Chery F., Jour G. et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. *BJU Int* 2007;100(5):1030–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07116.x. PMID: 17784891.
10. Ratnagiri R., Singh S.S., Majhi U. et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: clinicopathologic features. *Indian J Urol* 2009;25(2):274–5. DOI: 10.4103/0970-1591.52928. PMID: 19672368.
11. Palumbo C., Talso M., Dell'Orto P.G. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the renal pelvis: a case report. *Urologia* 2014;81(1):57–9. DOI: 10.5301/urologia.5000033. PMID: 24474544.
12. Wann C., John N.T., Kumar R.M. Primary renal large cell neuroendocrine carcinoma in a young man. *J Clin Diagn Res* 2014;8(11):ND08–9. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9443.5179. PMID: 25584263.

13. Shimbori M., Osaka K., Kawahara T. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney with cardiac metastasis: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11(1):297. DOI: 10.1186/s13256-017-1460-7. PMID: 29052535.
14. Majhail N.S., Elson P., Bukowski R.M. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature. *Cancer* 2003;97(6):1436–41. DOI: 10.1002/cncr.11199. PMID: 12627507.
15. La Rosa S., Bernasconi B., Micello D. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of a case and review of the literature. *Endocr Pathol* 2009;20(1):24–34. DOI: 10.1007/s12022-008-9054-y. PMID: 19096940.
16. Dundr P., Pesi M., Povýsil C. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Pathol Oncol Res* 2010;16(1):139–42. DOI: 10.1007/s12253-009-9180-y. PMID: 19579058.
17. Kaufmann O., Georgi T., Dietel M. Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections. *Hum Pathol* 1997;28(12):1373–8. PMID: 9416693.
18. Chu P., Arber D.A. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):374–82. DOI: 10.1309/8VAV-J2FU-8CU9-EK18. PMID: 10705818.
19. Chu P.G., Arber D.A., Weiss L.M. Expression of T/NK-cell and plasma cell antigens in nonhematopoietic epithelioid neoplasms. An immunohistochemical study of 447 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120(1):64–70. DOI: 10.1309/48KC-17WA-U69B-TBXQ. PMID: 12866374.
20. Aung P.P., Killian K., Poropatich C.O. et al. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alteration of an uncommon malignancy. *Hum Pathol* 2013;44(5):873–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.08.013. PMID: 23199527.
21. Hannah J., Lippe B., Lai-Goldman M., Bhuta S. Oncocytic carcinoid of the kidney associated with periodic Cushing's syndrome. *Cancer* 1988;61(10):2136–40. PMID: 3282643.
22. Hamilton I., Reis L., Bilimoria S. et al. A renal vipoma. *Br Med J* 1980;281(6251):1323–4. PMID: 7437784.
23. Gleeson M.H., Bloom S.R., Polak J.M. et al. Endocrine tumour in the kidney affecting small bowel stricture, motility and absorptive function. *Gut* 1971;12(10):773–82. PMID: 4941684.
24. Kawajiri H., Onoda N., Ohira M. et al. Carcinoid tumor of the kidney presenting as a large abdominal mass: report of a case. *Surg Today* 2004;34(1):86–9. DOI: 10.1007/s00595-003-2644-x. PMID: 14714238.
25. Blomjous C.E., Vos W., Schipper N.W. et al. Morphometric and flow cytometric analysis of small cell undifferentiated carcinoma of the bladder. *J Clin Path* 1989;42(10):1032–9. PMID: 2555396.
26. Cramer S.F., Aikawa M., Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981;47(4):724–30. PMID: 6261916.
27. Eble J.N., Grignon D.J., Young R.H. Tumors of the urinary bladder and urethra. In: *Diagnostic histopathology of tumors*. Ed.: C.D.M. Fletcher. 4th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Pp. 610–637.
28. Urologic pathology. Eds.: R.O. Peterson, I.A. Sesterhenn, C.J. Davis. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 245–249.
29. Chen Y., Epstein J.I. Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: a clinicopathologic study of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35(3):442–6. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318208f96a. PMID: 21317716.
30. Fernandez-Acenero M.J., Cordova S., Manzarbeitia F., Medina C. Immunohistochemical profile of urothelial and small cell carcinomas of the bladder. *Pathol Oncol Res* 2011;17(3):519–2. DOI: 10.1007/s12253-010-9341-z. PMID: 21203907.
31. Thompson S., Cioffi-Lavina M., Chapman-Fredricks J. et al. Distinction of high-grade neuroendocrine carcinoma/small cell carcinoma from conventional urothelial carcinoma of urinary bladder: an immunohistochemical approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19(5):395–9. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31820eca9a. PMID: 21617524.
32. Bahrami A., Truong L.D., Ro J.Y. Undifferentiated tumor. True identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(3):326–48. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[326:UTTIBI]2.0.CO;2. PMID: 18318577.
33. Eble J.N., Young R.H. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(2):98–108. PMID: 9179971.
34. Zhao X., Flynn E.A. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a rare, aggressive neuroendocrine malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(11):1451–9. DOI: 10.5858/arpa.2011-0267-RS. PMID: 23106592.
35. Cheng L., Pan C.X., Yang X.J. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004;101(5):957–62. DOI: 10.1002/cncr.20456. PMID: 15329903.
36. Church D.N., Bahl A. Clinical review – small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev* 2006;32(8):588–93. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.07.013. PMID: 17008012.
37. Natale R.T., MacLennan G.T. Small cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;176(2):781. DOI: 10.1016/j.juro.2006.05.021. PMID: 16813945.
38. Lau S.K., Zhang Y. Pathologic quiz case. A 73-year-old man with a bladder mass. Combined primary small cell neuroendocrine carcinoma and high-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(9):1055–6. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<1055:PQ C>2.0.CO;2. PMID: 15335246.
39. Sehgal S.S., Wein A.J., Bing Z. et al. Neuroendocrine tumor of the bladder. *Rev Urol* 2010;12(4):e197–201. PMID: 21234264.
40. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. A clinical review of small-cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):73–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.11.002. PMID: 23266053.
41. Ismaili N., Heudel P.E., Elkarak F. et al. Outcome of recurrent and metastatic small cell carcinoma of the bladder. *BMC Urol* 2009;9:4. DOI: 10.1186/1471-2490-9-4. PMID: 19500382.
42. Choong N.W., Quevedo J.F., Kaur J.S. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005;103(6):1172–8. DOI: 10.1002/cncr.20903. PMID: 15700264.
43. Quek M.L., Nichols P.W., Yamzon J. et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the University of Southern California experience. *J Urol* 2005;174(1):93–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000162085.20043.1f. PMID: 15947585.
44. Siefker-Radtke A.O., Dinney C.P., Abraham N.A. et al. Evidence supporting pre-operative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172(2):481–4. PMID: 15247709.
45. Lohrisch C., Murray N., Pickles T., Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;86(11):2346–52. PMID: 10590377.
46. Bex A., Nieuwenhuijzen J.A., Kerst M. et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005;65(2):295–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.049. PMID: 15708041.
47. Mackey J.R., Au H.J., Hugh J., Vønner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159(5):1624–9. DOI: 10.1097/00005392-199805000-00058. PMID: 9554367.
48. Chekrine T., De Bari B., Cassier P. et al. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie: à propos d'une observation et revue de littérature. *Cancer*

- Radiother 2011;15(3):250–3.
DOI: 10.1016/j.canrad.2010.11.013.
PMID: 21420344.
49. Elktaibi A., Nasri A., Oukabli M. et al. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie: une entité anatomoclinique rare et agressive. *J Afr Cancer Afr J Cancer* 2013;5(4):237–9. DOI: 10.1007/s12558-013-0283-8.
 50. Macedo L.T., Ribeiro J., Curigliano G. et al. Multidisciplinary approach in the treatment of patients with small cellbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):558–62. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.04.005. PMID: 21555200.
 51. Abenzo P., Manivel C., Sibley R.K. Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. *Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med* 1986;110(11):1062–6. PMID: 3778122.
 52. Hailemariam S., Gaspert A., Komminoth P. et al. Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 1998;11(10):1016–20. PMID: 9796733.
 53. Evans A.J., Al-Maghrabi J., Tsihlias J. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(10):1229–32. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<1229:PLCNCO>2.0.CO;2. PMID: 12296766.
 54. Dunder P., Pesl M., Povysil C. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with lymphoepithelioma-like features. *Pathol Res Pract* 2003;199(8):559–63. DOI: 10.1078/0344-0338-00462. PMID: 14533941.
 55. Li Y., Outman J.E., Mathur S.C. Carcinosarcoma with a large cell neuroendocrine epithelial component: first report of an unusual biphasic tumour of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2004;57(3):318–20. PMID: 14990609.
 56. Lee K.H., Ryu S.B., Lee M.C. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* 2006;56(11):688–93. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.02031.x. PMID: 17040293.
 57. Alijo Serrano F., Sanchez-Mora N., Angel Arranz J. et al. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution. *Am J Clin Pathol* 2007;128(5):733–9. DOI: 10.1309/HTREM6QYQDYGNWYA. PMID: 17951193.
 58. Akamatsu S., Kanamaru S., Ishihara M. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15(12):1080–3. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02168.x. PMID: 19120517.
 59. Bertaccini A., Marchiori D., Cricca A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1369–72. PMID: 18505081.
 60. Lee W.J., Kim C.H., Chang S.E. et al. Cutaneous metastasis from large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder expressing CK20 and TTF-1. *Am J Dermatopathol* 2009;31(2):166–9. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31818eba4c. PMID: 19318803.
 61. Oshiro H., Gomi K., Nagahama K. et al. Urinary cytologic features of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Acta Cytol* 2010;54(3):303–10. DOI: 10.1159/000325039. PMID: 20518415.
 62. Tsugu A., Yoshiyama M., Matsumae M. Brain metastasis from large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Surg Neurol Int* 2011;109:215–8. DOI: 10.1007/978-3-211-99651-5_33. PMID: 20960345.

Вклад авторов

Д.В. Аббасова: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи, анализ статистических данных;
С.Б. Поликарпова: разработка дизайна статьи, редактирование текста рукописи;
Н.А. Козлов: написание текста соответствующего раздела статьи;
А.С. Маркова, В.Ю. Кирсанов: обзор литературы по теме статьи, редактирование текста рукописи;
Е.А. Богущ: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

D.V. Abbasova: reviewing of publications of the article's theme, article writing, statistical data analysis;
S.B. Polikarpova: developing the research design, article editing;
N.A. Kozlov: writing the text of the relevant section of the article;
A.S. Markova, V.Yu. Kirsanov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
E.A. Bogush: reviewing of publications of the article's theme, scientific article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Аббасова/D.V. Abbasova: <https://orcid.org/0000-0001-6141-0511>
С.Б. Поликарпова/S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>
Н.А. Козлов/N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>
А.С. Маркова/A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>
Е.А. Богущ/E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
В.Ю. Кирсанов/V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2018. Принята к публикации: 14.02.2019.

