

ТОМ 15

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2019

Российское многоцентровое исследование
по таргетной терапии метастатического рака

Сравнительный анализ различных методик
ПЭТ/КТ у больных с прогрессированием рака
предстательной железы

Сравнение моноблочной и стандартной
методики трансуретральной резекции мочевого
пузыря при немышечно-инвазивном раке

XIV КОНГРЕСС

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ®

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Эналапамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения кастрично-резистентного рака простатальной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (эналапамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточности класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы. Дозы.** Рекомендованная суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием эналапамида 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. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом эналапамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу эналапамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 необходимо, дозу эналапамида следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. **Дети.** Применение эналапамида у детей не изучено, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрично-резистентным раком простатальной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертензия. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших эналапамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной задней энцефалопатии у пациентов, получавших эналапамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения известно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	известно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек голени
Психические расстройства	часто: тревожность нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги ¹ известно*: синдром задней обратной энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца ² известно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	известно*: тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд известно*: сыпь
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто: переломы ¹ известно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	часто: падения

* Сообщения, полученные в постстратификационный период.
¹ По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.
² По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.
³ Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костах.

Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали эналапамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасположающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших эналапамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого эналапамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что эналапамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов (AMK-рецепторов). **Ишемическая болезнь сердца.** В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших эналапамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Влияние других препаратов на эналапамид. Ингибиторы CYP2C8.** Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении эналапамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АУС эналапамида увеличилась на 326%, тогда как С_{max} эналапамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АУС увеличилась на 77%, в то время как С_{max} снизилась на 19%. Во время лечения эналапамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу эналапамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме эналапамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АУС эналапамида увеличилась на 41%, в то время как С_{max} не изменилась. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит, АУС увеличилась на 27%, тогда как С_{max} снова осталась без изменений. При

совместном применении эналапамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.** После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола АУС эналапамида и активного метаболита эналапамид снижались на 37% в то время как С_{max} оставалась неизменной. В стандартном применении эналапамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Влияние эналапамида на другие препараты. Индукция ферментов.** Эналапамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP11C9 и уридин-5'- дифосфат глюкокортизонсинтетаза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что эналапамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение эналапамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АУС мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АУС варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АУС омега-3 (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПЖК 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). АУС доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (CFO) = 0,882 (90% ДИ: 0,767;1,02)), тогда как С_{max} снизилась на 4% [CFO = 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 коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парacetamola является высоким индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором ферментов группы лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратами, не ограничиваясь: анальгетиками (например, фентанил, трамадол); антибиотиками (например, кларитромицин, доксициклин); противовирусные агенты (например, кабезитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антиагреганты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВМЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем); иммуносуппрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омега-3); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности эналапамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после прекращения лечения, поскольку плазменная концентрация эналапамида и его метаболитов некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раннее. 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 эналапамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения эналапамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения эналапамида. При прекращении лечения эналапамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.** Эналапамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АУС или С_{max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). АУС пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как С_{max} снизилась на 18%. АУС и С_{max} кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяются совместно с эналапамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что эналапамид может быть ингибитором эффективного транспортера Р-гликопротеина. Действие эналапамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения эналапамидом может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного регран-рецептора (регран-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексيلات, дигоксин), при одновременном применении с эналапамидом 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) (система OCT1). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, буметидил), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием эналапамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия эналапамида. В клинических исследованиях Кстанди® применяли независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение эналапамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **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 синдром 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.** Эналапамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение эналапамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения эналапамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое значение для пациента велико. Если пациент не может избежать приема препарата, необходимо контролировать эффективность или концентрации в плазме, невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антиагрегантами. Если Кстанди® используется совместно с антиагрегантом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Почечная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие эналапамида в этой группе пациентов не изучено. **Тяжелая печеночная недостаточность.** У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, если их терапевтическое значение для пациента велико. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** Неизвестно, переносятся ли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT.** У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасположающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врачи перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не изучались. Одновременное применение эналапамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. **Вспомогательные вещества.** Кстанди® содержит сорбитол (E402). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакции гиперчувствительности.** При применении эналапамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли эналапамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения эналапамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

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), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

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

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

3 **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. № 3. 1–164.