Article received: 10.12.2018. Accepted for publication: 14.02.2019.

Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости

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

Спектр подходов к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России включает химиотерапию (доцетаксел, кабацитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон, энзалутамид) и системную альфа-радиотерапию (дихлорид радия-223). Радий-223 — радиоактивный кальциевый миметик, селективно кумулирующийся в метастатически пораженной костной ткани. В регистрационном исследовании доказано, что радий-223 достоверно увеличивает общую выживаемость и время до первого скелетного осложнения при кастрационно-резистентном раке предстательной железы с симптомными метастазами в кости у больных без висцеральных метастазов. Цель обзора — определение профиля пациентов, способных получить наибольший выигрыш от назначения системной радиотерапии, а также выделение оптимального места радия-223 в последовательности лекарственных агентов, применяемых при кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

Ключевые слова: дихлорид радия-223, альфа-радиотерапия, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, исследование III фазы ALSYMPCA, метастазы в кости

Для цитирования: Волкова М.И., Ольшанская А.С. Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология 2019;15(2):134–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-134-142

Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases

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

In Russia, approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer include chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel), androgen signaling inhibitors (abiraterone, enzalutamide) and systemic alpha-radiotherapy (radium-223 dichloride). Radium-223 is a radioactive calcium mimetic which selectively accumulates in bone tissue affected by metastases. In the registration study it was shown that radium-223 significantly increases overall survival and time to first skeletal complication in castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic metastases in bones and without visceral metastases. The review objective is to determine the profile of patients who can get the most prominent benefits from systemic radiotherapy, as well as to identify the optimal placement of radium-223 in the sequence of therapeutic agents used for prostate cancer treatment.

Key words: radium dichloride-223, alpha radiotherapy, castration-resistant prostate cancer, III phase study ALSYMPCA, bone metastases

For citation: Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):134–42.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется появлением костных, висцеральных и мягкотканых метастазов, а также отсевов в лимфатические узлы. Костные метастазы

диагностируются у доминирующего числа пациентов (90 %) [1–3] и ассоциированы с развитием ряда осложнений, таких как боль [4], патологические переломы, компрессия спинного мозга [5], уменьшение

подвижности, сопровождающееся ухудшением качества жизни [4]. Кроме этого, развитие костных метастазов приводит к уменьшению общей выживаемости (ОВ) [6, 7]. Висцеральные метастазы выявляются реже костных, приблизительно у 10 % больных с впервые диагностированным КРРПЖ [8]. По мере прогрессирования опухолевого процесса этот показатель увеличивается и достигает 49 % у мужчин, умерших от рака предстательной железы [1, 3].

В течение последнего десятилетия число лечебных опций с доказанной эффективностью при КРРПЖ существенно возросло и в настоящее время включает химиотерапию (ХТ) (доцетаксел, кабазитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, энзалутамид), системную альфа-радиотерапию (дихлорид радия-223) и иммунотерапию (сипулиуцел-Т, не зарегистрирован в России) (табл. 1) [9–11]. Отсутствие прямых сравнительных исследований не только не позволяет выделить четких критериев селекции оптимальных кандидатов для каждого из перечисленных методов лечения, но и не дает информации о наиболее выгодной последовательности их применения.

Системная радиотерапия остеотропными изотопами при раке предстательной железы с костными метастазами применяется не первый десяток лет.

Механизм действия препаратов данной группы заключается во встраивании радиоактивных кальциевых миметиков в структуру кости, эмиссии частиц высокой энергии изотопом и их цитотоксическом воздействии на клетки опухоли путем повреждения ДНК [12, 13]. До недавнего времени в клинической практике использовались бета-излучатели (стронций-89, самарий-153). Бета-частицы характеризуются низкой проникающей способностью (длина пробега в тканях составляет несколько сантиметров) и умеренной передачей энергии (100 кэВ). Бета-частицы способны индуцировать не летальные однопочечные разрывы ДНК в клетках опухоли. Бета-радиотерапия, позволяя снизить интенсивность боли в костях, не увеличивала ОВ и была ассоциирована с выраженной гематологической токсичностью [12, 13]. Появление эффективной цитотоксической терапии, проведение которой потребовало сохранения адекватной костно-мозговой функции, редуцировало частоту применения бета-излучателей.

Ренессанс системной радиотерапии наступил с появлением альфа-излучателей, таких как радий-223. Альфа-частицы, имеющие высокую линейную передачу энергии (5–8 МэВ) в сочетании с очень низкой проникающей способностью (дистанция пробега

Таблица 1. Результаты регистрационных исследований лекарственных агентов, разрешенных к применению при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Table 1. Results of registration studies of therapeutic agents approved for treatment of castration-resistant prostate cancer

Лекарственный агент, показания Therapeutic agent, indications	Лечение в группе контроля Treatment in the control group	Увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с группой контроля, мес Overall survival benefit comparing with the control group, months	Отношение рисков Hazard ratio
Доцетаксел [1] Docetaxel [1]	Митоксантрон + преднизолон Mitoxantrone + prednisolone	2,4	0,76
Кабазитаксел [14] Cabazitaxel [14]	Митоксантрон + преднизолон Mitoxantrone + prednisolone	2,4	0,70
Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone	Плацебо Placebo	4,4	0,81
До химиотерапии [15] Prior to chemotherapy [15]		4,6	0,74
После химиотерапии [16] After chemotherapy [16]	После химиотерапии [16] After chemotherapy [16]		
Энзалутамид Enzalutamide	Плацебо Placebo	4,0	0,77
До химиотерапии [17] Prior to chemotherapy [17]		4,8	0,63
После химиотерапии [18] After chemotherapy [18]	После химиотерапии [18] After chemotherapy [18]		
Радий-223 [19] Radium-223 [19]	После химиотерапии [18] After chemotherapy [18]	3,6	0,70
Сипулиуцел-Т [20] Sipuleucel-T [20]	После химиотерапии [18] After chemotherapy [18]	4,1	0,78

в ткани <100 мкм), обладают выраженным цитотоксическим действием, индуцируя летальные двухпочечные разрывы ДНК в близлежащих клетках, не вызывая при этом значимой гематологической токсичности [21]. Альфа-радиотерапия является первым методом таргетного лечения метастазов в кости, увеличившим ОВ и не влияющим на риск гематологических осложнений при дальнейшем проведении ХТ у больных КРРПЖ [19].

Радий-223 в клинических исследованиях

Радий-223 был зарегистрирован на основании результатов международного проспективного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы ALSYMPCA, включившего 921 больного КРРПЖ с 2 и более симптомными метастазами в кости, без висцеральных метастазов. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию радием-223 в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (50 кБк/кг, 1 раз в 4 нед, 6 инъекций) или плацебо с НПТ. По сравнению с плацебо радий-223 достоверно увеличивал ОВ (медиана ОВ 11,3 и 14,9 мес соответственно), редуцируя риск смерти на 30 % (отношение рисков (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83) [19], значимо снижал риск скелетных осложнений и достоверно увеличивал время до первого скелетного осложнения [22]. Эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела [23]. Эксплоративный анализ данных исследования показал, что эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) была сопоставима у больных с выраженными симптомами (исходное использование опиатов) и минимальными симптомами (исходно использование опиатов не требовалось) [24]. Преимущество ОВ было достоверно выше у пациентов, получивших 5 и более инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее 5 введений препарата (17,9 и 6,2 мес соответственно; $p < 0,0001$) [25]. Фактором благоприятного прогноза ОВ являлось снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) к 12-й неделе терапии (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,34–0,61; $p < 0,001$) [26]. Радий-223 обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов [27]. Достоверно меньшей доле больных из группы радиотерапии потребовалась госпитализация по сравнению с пациентами группы плацебо (37,0 и 45,5 % соответственно; $p = 0,016$) [28]. Радий-223 хорошо переносился и был ассоциирован с минимальной гематологической токсичностью независимо от предшествующего назначения доцетаксела [19, 23]. В III фазе клинических испытаний частота нежелательных явлений всех степеней тяжести оказалась выше в группе плацебо; наиболее распространенными осложнениями терапии радием-223 были боль (50 %), тошнота (36 %) и анемия (31 %) (табл. 2) [19].

В международное многоцентровое проспективное исследование iEAP фазы IIb, представляющее собой программу раннего доступа к терапии радием-223, вошли 839 больных КРРПЖ с 2 и более очагами костного поражения, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение альфа-радиотерапии пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение лимфатических узлов, ранее получавшим доцетаксел, ИАС или деносумаб, а также больным, которым проводилась терапия ИАС или деносумабом в процессе лечения радием-223. Полученные в iEAP результаты соответствовали данным регистрационного исследования ALSYMPCA: медиана ОВ составила 16 мес, время до прогрессирования ЩФ — 8 мес, время до прогрессирования уровня простатического специфического антигена (ПСА) — 4 мес. Факторами благоприятного прогноза ОВ являлись соматический статус, соответствующий 0–1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), отсутствие боли и уровень ЩФ <220 Ед/л до начала лечения, а также выполнение 5 и более инъекций радия-223. В программе раннего доступа был подтвержден благоприятный профиль безопасности системной альфа-радиотерапии, зарегистрированный в протоколе ALSYMPCA [25, 29, 30].

Место радия-223 в последовательной терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Практические рекомендации резервируют применение радия-223 для больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости [10, 31–35]. Несмотря на отсутствие данных об оптимальной последовательности назначения препаратов, увеличивающих продолжительность жизни, необходимо привести ряд аргументов в пользу раннего назначения альфа-радиотерапии при развитии кастрационно-резистентной фазы заболевания, используя терапевтическое окно до появления висцеральных метастазов, риск развития которых увеличивается по мере прогрессирования опухолевого процесса [3]. Главная цель назначения радия-223 — увеличение ОВ, а не снижение интенсивности клинических проявлений костных метастазов. В связи с этим наличие «симптомных» костных очагов является спорным критерием селекции кандидатов для системной альфа-радиотерапии [24]. Термин «симптомный» может широко варьировать от минимальной костной боли, при которой достигается полный эффект от назначения ненаркотических анальгетиков, до интенсивного болевого синдрома, не купирующегося опиатами [36, 37]. В регистрационном исследовании радий-223 значимо увеличивал ОВ как при минимальных симптомах (отсутствие показаний к опиатам), так и при интенсивной боли (показаны опиаты) [19, 24]. В исследовании раннего доступа пациенты

Таблица 2. Основные результаты рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA [19]

Table 2. Main results of the phase III randomized study ALSYMPCA [19]

Результат Result	Радий-223 (n = 614) Radium-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307) Placebo (n = 307)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Эффективность Effectiveness				
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	14,9	11,3	0,70 (0,58–0,83)	<0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес ¹ Median time to first skeletal complication, months ¹	15,6	9,8	0,66 (0,52–0,83)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня общей ЩФ, мес ² Median time to increased total ALP, months ²	7,4	3,8	0,17 (0,13–0,22)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня простатического специфического антигена, мес ³ Median time to increased prostate-specific antigen level, months ³	3,6	3,4	0,64 (0,54–0,77)	<0,001
Ответ общей ЩФ (≥30 % снижение), n/общий, n (%) ⁴ Total ALP response (≥ 30 % decrease), n/total, n (%) ⁴	233/497 (47)	7/211 (3)	—	<0,001
Нормализация уровня общей ЩФ, n/общий, n (%) ⁵ Normalization of total ALP level, n/total, n (%) ⁵	109/321 (34)	2/140 (1)	—	<0,001
Безопасность Safety				
Любые нежелательные явления, % All adverse events, %	93	96	—	—
Нежелательные явления III–IV степени тяжести, % Grade III–IV adverse events, %	57	63	—	—
Серьезные нежелательные явления, % Severe adverse events, %	47	60	—	—
Отмена терапии из-за нежелательных явлений, % Cancellation due to adverse events, %	17	21	—	—
Смерть из-за нежелательных явлений, % Death due to adverse events, %	16	22	—	—

¹Время до первого использования лучевой терапии для облегчения костных осложнений, новые патологические переломы позвонков и других костей, компрессия спинного мозга, ортопедические хирургические вмешательства, связанные с опухолью.

²Увеличение ≥25 % от базового уровня через ≥12 нед терапии у пациентов с незарегистрированным снижением ниже исходного уровня, или ≥25 % увеличение выше надира, подтвержденное спустя ≥3 нед, у пациентов с зарегистрированным снижением от исходного уровня.

³Увеличение ≥25 % от исходного уровня или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл спустя ≥12 нед терапии у пациентов без снижения уровня простатического специфического антигена от исходного, или относительное ≥25 % увеличение или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл выше надира, подтвержденное спустя ≥3 нед терапии.

⁴Снижение ≥30 % от исходного уровня, подтвержденное спустя ≥4 нед терапии.

⁵Возвращение показателя к референсным значениям спустя 12 нед терапии (подтвержденное 2 последовательными измерениями с разницей в 2 нед) у пациентов с уровнем ЩФ выше верхних границ нормы на исходном уровне.

¹Time to first use of radiation therapy to alleviate bone complications, new pathological fractures of the vertebra and other bones, spinal compression, orthopedic surgical interventions associated with the tumor.

²Increase ≥25 % relative to the baseline after ≥12 weeks of therapy in patients with unregistered decrease of the baseline, or increase ≥25 % above the nadir confirmed ≥3 weeks after in patients with registered decrease of the baseline.

³Increase ≥25 % relative to the baseline or absolute increase ≥2 ng/ml after ≥12 weeks of therapy in patients without a decrease in prostate-specific antigen level relative to the baseline, or relative increase ≥25 % or absolute increase ≥2 ng/ml above the nadir confirmed ≥3 weeks of therapy.

⁴Decrease ≥30 % relative to the baseline confirmed after ≥4 weeks of therapy.

⁵Return to reference values after 12 weeks of therapy (confirmed by 2 subsequent measurements 2 weeks apart) in patients with ALP level above the normal upper limit at the baseline.

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. ALP — alkaline phosphatase.

без симптомов костных метастазов и больные с низкой интенсивностью боли имели достоверное преимущество ОВ по сравнению с больными, имеющими сильную костную боль [30]. Эти факты свидетельствуют об отсутствии необходимости отсрочки индукции системной альфа-радиотерапии до развития интенсивного болевого синдрома в костях.

Раннее назначение радия-223 не лимитирует возможности дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23 % пациентов группы радиотерапии и 21 % больных группы плацебо получали доцетаксел. Достоверных различий частоты и степени тяжести гематологической токсичности в процессе ХТ между группами зарегистрировано не было [38]. Напротив, использование ХТ до радия-223 приводит к повышению риска развития тромбоцитопении II–IV степеней тяжести (отношение шансов 2,16; $p = 0,035$), что потенциально может привести к увеличению возможности не завершить курс системной альфа-радиотерапии из 6 инъекций и снизить кумулятивную ОВ на фоне последовательного лечения разными агентами.

В нескольких ретроспективных сериях наблюдений продемонстрирована ограниченная эффективность последовательного назначения ИАС энзалутамида и абиратерона в отношении снижения уровня ПСА и увеличения беспрогрессивной выживаемости [39]. Радий-223 может являться приемлемой альтернативой второму ИАС при КРРПЖ с метастазами в кости, резистентному к энзалутамиду или абиратерону. Данных об эффективности альфа-радиотерапии после ИАС с высоким уровнем доказательности нет. Однако существенное различие механизмов действия радия-223 и ИАС позволяет предположить отсутствие перекрестной резистентности. В исследовании iEAP 48 % из 696 больных получали абиратерон или энзалутамид до альфа-радиотерапии, что не повлияло на результаты применения радия-223 [29].

Изучение возможностей терапии радием-223 продолжается. Инициированы исследования II и III фаз, изучающие высокодозные и продленные режимы монотерапии радием-223 (ClinicalTrials.gov NCT02 043 678, NCT02 023 697, NCT02 346 526, NCT02034 552, NCT02463 799, and NCT01 929 655).

Радий-223 в комбинации с другими методами лечения

Активно исследуются эффективность и безопасность препарата в комбинации с другими агентами. Открытое исследование II фазы eRADiCate, изучавшее комбинацию радия-223 с абиратероном у больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости, продемонстрировало снижение интенсивности боли, повышение качества жизни и стабилизацию соматического статуса по сравнению с исходными показателями. Большинство пациентов достигли контроля

за опухолью в процессе лечения [40]. Однако в III фазе клинических испытаний ERA 223, сравнивавшей радий-223 в комбинации с абиратероном и преднизолоном с абиратероном и преднизолоном у больных КРРПЖ с минимально-симптомными или бессимптомными метастазами в кости, не получавших ХТ, было зарегистрировано достоверное увеличение риска переломов (преимущественно связанных с остеопорозом) в группе комбинации при отсутствии преимуществ ОВ и выживаемости без симптомного костного осложнения при недостаточном сроке наблюдения [41]. Полученные результаты послужили причиной рекомендовать отказаться от использования комбинации радия-223 и абиратерона за рамками клинических исследований.

В субанализе данных исследования iEAP продемонстрировано увеличение ОВ пациентов, получавших радий-223 в сочетании с энзалутамидом, по сравнению с больными, получавшими только альфа-радиотерапию [42]. Продолжаются исследования (открытое нерандомизированное исследование II фазы EnzaRadiCate и многоцентровое рандомизированное исследование III фазы PEACE III), направленные на изучение эффективности и безопасности комбинации радия-223 с энзалутамидом у больных КРРПЖ с метастазами в кости [41].

В настоящее время комбинация ХТ и радия-223 не рекомендована к применению в широкой клинической практике из-за предполагаемого кумулятивного риска миелосупрессии [43–45]. Предварительные результаты исследования I/II фазы, сравнивавшего радий-223 с доцетакселом и доцетаксел при КРРПЖ, показали, что комбинация альфа-радиотерапии и ХТ безопасна. У пациентов, получивших комбинированную терапию, чаще выявляли нормализацию ЩФ (снижение ЩФ на $>80\%$ — 39 и 18 % соответственно) [46], а также регистрировали более высокие показатели беспрогрессивной выживаемости (6,2 и 4,8 мес соответственно) по сравнению с больными, которым назначалась только ХТ [47]. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для подтверждения эффективности и безопасности комбинации радия-223 с доцетакселом.

Назначение радия-223 с костно-таргетными агентами деносуабоном и бисфосфонатами ассоциировано с хорошим профилем безопасности у больных КРРПЖ с метастазами в кости. По данным исследования iEAP, комбинация радия-223 с деносуабоном обеспечивала преимущество ОВ по сравнению с только альфа-радиотерапией (медиана ОВ не достигнута и 13 мес соответственно) при сопоставимом профиле токсичности в подгруппах. Аналогично, дополнительное введение в схему лечения бисфосфонатов обеспечивало увеличение ОВ без ущерба безопасности лечения [29]. Помимо этого, в исследовании ALSYMPCA больные,

исходно получавшие бисфосфонаты, имели большее время до первого скелетного осложнения по сравнению с больными, которые получали только радий-223 (медиана не достигнута и 11,8 мес соответственно) [22].

В регистрационном исследовании радий-223 продемонстрировал хорошую переносимость в сочетании с НПТ, в том числе включающей дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [19]. Во II фазе клинических испытаний, в которых все пациенты получали ДЛТ до системной терапии, достоверных различий частоты и степени тяжести гематологической токсичности между группами больных, рандомизированных на радий-223 или плацебо, выявлено не было [48]. В III фазе исследований не отмечено негативного влияния предшествующей ДЛТ на структуру нежелательных явлений и профиль безопасности альфа-радиотерапии. Частота миелосупрессии оставалась низкой независимо от применения ДЛТ [49].

Отсутствие данных о пересечении механизмов действия радия-223 и других агентов, рутинно применяемых при КРРПЖ. Наряду с результатами относительно токсичности, полученными в регистрационном исследовании, это свидетельствует о возможности безопасного применения радия-223 с НПТ в широкой клинической практике [18].

Практические аспекты применения радия-223

В исследовании III фазы для оценки эффекта не использовалась рутинная визуализация, так как конвенционная компьютерная томография (КТ) и скенирование костей с технецием не показали высокой диагностической эффективности для определения ответа на лечение костных метастазов [18]. Несколько более адекватным методом представляется применение расчетного индекса скенирования костей. КТ может дать информацию о прогрессировании за пределами костей скелета; ретроспективные данные подтверждают целесообразность выполнения КТ после 3 и 6 введений радия-223 для подтверждения внескелетного прогрессирования [50]. Возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с C-11/F-18-холином, F-18-FACBC и Ga-68-PSMA в сочетании с КТ (ПЭТ-КТ) или магнитно-резонансной томографией (ПЭТ-МРТ) в оценке эффективности лечения рака предстательной железы в настоящее время изучаются и не рекомендованы к применению в рутинной клинической практике. Многообещающие результаты показало использование диффузионно-взвешенной МРТ в оценке ответа на терапию радием-223 [51].