© 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)

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

3 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 3. 1–164.
© 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)

Благодарность рецензентам	16
---------------------------------	----

ЛЕКЦИЯ

<i>Е.А. Соколов, Е.И. Велиев, Р.А. Велиев</i> Современный взгляд на нервосберегающую технику радикальной простатэктомии ...	17
<i>В.Б. Матвеев, А.С. Ольшанская, М.И. Волкова</i> Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике	28

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>А.Л. Потапов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, А.В. Бояркина, Н.Ю. Новиков, Р.Р. Геворкян, И.П. Костюк</i> Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки	42
Рецензия на статью «Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки»	46

<i>А.К. Носов, С.Б. Петров, П.А. Лушина, М.В. Беркут, А.В. Семенов, А.Э. Саад</i> Fast track при резекции почки	47
--	----

<i>М.И. Волкова, А.М. Абдельгафур, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, П.С. Борисов, А.А. Воронцова, И.В. Евстигнеева, О.И. Евсюкова, О.В. Железин, А.С. Калпинский, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Р.В. Леоненков, М.Р. Матуров, А.В. Меских, С.В. Мишугин, Е.Г. Овчинникова, А.С. Ольшанская, С.А. Проценко, Т.Ю. Семглазова, Р.В. Смирнов, Е.А. Усынин, М.М. Фазль, Е.М. Чернякова, И.Э. Шумская</i> Эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM	56
--	----

Рак предстательной железы

<i>Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, В.Б. Матвеев, А.А. Оджарова, Д.И. Невзоров</i> ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Первый сравнительный опыт	70
Рецензия на статью «ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Первый сравнительный опыт»	77

<i>О.Б. Карякин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов</i> Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации	78
--	----

<i>Б.Я. Алексеев</i> Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы	89
--	----

Рак мочевого пузыря

С.А. Красный, И.Л. Масанский

Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 102

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, В.А. Ребрикова

Опыт использования атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке 113

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, Р.М. Идигова, А.Д. Каприн, К.М. Ньюшко

Тактика лечения рака молочной железы у пациентки с почечным трансплантатом .. 120

Рецензия на статью «Тактика лечения рака молочной железы у пациентки с почечным трансплантатом» 125

ОБЗОРЫ

*Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Л.О. Севергина, Л.М. Рапопорт,
Н.С. Александров, Д.Г. Цариченко, Д.О. Королёв*

Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. 126

*М.П. Солохина, Н.С. Сергеева, Н.В. Мариштина, И.И. Алентов,
К.Ю. Кануков, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн*

KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов 132

М.И. Коган, З.М. Ахохов, Е.А. Черногубова, А.А. Гусев, З.Х. Ойтова

Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака (обзор литературы) 143

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Д.М. Ягудев, З.А. Кадыров, А.Ф. Астраханцев, В.А. Беженар,
М.П. Мазурова, Д.Д. Ягудев*

Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. 150

*В.Б. Матвеев, В.А. Ридин, В.Н. Шолохов, В.М. Сниткин, В.А. Черняев,
Б.В. Бухаркин, М.С. Махотина, С.Н. Бердников, Д.А. Халикова*

Клинический случай лимфомы семенного пузырька 156

РЕЗОЛЮЦИИ

Тактика применения препарата винфлунид, определение наилучшей поддерживающей терапии при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии. . . 160

ЮБИЛЕИ 163

To the Reviewers: Letter of Appreciation	16
--	----

LECTURE

<i>E.A. Sokolov, E.I. Veliev, R.A. Veliev</i>	
Current view on nerve-sparing radical prostatectomy	17
<i>V.B. Matveev, A.S. Olshanskaya, M.I. Volkova</i>	
Cabozantinib: from studies to clinical practice	28

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>A.L. Potapov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, A.V. Boiarkina, N.Yu. Novikov, R.R. Gevorkyan, I.P. Kostyuk</i>	
Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm	42
Review of the article “Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm”	46
<i>A.K. Nosov, S.B. Petrov, P.A. Lushina, M.V. Berkut, A.V. Semenov, A.E. Saad</i>	
Fast track for partial nephrectomy	47
<i>M.I. Volkova, A.M. Abdelgafur, M.T. Aivazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, P.S. Borisov, A.A. Vorontsova, I.V. Evstigneeva, O.I. Evsyukova, O.V. Zhelezin, A.S. Kalpinsky, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, R.V. Leonenkov, M.R. Maturov, A.V. Meskikh, S.V. Mishugin, E.G. Ovchinnikova, A.S. Olshanskaya, S.A. Protsenko, T.Yu. Semiglazova, R.V. Smirnov, E.A. Usynin, M.M. Fael, E.M. Cherniakova, I.E. Shumskaya</i>	
Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM	56