Другие методы рутинного определения эффективности лечения КРРПЖ с метастазами в кости включают оценку уровней ЩФ и ПСА. Несмотря на то, что радий-223 продемонстрировал редукцию риска смерти на 30 %, данный препарат обладал

весьма скромным действием на концентрацию ПСА: снижение уровня маркера на 30 % в исследовании III фазы было зарегистрировано только у 16 % пациентов, получавших альфа-радиотерапию, по сравнению с 6 % в группе плацебо ($p < 0,001$) [19]. Эти результаты отражают специфику механизма действия радия-223, который не обладает влиянием на андрогенную ось передачи сигнала [52]. Поэтому изолированное повышение уровня ПСА не следует расценивать как показание к отмене альфа-радиотерапии [53].

Аналогично, несмотря на то, что радий-223 снижает интенсивность боли у ряда пациентов [19, 54], отсутствие обезболивающего эффекта не является показанием к отказу от данного вида лечения [52].

Радий-223 может вызывать миелосупрессию, что диктует необходимость мониторингирования показателей общего анализа крови до начала лечения и перед каждой инъекцией препарата. На этапе индукции количество нейтрофилов должно быть $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Перед последующими введениями эти показатели должны составлять $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. При отсутствии восстановления показателей клеточного состава крови в течение 6–8 нед альфа-радиотерапия должна быть прекращена [44, 45].

Негематологические осложнения терапии радием-223 имеют низкую частоту, как правило, соответствуют I–II степеням тяжести, практически не требуют применения специфических методов коррекции и казуистически редко являются показанием к отмене лечения.

Другими причинами отмены терапии до завершения 6 лечебных циклов являются появление висцеральных метастазов и быстрое прогрессирование до наступления клинического ответа со стороны костных очагов [44].

Результаты длительного (до 3 лет) наблюдения за больными, получившими радий-223 в рамках регистрационного исследования, показали, что препарат хорошо переносится пациентами, редко вызывает миелотоксичность, не ассоциирован с повышением риска развития вторых опухолей и гипоплазии костного мозга. Несмотря на отсутствие данных по безопасности альфа-радиотерапии при больших сроках наблюдения, полученные результаты обнадеживают.

Заключение

В течение последних лет количество лечебных опций для больных КРРПЖ существенно увеличилось, в том числе — за счет появления системной альфа-радиотерапии радием-223. Эффективность и безопасность радия-223 при КРРПЖ с метастазами в кости была доказана в рандомизированном исследовании III фазы, продемонстрировавшем увеличение ОВ и времени

до первого скелетного осложнения при КРРПЖ с симптомами метастазами только в кости. Полученные данные в сочетании с пониманием последовательности событий при прогрессировании КРРПЖ позволяют рекомендовать раннее назначение радия-223, используя этот метод лечения на этапе выявления костных очагов поражения, не дожидаясь развития висцеральных метастазов. В частности, у больных с прогрессированием на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом назначение радия-223 может рассматриваться как лучший выбор по сравнению с альтернативным ИАС. Незрелые

результаты исследования III фазы ERA 223 продемонстрировали неудовлетворительный профиль безопасности применения радия-223 в сочетании с абиратероном и преднизолоном, в связи с чем данная комбинация не рекомендована к использованию в клинической практике. Комбинации радия-223 с другими противоопухолевыми агентами изучаются. Тщательный мониторинг безопасности и эффективности в процессе терапии радием-223 является залогом получения максимального выигрыша выживаемости у больных КРРПЖ с метастазами в кости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Freedland S.J., Richhariya A., Wang H. et al. Treatment patterns in patients with prostate cancer and bone metastasis among US community-based urology group practices. *Urology* 2012;80(2):293–8. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.007.
3. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
4. Smith H.S. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14:E373–403.
5. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s–49s.
6. Som A., Tu S.M., Liu J. et al. Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: analysis of three clinical trials. *Br J Cancer* 2012;107(9):1547–53. DOI: 10.1038/bjc.2012.436.
7. Tait C., Moore D., Hodgson C. et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU Int* 2014;114(6b):E70–3. DOI: 10.1111/bju.12717.
8. Evans C.P., Higano C.S., Keane T. et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):675–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.017.
9. Asselah J., Sperlich C. Post-docetaxel options for further survival benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer: questions of choice. *Can Urol Assoc J* 2013;7(1–2 Suppl 1):S11–7. DOI: 10.5489/auaj.274.
10. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
11. 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, 2018 (том 8). С. 458–470. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2, 2018 (Vol. 8). Pp. 458–470. (In Russ.)].
12. Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting Ra-223 demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62:3120–5.
13. Brechbiel M.W. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans* 2007;21(43):4918–28. DOI: 10.1039/b704726f.
14. 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.
15. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
16. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
17. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
18. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
19. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
20. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
21. Kairemo K., Joensuu T., Rasulova N. et al. Evaluation of alpha-therapy with radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer – the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics (Basel)* 2015;5(3):358–68. DOI: 10.3390/diagnostics5030358.
22. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
23. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.

24. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.euro.2016.06.002.
25. Saad F. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 5082).
26. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol* 2013;31:5080.
27. Nilsson S., Cislo P., Sartor O. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065.
28. Parker C., Zhan L., Cislo P. et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: an analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017;71:1–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.020.
29. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
30. Saad F. *JCO*, 2015;33:abst. 5034.
31. Cookson M.S., Roth B.J., Dahm P. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer>.
32. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
33. Saad F., Chi K.N., Finelli A. et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2015;9(3–4):90–6. DOI: 10.5489/cuaj.2526.
34. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
35. Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3436–48. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8404.
36. Oh W.K., Tombal B.F., Delacruz A. et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: a global patient and caregiver survey [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:abst 10124.
37. Men Who Speak Up. It's time to speak up about advanced prostate cancer. Bayer. Available at: <https://www.menwhospeakup.com/index.php>.
38. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180.
39. Maughan B.L., Luber B., Nadal R., Antonarakis E.S. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. *Prostate* 2017;77(1):33–40. DOI: 10.1002/pros.23246.
40. Nordquist L.T., Shore N.D. Open-label phase II study evaluating the efficacy of concurrent administration of radium Ra 223 dichloride and abiraterone acetate in men with castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. Presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
41. Smith M.R., Parker C., Tombal B.F. et al. ERA 223: a phase 3 trial of radium-223 dichloride (Ra-223) in combination with abiraterone acetate (abiraterone) and prednisone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr TPS5082.
42. O'Sullivan J.M. ECC abstract 2561. *Eur J Cancer* 2015;51:S497–8.
43. Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
44. Xofigo (radium-223 dichloride). Full Prescribing Information, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, USA, 2013.
45. <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.
46. Morris M.J., Higano C.S., Scher H.I. et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) vs D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): a phase 1/2a clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 5012.
47. Morris M.J., Lloriot Y., Sweeney C. et al. Updated results: a phase I/IIa randomized trial of radium-223 + docetaxel versus docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
48. Nilsson S., Franzen L., Parker C. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
49. Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M. et al. External beam radiation therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol* 2015;33:182.
50. Keizman D., Fosboel M.O., Reichegger H. et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases: analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):289–93. DOI: 10.1038/pcan.2017.6.
51. Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al. Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. Presented at: International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. April 22–27, 2017; Honolulu, HI.
52. Shore N.D. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology* 2015;85(4):717–24. DOI: 10.1016/j.urology.2014.11.031.
53. Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
54. Morris M.J., Sartor A.O., Vogelzang N.J. et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on pain from US EAP [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 160.

Вклад авторов

М.И. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Ольшанская/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.

34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик

Г.А. Аракелян

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

Контакты: Георгий Арменович Аракелян dr.arakelyan@list.ru

15–19 марта 2019 г. в Барселоне состоялся 34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), в котором приняли участие около 15 000 врачей более чем из 120 стран мира. Первый конгресс EAU был проведен в городе Падуя (Италия) в 1974 г., в нем участвовали всего 100 докторов. На конгресс в Барселоне было направлено около 4500 тезисов, примерно 1200 из которых были одобрены в виде докладов и постерных сессий. Онкоурологическая тематика составила почти половину всех принятых тезисов. Статья посвящена обзору наиболее значимых докладов по онкоурологическим заболеваниям, представленных на конгрессе EAU 2019 г.

Ключевые слова: Европейская ассоциация урологов, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, рак полового члена

Для цитирования: Аракелян Г.А. 34-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик. Онкоурология 2019;15(2):143–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-143-147

34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: Review of oncological urology topics

G.A. Arakelyan

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

From 15th to 19th of March, 2019 in Barcelona was held the 34th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU), which was attended by about 15,000 doctors from more than 120 countries. The first EAU Congress was held in Padua (Italy) in 1974, it was attended by only 100 doctors. About 4,500 abstracts were sent to the Congress in Barcelona, about 1,200 of which were approved in the form of reports and poster sessions. Oncourological subjects accounted for almost half of all accepted theses. The article is devoted to the review of the most significant reports presented at the EAU Congress of 2019 on oncourological diseases.

Key words: the European Association of Urology, prostate cancer, bladder cancer, kidney cancer, penil cancer

For citation: Arakelyan G.A. 34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: Review of oncological urology topics. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):143–7.

Доклады были посвящены таргетной терапии метастатического рака почки, иммунотерапии опухолей верхних и нижних мочевыводящих путей, а также диагностике и лечению метастатического рака предстательной железы (РПЖ).

На конгрессе были вновь обсуждены результаты исследования CARMENA, в котором оценивалась роль циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим раком почки при проведении таргетной терапии сунитинибом. В исследовании участвовали 450 пациентов. Циторедуктивная нефрэктомия с последующим назначением сунитиниба была выполнена 226 больным, 224 пациента получали только сунити-

ниб. При этом в группе нефрэктомии-сунитиниба 16 (7,1 %) пациентов не подвергались нефрэктомии и 40 (17,7 %) никогда не получали сунитиниб. В группе пациентов, принимавших только сунитиниб, 11 (4,9 %) больных никогда не получали сунитиниб, а 38 (17,0 %) перенесли последующую нефрэктомию в среднем через 11,1 мес после рандомизации. Медиана наблюдения за пациентами составила 50,9 мес. В группе нефрэктомии-сунитиниба 55,6 % пациентов относились к группе среднего риска по шкале MSKCC, 44,4 % — к группе низкого риска; в группе сунитиниба — 58,5 и 41,5 % соответственно. Лечение сунитинибом было прекращено у 67,1 % пациентов

из-за прогрессирования заболевания, у 13,0 % из-за токсических эффектов и у 6,2 % из-за смерти. Частота объективного ответа была одинаковой в 2 исследуемых группах (29,1 % в группе пациентов, получавших только сунитиниб, и 27,4 % в группе больных, которым проводили нефрэктомия с последующим назначением сунитиниба), хотя уровень контроля заболевания был незначительно выше в группе пациентов, получавших только сунитиниб, чем в группе нефрэктомии-сунитиниба (74,6 % против 61,8 %). Медиана продолжительности лечения сунитинибом составила 6,7 мес в группе нефрэктомии-сунитиниба и 8,5 мес в группе сунитиниба. Снижение дозы произошло у 57 (30,6 %) из 186 пациентов в группе нефрэктомии-сунитиниба и у 65 (30,5 %) из 213 больных в группе сунитиниба. Результаты исследования, опубликованные в августе 2018 г., показали, что метод с назначением сунитиниба без предшествующего хирургического вмешательства не уступал нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, которые относятся к группам среднего или низкого риска по шкале MSKCC [1].

Также было представлено исследование SAUL, в котором изучается применение атезолизумаба в клинической практике для лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей. Профессор Merseburger пришел к выводу о том, что атезолизумаб является переносимым и эффективным препаратом выбора при лечении пациентов даже с тяжелым соматическим статусом: «Его общая эффективность в исследовании IMvigor211 согласуется с таковой в предыдущих ключевых исследованиях с применением препаратов анти-PD-L1/PD-1 для лечения уротелиальной карциномы». Медиана общей выживаемости в исследовании SAUL составила 10 мес в IMvigor211-подобной популяции ($n = 643$) и 8,7 мес в популяции ИТТ ($n = 1004$). Средняя продолжительность лечения составила 2,8 мес; 22 % пациентов продолжают лечение и у 8 % лечение прекращено из-за развития токсичности. У 45 % пациентов зарегистрирована $\geq$ III степень нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями $\geq$ III степени, связанными с лечением, были слабость, астения, колит и артериальная гипертензия (по 1 %). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 8,7 мес, частота ОВ в течение 6 мес – 60 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,2 мес, общая частота ответов – 13 %. Среди IMvigor211-подобных пациентов (кроме статуса по шкале ECOG 2 и других критериев исключения IMvigor211) медиана общей выживаемости составила 10,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,8–11,9), 6-месячная ОВ – 65 % (95 % ДИ 61–69 %) [2]. Профессор Jens Bedke назвал исследование SAUL «окном возможностей» и высоко

оценил его размер и разнообразие участвующих групп пациентов. Он предупредил, что хотя применение атезолизумаба не дает повышенной токсичности, отдельные данные о побочных эффектах для соответствующих подгрупп по-прежнему отсутствуют. Bedke также упомянул, что дополнительные расходы составят около 90–95 тыс. евро на 1 пациента [2].

Было представлено исследование III фазы ARCHES, целью которого является изучение эффективности энзалутамида в сочетании с андрогенной депривационной терапией (АДТ) у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ). Профессор Antonio Alcaraz представил последние результаты исследования ARCHES. «Мы можем судить об эффективности и безопасности терапии энзалутамидом в сочетании с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ, основываясь на сумме баллов по шкале Глисона (<8 или ≥ 8), предшествующей терапии доцетакселом, предшествующей локальной терапии», — объявил Alcaraz. Мужчины с мГЧРПЖ были рандомизированы 1:1 на 2 группы: энзалутамид (160 мг/сут) + АДТ ($n = 572$) или плацебо + АДТ ($n = 574$). Пациенты были разделены по распространенности опухолевого процесса (на основании критериев CHAARTED) и предшествующей терапии доцетакселом. В целом 67 % больных имели отдаленные метастазы при установлении первоначального диагноза, у 63 % отмечена большая распространенность заболевания, 18 % пациентов ранее было проведено лечение доцетакселом. Медиана наблюдения составила 14,4 мес. Окончательные результаты будут представлены, как только данные будут доступны. В настоящее время зарегистрировано только 84 случая летальных исходов (25 % от допустимого количества случаев). Наблюдалось статистически незначимое снижение смертности на 19 % на фоне терапии энзалутамидом. Радиографическая выживаемость без прогрессирования заболевания явно улучшена [3].

Профессор Alexandre Mottrie в начале своего выступления сказал: «Единственное, что является постоянным в хирургии, — это изменения». Профессор выступал за робот-ассистированную резекцию почки. В своем выступлении он утверждал, что преимущества новых технологий, включая робот-ассистированную резекцию почки, не ограничены по сравнению с классической хирургией, которая, по его словам, приводит к слишком большому количеству осложнений. Робот-ассистированная резекция почки сохраняет больше здоровых тканей, избегает больших болезненных разрезов и дает хорошие онкологические и функциональные результаты. Однако Mottrie признал, что роботы не вызывают проблем, в отличие от людей, стоящих за ними. Поэтому он подчеркнул необходимость наличия квалифицированного персонала со стандартизированным и гарантированным качеством образования и поздравил EAU

с сертификацией первой обучающей программы по робототехнике от ERUS. В противоположность этому профессор Markus Kuczyk сказал, что робот-ассистированная резекция почки в центрах с небольшим опытом часто приводит к большой кровопотере, положительным краям резекции и переходу к открытой хирургии. В таких центрах врачи, имеющие опыт открытой хирургии, должны ее придерживаться или отправлять пациентов в специализированные центры. В заключение эксперты пришли к выводу о том, что любое решение о лечении должно основываться на всех факторах, известных о пациенте, враче и учреждении [4].

Также на конгрессе EAU говорилось о роли генетических анализов при лекарственном лечении рака мочевого пузыря. Последние геномные анализы, такие как Атлас генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), показывают, что классификация уротелиальной карциномы гораздо сложнее, чем деление на мышечно-инвазивный и поверхностный (неинвазивный) рак мочевого пузыря. Существует не менее 5 подтипов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (люминально-папиллярный, стромальный, базально-решетчатый, неспецифический люминальный и т.д.), которые отличаются друг от друга чувствительностью к химиотерапии, биологической структурой, клиническим результатом лечения. Определение молекулярного подтипа привело к новым взглядам в концепции лечения рака мочевого пузыря. Генетические анализы станут толчком к проведению новых клинических исследований, что позволит улучшить результаты лекарственного лечения каждого подтипа мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [5].

Профессоры Ashish M. Kamat и Justin T. Matulay говорили о терапии бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Известно, что даже пациенты со стадией T1 и гистологическим типом опухоли уротелиальной карциномы low-grade имеют высокий риск рецидивирования. В докладе сравнивались адьювантная химиотерапия и БЦЖ-иммунотерапия. Результаты ранних проведенных исследований показывают, что химиотерапия препаратами гемцитабин, доцетаксел, паклитаксел, кабацитаксел и цисплатин как в монотерапии, так и в комбинации обеспечивает только 16–40 % 1-летнюю безрецидивную выживаемость. Тогда как БЦЖ-иммунотерапия приводит к 65 % безрецидивной выживаемости в течение 2 лет. Что же делать при резистентности к БЦЖ? Обсуждались результаты исследования II фазы KEYNOTE-057, в котором пациентам с карциномой *in situ* и резистентностью к БЦЖ проводилась иммунотерапия ингибитором PD-1 пембролизумабом. Медиана наблюдения составила 14 мес, при этом 103 (31 %) пациента ответили на терапию без прогрессирования. БЦЖ-терапия

безусловно является «золотым стандартом» профилактики развития рецидива рака мочевого пузыря. Однако в настоящее время чаще отмечается резистентность к БЦЖ у пациентов, а также мы сталкиваемся с мировым дефицитом БЦЖ. Следовательно, необходимо проведение исследований по решению вопроса о профилактике рецидивирования рака мочевого пузыря у БЦЖ-резистентных пациентов [6].

Andrea Necchi в своем докладе рассказал о применении неоадьювантной системной иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. После 10-летнего перерыва в развитии лекарственной терапии уротелиального рака начались исследования в области иммунотерапии, направленной на рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1. Это стало революцией в лекарственном лечении местно-распространенной и метастатической уротелиальной карциномы и привело к большому сдвигу в терапии ранних стадий рака мочевого пузыря. Были представлены данные исследования II фазы PURE-01, которые отчетливо демонстрируют, что проведение неоадьювантной иммунотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 мес позволило изменить объем операции (радикальная цистэктомия) 50 (42 %) пациентам со стадией T2–3bN0M0 на иной (трансвезикальная резекция и т.д.). В заключении II фазы исследования были представлены данные, показывающие, что комбинация «пембролизумаб, гемцитабин и цисплатин» в качестве неоадьювантной терапии значительно уменьшает распространенность опухолевого процесса (около 60 %). С учетом времени ожидания операции, которое в Европе составляет в среднем около 2–3 нед, можно пациентам со стадией T2–3b смело назначать неоадьювантную иммунотерапию. Следует отметить, что с 2016 г. это первые данные, показывающие положительный эффект неоадьювантной иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря. Это дает возможность проведения мультидисциплинарного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [7].

О роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака полового члена выступал профессор Maximilian Burger. Он отметил: «Все говорят о раке почки, мочевого пузыря, РПЖ, но мало кто вспоминает про рак полового члена, несмотря на то, что это заболевание тоже довольно грозное, хотя и встречается относительно редко». Роль ВПЧ очень велика в развитии не только данного заболевания, но и многих других злокачественных новообразований. Рак полового члена в Европе встречается с частотой 0,1–1,5 случая на 100 тыс. мужского населения. При лечении на ранних стадиях 5-летняя специфическая выживаемость составляет около 90 %, тогда как при запущенных стадиях (например, при метастазировании в тазовые лимфатические узлы) она снижается до 30 %.

ВПЧ — самое распространенное заболевание, передающееся половым путем. Самыми опасными подтипами вируса являются 16-й и 18-й. Они приводят к возникновению предраковых и злокачественных заболеваний не только полового члена, но и цервикального канала, вульвы, прямой кишки и ротоглотки. Около 50 % рака полового члена ассоциировано с ВПЧ. Частота ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки составляет около 70 %, а рака анального канала достигает до 90 %. Вакцинация против ВПЧ эффективна и безопасна. Она должна проводиться как мальчикам, так и девочкам. В рекомендациях немецкого института Robert Koch говорится, что всем мальчикам и девочкам в возрасте от 9 до 14 лет обязательно должна выполняться вакцинация в дозировке 2 дозы в 5 мес, и она должна закончиться до первого полового акта [8].

Philippe E. Spiess высказал свое мнение о таргетной терапии рака полового члена. Необходимо знать о новых видах системной терапии данного заболевания, так как за последние 2 десятилетия в Европе и Северной Америке не отмечается значительной положительной динамики в выживаемости больных раком полового члена. Это наталкивает на мнение о том, что терапия этого заболевания на сегодняшний день неэффективна. А. Necchi и соавт. сообщили о начале исследования II фазы, в котором используется новый ингибитор тиразинкиназы — дакомитиниб. Препарат вводится перорально у пациентов с местно-распространенным или диссеминированным плоскоклеточным раком полового члена. Авторы отметили значительную регрессию опухоли у некоторых пациентов. К сожалению, в целом выживаемость без прогрессирования в исследуемой когорте пациентов не дает надежд. Дакомитиниб можно считать довольно безопасным препаратом. Только у 10,7 % пациентов появились нежелательные явления III степени токсичности, в связи с чем прием препарата был прекращен. В другом исследовании те же авторы предлагают использование анти-EGFR моноклонального антитела — панитумумаба. Препарат применялся в случае, если хирургическое вмешательство и химиотерапия оказались неэффективными. Несмотря на то что в исследовании принимали участие только 11 пациентов, полный ответ отмечен у 2 больных с крайне высоким риском прогрессирования. Исследование находится еще на ранних стадиях, поэтому делать выводы рано. Однако исследование предполагает быть многообеща-

ющим. В заключении докладчик сообщил, что в настоящее время существует некий скептицизм в системной терапии запущенных стадий рака полового члена. При этом некую надежду дает иммунотерапия в качестве монотерапии или в комбинации с другими методами лечения [9].

Тему роли простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) в визуализации и лечении РПЖ раскрывали Andrea Farolfi и Stefano Fanti. Способность совмещать диагностику и лечение называется «тераностика». Этот термин впервые был использован в 1946 г., когда Seidlin и соавт. стали применять радиоактивный йод для лечения аденокарциномы щитовидной железы. Термин формируется из 2 греческих слов: *therapeia* (терапия) и *gnosis* (наука). В настоящее время существуют данные о том, что ПСМА может служить препаратом, позволяющим не только более точно диагностировать, но и лечить больных РПЖ. ПСМА как контраст для позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии стал использоваться относительно недавно. На сегодняшний день большинство клиницистов работают с ⁶⁸Ga-ПСМА-11. Данные проспективных многоцентровых исследований еще не доступны и ни один из ПСМА-лигандов не одобрен. Тем не менее систематический обзор Корфилда показывает чувствительность в диапазоне от 33 до 99 %, в то время как медиана специфичности варьировала от 82 до 100 % у пациентов с высоким риском прогрессирования. Лечение с ПСМА используется для радиоуправляемой хирургии. С 2014 г. в Мюнхенском техническом университете была описана концепция ПСМА-радиоуправляемой хирургии. Гамма-зонд обеспечивает визуализацию опухолевопораженных лимфатических узлов в режиме реального времени. Это дает возможность диагностировать метастазы *ex vivo* и хирургически удалить их. Maurer и соавт. доказали 84 % чувствительность и 93 % точность при использовании TC-PSMA-I&S в ретроспективном анализе, в котором принимали участие 31 больной РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. Авторы отметили, что ПСМА — новый и действенный метод диагностики и лечения РПЖ. Однако необходимо проведение более тщательных клинических исследований для внедрения ПСМА в широкую клиническую практику [10].

В Амстердаме (Нидерланды) 20–24 марта 2020 г. пройдет 35-й ежегодный конгресс EAU.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S.N. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.
2. Sternberg C.N., Loriot Y., James N. et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019. DOI: 10.1016/j.euro.2019.03.015.
3. American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, (ASCO GU), February 14–16, 2019. San Francisco, CA, 2019.
4. de Groot E. EAU Congress News, 3rd edn. Barcelona, 2019; 01.
5. Osanto S., Alvarez Gomez de Segura C. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 16.
6. Kamat A.M., Matulay J.T. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 22.
7. Necchi A. EAU Congress News, 1st edn. Barcelona, 2019; 24.
8. Hakenberg O.W. EAU Guidelines on Penile Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona, 2019.
9. Spiess P.E. EAU Congress News, 2nd edn. Barcelona, 2019; 22.
10. Farolfi A., Fanti S. EAU Congress News, 2nd edn. Barcelona, 2019; 15.

ORCID автора/ORCID of author

Г.А. Аракелян/G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>

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: 02.04.2019. **Принята к публикации:** 29.05.2019.

Article received: 02.04.2019. **Accepted for publication:** 29.05.2019.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-148-149

Для цитирования: Консультационный совет по иммунотерапии уротелиального рака. Москва, 23 апреля 2019 г. Онкоурология 2019;15(2):148–9.

For citation: Immunotherapy advisory council for urothelial cancer. Moscow, April 23, 2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):148–9.

Консультационный совет по иммунотерапии уротелиального рака

Москва, 23 апреля 2019 г.

23 апреля 2019 в г. Москве состоялось заседание консультационного совета, посвященного вопросам применения иммунотерапии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших лечения или перенесших химиотерапию с включением препаратов платины, а также получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию в периоперационном периоде.

Уротелиальный рак (УР) занимает 3-е место в структуре заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы, чаще всего поражает мочевой пузырь и гораздо реже — верхние мочевыводящие пути и уретру. У трети пациентов на момент обращения за медицинской помощью выявляют распространенные формы заболевания, требующие проведения системной терапии в составе комбинированного (или комплексного) лечения или в самостоятельном режиме.

Стандартным тактическим подходом к лечению местно-распространенного рака мочевого пузыря является выполнение радикальной цистэктомии в сочетании с проведением неоадъювантной химиотерапии (НХТ) или адъювантной химиотерапии (АХТ) в стандартных режимах, основанных на цисплатине. Частота прогрессирования УР после комбинированного лечения колеблется в зависимости от характеристик опухоли и составляет 30–60 %. Развитие рецидива считается показанием к системному лечению. Традиционно данной категории больных назначают химиотерапию (ХТ), проведение которой ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений (НЯ) и смерти, обусловленным наличием искусственных кишечных мочевых резервуаров, всасывающих цитостатики.

Традиционный подход к лечению неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного

УР — применение ХТ, основанной на цисплатине, обеспечивающей частоту объективных ответов (ЧОО) 46–50 % при медиане беспрогрессивной выживаемости 7,4 мес и медиане общей выживаемости (ОВ) 15 мес [1, 2]. Пациенты с противопоказаниями к цисплатине, составляющие 50 % всей популяции больных, являются кандидатами для назначения режимов, основанных на карбоплатине, обладающих меньшей эффективностью (ЧОО 30–41 %, медиана беспрогрессивной выживаемости 4–6 мес, медиана ОВ 8–9 мес) и сходной токсичностью (гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести 47–63 %) [3].

Во 2-й линии терапии применяется моно-ХТ и поли-ХТ, обеспечивающая ЧОО 10–30 %, медиану беспрогрессивной выживаемости 2–4 мес и медиану ОВ 6–8 мес при частоте НЯ III–IV степеней тяжести около 50 % [4].

Значительная доля пациентов старческого возраста, имеющих выраженный коморбидный фон, низкий соматический статус, хроническую мочевую инфекцию и снижение почечной функции, среди больных УР является частой причиной использования режимов с низкой дозовой интенсивностью, перерывов в лечении и отказа от ХТ в 30–50 % случаев.

Привлекательной альтернативой традиционной ХТ в лечении УР является системная иммунотерапия ингибиторами рецептора программируемой клеточной

смерти лимфоцитов PD-1 и его лиганда PD-L1. Атезолизумаб — ингибитор PD-L1, реактивирующий противоопухолевый иммунный ответ, эффективность которого доказана у больных с распространенным УР, ранее получавших НХТ или АХТ, а также в 1-й линии терапии у пациентов с противопоказаниями к цисплатину и во 2-й линии лечения. Пациенты старческого возраста и больные со статусом по шкале ECOG 2 составили около трети участников клинических исследований (КИ) атезолизумаба II—III фаз. В КИ IMVigor210 (когорты 2) у пациентов с прогрессированием УР в течение 12 мес после НХТ или АХТ атезолизумаб позволил добиться ЧОО 25 %, частоты полных ответов 11 % при медиане ОВ 9,6 мес [5]. В когорте 1 КИ IMVigor210 в общей популяции больных УР с противопоказаниями к ХТ цисплатином терапия атезолизумабом была ассоциирована с ЧОО 24 % и медианой ОВ 16,3 мес. В популяции PD-L1-положительных пациентов ЧОО составила 28 % [5]. В КИ III фазы SAUL у больных с прогрессированием УР после ХТ, основанной на препаратах платины, в популяции пациентов, соответствующей критериям включения в КИ IMVigor211 (общая популяция за исключением: статуса по шкале ECOG >1, аутоиммунных заболеваний, симптоматического метастатического поражения центральной нервной системы, неуротелиальной гистологии, неадекватной почечной функции), атезолизумаб обеспечил частоту контроля над опухолью 41 %, медиану длительности ответа 15,9 мес, медиану ОВ 10 мес [6], что согласуется

с ранее полученными данными КИ II—III фаз [5, 7]. Во всех завершенных КИ атезолизумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: частота любых НЯ составила около 65 % при частоте НЯ III—IV степеней тяжести 15 %; отмена терапии потребовалась 5–6 % пациентов [7, 8].

Согласно данным метаанализа 125 КИ, включающих 20 128 пациентов, применение PD-1-ингибиторов было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией PD-L1-ингибиторами [9].

Согласно имеющимся данным в 1-й линии терапии у больных УР, не экспрессирующим PD-L1, комбинированная ХТ является предпочтительной в отношении ОВ. Поэтому назначение атезолизумаба целесообразно больным УР с противопоказаниями к цисплатину и гиперэкспрессией PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, ≥ 5 % (Ventana PD-L1 (SP142) Assay® (Ventana Medical Systems, Inc.)) [10–12].

Таким образом, атезолизумаб — иммуноонкологический препарат, имеющий доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности при распространенном УР. Атезолизумаб показан пациентам с прогрессированием УР в течение 12 мес после НХТ или АХТ; в 1-й линии терапии УР у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 %, имеющих противопоказания к цисплатину; во 2-й линии терапии УР у больных, ранее получавших препараты платины.

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. М.И. Волкова, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
2. von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
3. De Santi M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
4. Raggi D., Miceli R., Sonpavde G. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(2):49–61. DOI: 10.1093/annonc/mdv509.
5. Balar A.V. IMVigor210, ASCO 2018. Abstract 4523; poster 349.
6. Merseburger A.S. EAU 2019, Plenary Session — Plenary Session 5 BN: Breaking news session.
7. Powles T. et al. EAS 2017, IMVigor211.
8. Balar A.V. ASCO-GU 2019. Abstract 394.
9. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
10. NCCN Guidelines for Bladder Cancer 03; 2019.
11. Boyd Z. CRI-CIMT-EATI-AACR 2015. Abstract B001.
12. Petrylak D.P. ASCO 2015.

Статья поступила: 15.05.2019. Принята к публикации: 10.06.2019.

Article received: 15.05.2019. Accepted for publication: 10.06.2019.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-150-153

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного распространенного и метастатического почечно-клеточного рака. Москва, 23 апреля 2019 г. Онкоурология 2019;15(2):148–53.

For citation: Resolution on the results of the Expert Council on the treatment of advanced and metastatic clear cell renal cell carcinoma. Moscow, April 23, 2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):148–53.

Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного распространенного и метастатического почечно-клеточного рака

Москва, 23 апреля 2019 г.

23 апреля 2019 г. в г. Москва состоялся Совет экспертов, посвященный вопросам терапии распространенного и метастатического почечно-клеточного рака, изменениям в подходах к лекарственной терапии с учетом регистрации нового мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба, а также определению возможного места кабозантиниба в текущей клинической практике.

Почечно-клеточная карцинома составляет 3–5 % всех злокачественных новообразований. За 2018 г. в России впервые было выявлено 23 157 случаев рака почки. На момент первичного обращения 30–35 % больных уже имеют диссеминированный опухолевый процесс [1]. У 20–40 % больных, которые были подвергнуты радикальным операциям по поводу локализованной формы заболевания, в дальнейшем возникнет рецидив [2]. Таким образом, около половины заболевших раком почки нуждаются или в процессе развития заболевания будут нуждаться в проведении системной терапии.

В реальной клинической практике доля больных, получающих эффективные схемы лечения (таргетную терапию или иммунотерапию) при распространенном раке почки, сильно варьирует в зависимости от региона страны. Так, 1-ю линию таргетной терапии или иммунотерапии получают 15–90 % больных, которым она объективно показана, в то время как 2-ю линию терапии – не более 50 % пациентов.

В настоящее время в России для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) зарегистрированы следующие терапевтические опции: тирозинкиназные ингибиторы сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб (зарегистрирован 30.05.2019), моноклональное антитело

бевацизумаб (в комбинации с интерфероном α), ингибиторы mTOR темсиролимус и эверолимус, комбинация ленватиниба и эверолимуса, иммунопрепараты ниволумаб и комбинация ипилимумаба с ниволумабом.

Выбор системной терапии 1-й линии зависит от прогноза заболевания согласно IMDC (Международному консорциуму по лечению метастатического рака почки). Согласно экспертной оценке в России частота встречаемости больных распространенным ПКР с благоприятным прогнозом составляет 30–40 %, с плохим и промежуточным прогнозом – 60–70 %.

Для пациентов с распространенным ПКР благоприятного прогноза в качестве 1-й линии терапии рекомендованы сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаба с интерфероном α , неблагоприятного и промежуточного прогноза – комбинация ипилимумаба и ниволумаба [3, 4].

Выбор 2-й линии терапии во многом определяется предшествующей схемой лечения [3]. После прогрессирования на фоне приема цитокинов доказана эффективность тирозинкиназных ингибиторов: пазопаниба, сорафениба и акситиниба [5–9]. После прогрессирования на фоне анти-VEGF-таргетной терапии возможными схемами лечения являются акситиниб, эверолимус, комбинация эверолимуса

с ленватинибом и ниволумаб. В некоторых случаях может применяться сорафениб [10].

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор рецепторных тирозинкиназ, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста гепатоцитов (MET) и рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6 (AXL). Повышение экспрессии VEGFR, MET и AXL ассоциировано с агрессивным фенотипом опухоли и низкой выживаемостью пациентов при распространенном ПКР. MET и AXL связывают с механизмами развития резистентности к классической антиангиогенной терапии [11, 12]. Ингибирование MET и AXL позволяет преодолеть резистентность к антиангиогенной терапии [13].

Основанием для регистрации кабозантиниба послужили данные 2 рандомизированных исследований: CABOSUN и METEOR [14, 15].

CABOSUN представляет собой открытое рандомизированное исследование II фазы ($n = 157$), в которое были включены больные распространенным и/или метастатическим ПКР групп промежуточного (81 %) и плохого (19 %) прогноза, ранее не получавшие системную терапию. Исследование проводилось при поддержке Альянса по клиническим исследованиям в онкологии (Alliance Cooperative Group) [14]. По сравнению с регистрационными исследованиями других препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР в исследование CABOSUN вошло большее число пациентов с наличием факторов плохого прогноза, включая низкий соматический статус (13 %), отсутствие нефрэктомии (25 %), высокую опухолевую нагрузку (32 %), костные метастазы (39 %). В исследовании было продемонстрировано преимущество терапии кабозантинибом над терапией сунитинибом в отношении беспрогрессивной выживаемости (8,6 мес против 5,3 мес; относительный риск (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,74; $p = 0,0008$) и частоты объективных ответов (20 % против 9 %) [16]. Преимущество кабозантиниба над сунитинибом в отношении беспрогрессивной выживаемости сохранялось вне зависимости от группы риска по IMDC, опухолевой нагрузки и наличия костных метастазов [17]. При этом любое уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдалось у 80 % больных в группе кабозантиниба и у 50 % в группе сунитиниба [16]. В отношении общей выживаемости был отмечен тренд в пользу кабозантиниба (26,6 мес против 21,2 мес; ОР 0,80; 95 % ДИ 0,53–1,21; двусторонний $p = 0,29$). Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки общей выживаемости.

Профиль безопасности кабозантиниба и сунитиниба был сопоставим. Медиана длительности терапии была практически вдвое больше в группе кабозантиниба (6,5 мес), чем сунитиниба (3,1 мес). Редукция дозы чаще проводилась в группе кабозантиниба (46

и 35 % соответственно), при этом частота отмены терапии по причине токсичности была сопоставима в обеих группах (21 и 22 % соответственно). Наиболее частые нежелательные явления III–IV степеней тяжести у больных, получавших терапию кабозантинибом, были гипертензия (28 %), диарея (10 %), слабость (6 %) и уменьшение числа тромбоцитов (1 %) [16].

Эксперты отметили, что на основании результатов исследования CABOSUN и субанализа данных по беспрогрессивной выживаемости можно полагать, что в 1-й линии терапии кабозантиниб будет эффективен у пациентов с метастатическим раком, в том числе с метастазами в кости и при гиперэкспрессии MET. Профиль токсичности кабозантиниба характерен для тирозинкиназных ингибиторов и сопоставим с терапией сунитинибом.

С учетом короткого времени до развития ответа и доказанной клинической эффективности у больных ПКР групп плохого и промежуточного прогноза эксперты отметили, что кабозантиниб в 1-й линии терапии может быть особенно эффективен при бурном прогрессировании опухолевого процесса, наличии множественных метастазов, метастазов в функционально значимых зонах и выраженной симптоматике. Необходимо дальнейшее изучение препарата в 1-й линии терапии распространенного ПКР и накопление опыта его клинического использования в российской популяции пациентов.

METEOR — международное рандомизированное сравнительное исследование III фазы кабозантиниба во 2-й и последующих линиях терапии распространенного или метастатического светлоклеточного ПКР после прогрессии на фоне анти-VEGF-терапии ($n = 658$) [15]. Большая часть пациентов в исследовании имели благоприятный (45 %) и промежуточный (42 %) прогноз заболевания по шкале MSKCC. Подавляющее большинство (71 %) больных получили всего 1 линию предшествующей терапии (в основном сунитиниб или пазопаниб). В исследовании было продемонстрировано преимущество терапии кабозантинибом над терапией эверолимусом в отношении беспрогрессивной выживаемости (7,4 мес против 3,9 мес; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,62; $p < 0,001$), общей выживаемости (21,4 мес против 17,1 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,58–0,85; $p = 0,0002$) и частоты объективных ответов (17 % против 3 %) [14, 18]. Частота контроля над заболеванием составила 82 % в группе кабозантиниба и 65 % в группе эверолимуса [19]. Подгрупповой анализ беспрогрессивной и общей выживаемости показал, что преимущество кабозантиниба по сравнению с эверолимусом сохраняется вне зависимости от группы прогноза, числа пораженных органов и локализации метастазов. При этом наибольшая эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом наблюдалась в группе пациентов с благоприятным

и промежуточным прогнозом, метастатическим поражением 3 органов и более, 1 линией предшествующей анти-VEGF-терапии, длительностью предшествующей анти-VEGF-терапии ≥ 3 мес. Медиана времени до регистрации эффекта от терапии кабозантинибом составила 1,9 мес [19].

Профиль безопасности кабозантиниба в исследовании METEOR аналогичен таковому в исследовании CABOSUN. Наиболее частые нежелательные явления III–IV степеней тяжести, ассоциированные с терапией кабозантинибом, — гипертензия (15 %), диарея (13 %), слабость (11 %), ладонно-подошвенный синдром (8 %), анемия (6 %), гипергликемия (1 %), гипомagneмия (5 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести отмечались с частотой 71 % в группе кабозантиниба и 60 % в группе эверолимуса. При этом частота отмены терапии в обеих группах была примерно одинаковой (13 % и 11 % соответственно), а медиана длительности терапии была выше при лечении кабозантинибом по сравнению с эверолимусом (8,4 мес против 4,4 мес) [20].

Кабозантиниб входит во все международные клинические рекомендации (NCCN, ESMO, EAU) в качестве опции в 1-й линии терапии распространенного ПКР промежуточного и плохого прогноза и в качестве одной из предпочтительных опций 2-й линии после прогрессирования на фоне анти-VEGF-терапии [3, 21, 22].

На основании данных регистрационных исследований III фазы, а также международных клинических рекомендаций большинство экспертов в качестве 2-й линии терапии распространенного ПКР на настоящий момент рассматривает для себя 2 опции с наибольшей степенью доказательности — ниволумаб и кабозантиниб.

При выборе терапии 2-й линии основными критериями станут быстрота достижения эффекта, необходимость реализации эффекта в короткие сроки, прогностическая группа и длительность ответа на 1-ю линию терапии тирозинкиназными ингибиторами.

У больных группы плохого прогноза с отсутствием метастазов в функционально значимых зонах, коротким ответом на предшествующую терапию тирозинкиназными ингибиторами, в случаях торпидного течения заболевания препаратом выбора будет являться ниволумаб.

У пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза при реклассификации перед

2-й линией лечения, а также у пациентов с метастазами в функционально значимых зонах, которым требуется быстрый ответ на лечение, препаратом выбора будет кабозантиниб.

Эксперты заключили, что на основании данных исследования II фазы CABOSUN и исследования III фазы METEOR кабозантиниб должен быть включен в российские клинические рекомендации в качестве опции лечения для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР (с уровнем доказательности 2) и одного из стандартов терапии 2-й линии после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии (уровень доказательности 1).

Заключение

- Кабозантиниб имеет доказанную эффективность в 1-й линии терапии распространенного ПКР промежуточного и плохого прогноза и во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР вне зависимости от прогноза после прогрессии на антиангиогенной терапии.
- Профиль безопасности кабозантиниба соответствует таковому тирозинкиназных ингибиторов. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне терапии кабозантинибом — диарея, гипертензия, кожная токсичность и слабость.
- Возможность коррекции дозы кабозантиниба позволяет осуществить индивидуальный подбор дозы для пациента и снижает риск прерывания терапии.
- С учетом данных исследований CABOSUN и METEOR, а также международных клинических рекомендаций эксперты рассматривают кабозантиниб как возможную опцию 1-й линии терапии пациентов групп промежуточного и плохого прогноза и как одну из предпочтительных опций 2-й линии терапии распространенного ПКР после прогрессирования на фоне анти-VEGF-терапии.
- Эксперты рекомендуют включение кабозантиниба в российские клинические рекомендации в качестве опции лечения для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР (с уровнем доказательности 2) и одного из стандартов 2-й линии терапии после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии (уровень доказательности 1).

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.А. Атдуев, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. А.С. Калпинский, д.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. О.Б. Карякин, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. А.М. Попов, д.м.н. В.И. Широкопад, д.м.н. Е.А. Уснин

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Bell-degrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52.
3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечнопочечного рака. Злокачественные опухоли 2018;8(3):440–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-440-446. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi* = Malignant Tumours 2018;8(3):440–6. (In Russ.)].
5. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *NEJM* 2007;356:125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
6. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
7. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
8. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
9. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010.
10. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
11. Gibney G.T., Aziz S.A., Camp R.L. et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):343–9. DOI: 10.1093/annonc/nds463.
12. Rankin E.B., Fuh K.C., Castellini L. et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(37):13373–8. DOI: 10.1073/pnas.1404848111.
13. Zhou L., Liu X.D., Sun M. et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016;35(21):2687–97. DOI: 10.1038/ncr.2015.343.
14. Choueiri T.K., Susan H., Sanford B.L. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
16. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.
17. George D.J., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2018;36(6):582. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.582.
18. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
19. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.
20. Motzer R.J., Escudier B., Powles T. et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;118(9):1176. DOI: 10.1038/s41416-018-0061-6.
21. Kidney Cancer. NCCN Clin Guidel 2019.
22. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.



Издательский дом
«АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
онкологических заболеваний

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 ШЕЙ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jumo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy 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.urology.ru

Выходит с 2005 года

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

www.cardio.asper.ru

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология

www.abvpress.ru



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!

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.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ ВПЕРЕД

Эффективная терапия** первой линии* при уровне качества жизни, предпочтительном для пациентов¹



РЕКОМЕНДОВАННАЯ
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ*, 2-4
ESMO | EAU | NCCN | RUSSCO

¹ По данным двойного слепого перекрестного исследования IIIb фазы, ВОТРИЕНТ® является более предпочтительным выбором для пациентов, по сравнению с сунитинибом

ВОТРИЕНТ® (пазопаниб) показан для лечения распространённого и/или метастатического почечноклеточного рака (ПКР).⁵

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВОТРИЕНТ® (пазопаниб)

Пазопаниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг. РУ №ЛСР-008805/10

Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению!

ПОКАЗАНИЯ • Лечение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). • Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме желудочно-кишечных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. • Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами. • Беременность и период кормления грудью. • Детский возраст (в связи с недостаточностью данных). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Рекомендуемая доза препарата Вотриент® составляет 800 мг внутрь один раз в сутки. **Особые группы пациентов:** • **Пожилые пациенты:** коррекции дозы не требуется. • **Пациенты с нарушением функции почек:** коррекции режима дозирования у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин не требуется. Опыт применения пазопаниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем, применение пазопаниба у таких пациентов противопоказано. • **Пациенты с нарушением функции печени:** легкой степени: коррекция дозы не требуется; средней степени: снизить дозу до 200 мг в сутки; тяжелой степени: противопоказано. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ** • **Влияние на функцию печени:** необходим контроль активности печеночных ферментов. Одновременное применение пазопаниба с симvastатином увеличивает риск повышения активности АЛТ. • **Артериальная гипертензия:** прекратить применение препарата при возникновении гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, которая не купируется, несмотря на антигипертензивную терапию и снижение дозы пазопаниба. • **Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ):** применение пазопаниба у пациентов, с СОЗЭ/СОЗЛ необходимо прекратить. • **Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит:** необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБЛ или пневмонитом. **Нарушения функции сердца:** контроль АД и клинических признаков или симптомов хронической сердечной недостаточности. У пациентов с риском нарушения функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. • **Удлинение интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия:** соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, получающих антиаритмические средства или препараты, удлиняющие интервал QT, или у пациентов с заболеванием сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ и содержания электролитов следует проводить перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. • **Явления тромбоза артерий/вен:** с осторожностью у пациентов с высоким риском развития тромбоза или у имеющих явления тромбоза в анамнезе. • **Тромботическая микроангиопатия (ТМА):** применение препарата у пациентов с ТМА необходимо прекратить. • **Геморрагические явления:** с осторожностью у пациентов с высоким риском развития кровотечения. • **Перфорации и свищи органов ЖКТ:** с осторожностью у пациентов с риском развития перфораций или свищей. • **Заживление ран:** прекратить применение препарата у пациентов с расхождением краев раны. • **Гипотиреоз:** профилактический контроль функции щитовидной железы. • **Противирус:** контроль результатов анализа мочи для выявления увеличения степени протенинурии необходимо проводить перед началом терапии и повторять периодически на фоне лечения препаратом. Прекратить применение препарата при развитии нефротического синдрома. • **Инфекционные заболевания:** имеются сообщения о случаях серьезных инфекционных осложнений. • **Комбинированное лечение с другой системной противоопухолевой терапией:** применение в комбинации с другими лекарственными средствами противопоказано. **БЕРЕМЕННОСТЬ И**

ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Противопоказано применение препарата Вотриент® при беременности и в период грудного вскармливания. Следует информировать беременных, а также пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о потенциальном риске для плода. **ПАЦИЕНТКИ С СОХРАНЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ** Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение 2 недель после приема последней дозы. **КОНТРАЦЕПЦИЯ У МУЖЧИН** При половых контактах мужчинам (в т.ч. с вазэктомией в анамнезе), получающим лечение пазопанибом, и их половым партнерам – женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом или беременным – необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ - ПРК:** • **очень часто ($\geq 10\%$):** анорексия, снижение аппетита, дисгевзия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, алоpecia, изменение цвета волос, пальмарно-плантарная эритродизестезия, сыпь, протеинурия, повышение активности АЛТ и АСТ, повышенная утомляемость; • **часто (1-10%):** инфекции (с или без нейтропении), нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотиреоз, повышение активности тиреотропных гормонов в крови, снижение массы тела, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, парестезия, заторможенность, нечеткость зрения, носовое кровотечение, гематурия, гиперемия, венозные тромбозомимические осложнения («приливы», дисфония, диспноэ, кровоизлияние, метеоризм, вздутие живота, язвенный стоматит, диспепсия, повышение уровня билирубина, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта, гепатотоксичность, нарушение функции печени, сухость кожи, гипергидроз, зуд, эритема, депигментация кожи, гипопигментация кожи, протенинурия, мышечный спазм, артралгия, миалгия, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, воспаление слизистой оболочки, отеки, астения, боль в грудной клетке; • **СМТ:** • **очень часто ($\geq 10\%$):** боль в новообразованиях, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анорексия, снижение массы тела, снижение аппетита, дисгевзия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, стоматит, рвота, эксфолиативная сыпь, изменение цвета волос, гипопигментация кожи, гипобилирубинемия, повышенная утомляемость; • **часто (1-10%):** инфекция десен, гипотиреоз, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, нечеткость зрения, нарушения сердечной деятельности, брадикардия, носовое кровотечение, гиперемия, легочное кровотечение, венозные тромбозомимические осложнения, кровотечение из полости рта, анальное кровотечение, «приливы», кашель, дисфония, диспноэ, пневмоторакс, икота, метеоризм, вздутие живота, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, поражения кожи, алоpecia, сухость кожи, поражение ногтей, гипергидроз, зуд, эритема, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, миалгия, повышение активности АЛТ и АСТ, изменение концентрации холестерина в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, отеки, боль в грудной клетке, озноб. **С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** • Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4, ингибиторами P-пр или BCRP. • Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1. • Прием пищи: пазопаниб следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. • Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые вызывают рН желудочного сока.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

* При применении препарата по показанию распространенный почечно-клеточный рак. ** По критериям RECIST.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pазопаниб versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed September 12, 2016. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. V.2.2016. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. <http://www.nccn.org>. Updated 2015. Accessed July 20, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Вотриент РУ № ЛСР-008805/10.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru,
1082319/Votr/adv module/02 19/1

СИЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ*



Вотриент®
пазопаниб

СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ

ПЕРВЫЙ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИИ ОНКОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ В ПОКАЗАНИИ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК^{1,2}



- ▶ **Первая линия** местнораспространенного или метастатического УР при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ ³
- ▶ **Вторая линия** местнораспространенного или метастатического УР независимо от уровня экспрессии PD-L1³
- ▶ **Прогрессия в течение 12 месяцев** после неоадьювантной или адьювантной ХТ независимо от уровня экспрессии PD-L1³

1. Для лечения местнораспространенного или метастатического уротелиального рака; 2. Chen DS, et al. Clin Cancer Res 2012; 3. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®.

Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:* с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. *Монотерапия препаратом Тецентрик®:* Рекомендуемая доза составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®:* Начальная рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет: 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при непилосклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, препарат Тецентрик® в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином

применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при непилосклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой) препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). Рекомендуемая доза при тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м²; препарат Тецентрик® применяется в день 1 и день 15, наб-паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у $\geq 10\%$ пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагнемия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного тиреоидита у 5,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 15.04.2019 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.ХOFFMANN-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Реклама