Prostate cancer

<i>N.A. Meshcheriakova, M.B. Dolgushin, A.I. Pronin, V.B. Matveev, A.A. Odzharova, D.I. Nevzorov</i>	
^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience	70
Review of the article “ ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience”	77
<i>O.B. Karyakin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov</i>	
The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation	78
<i>B. Ya. Alekseev</i>	
New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	89

Urinary bladder cancer*S.A. Krasny, I.L. Masanskiy***Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer. 102***R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, V.A. Rebrikova***Experience of using atezolizumab in 1st line therapy of metastatic urothelial cancer 113****UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS***A.D. Zikiryahodzhayev, E.A. Rasskazova, R.M. Idigova, A.D. Kaprin, K.M. Nyushko***Approaches for breast cancer treatment in kidney transplant recipient 120****Review of the article "Approaches for breast cancer treatment in kidney transplant recipient" 125****REVIEWS***Yu.I. Osmanov, E.A. Kogan, L.O. Severgina, L.M. Rapoport, N.S. Aleksandrov,**D.G. Tsarichenko, D.O. Korolyov***Clinical and morphological features, immune profile of renal cell tumors with clear cytoplasm 126***M.P. Solokhina, N.S. Sergeeva, N.V. Marshutina, I.I. Alentov, K.Yu. Kanukoev,**K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin***KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity 132***M.I. Kogan, Z.M. Akhokhov, E.A. Chernogubova, A.A. Gusev, Z.Kh. Oitova***The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review 143****CLINICAL NOTES***D.M. Yagudaev, Z.A. Kadyrov, A.F. Astrakhantsev, V.A. Bezhenar,**M.P. Mazurova, D.D. Yagudaev***Prostate cancer: from diagnosis to treatment 150***V.B. Matveev, V.A. Ridin, V.N. Sholokhov, V.M. Snitkin, V.A. Chernyaev,**B.V. Bukharkin, M.S. Makhotina, S.N. Berdnikov, D.A. Khalikova***Clinical case of lymphoma of the seminal vesicle 156****RESOLUTION****Tactics of vinflunin therapy; determining the best supportive treatment for malignant neoplasms of the bladder, on a stage III–IV 160****JUBILEE 163**

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 Н.Е. Кушлинскому, члену-корр. РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексею, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. О.В. Мухортовой, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.К. Носову за тщательный анализ статей 3-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 N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; M.I. Volkova, DMSc; O.V. Mukhortova, DMSc; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.K. Nosov, PhD; for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2019.

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

Современный взгляд на нервосберегающую технику радикальной простатэктомии

Е.А. Соколов^{1, 2}, Е.И. Велиев^{1, 2}, Р.А. Велиев¹

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Егор Андреевич Соколов sokolov.yegor@yandex.ru

Более чем через 35 лет с момента выполнения первой осознанной нервосберегающей радикальной простатэктомии данная методика остается одним из основных методов лечения больных локализованным раком предстательной железы. Дальнейшее изучение оперативной анатомии малого таза и развитие хирургической техники способствовали эволюции подходов к нервосбережению. Данный обзор посвящен анализу современных подходов к сохранению сосудисто-нервных пучков при радикальной простатэктомии, позволяющих оптимизировать функциональные результаты хирургического лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, сосудисто-нервный пучок, нервосберегающая техника

Для цитирования: Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. Современный взгляд на нервосберегающую технику радикальной простатэктомии. Онкоурология 2019;15(3):17–27.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-17-27

Current view on nerve-sparing radical prostatectomy

E.A. Sokolov^{1, 2}, E.I. Veliev^{1, 2}, R.A. Veliev¹

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

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

More than 35 years since the first deliberate nerve-sparing radical prostatectomy, this technique remains one of the main methods of treatment for patients with localized prostate cancer. Further study of operative anatomy of the lower pelvis and development of surgical technique facilitated evolution of approaches to nerve sparing. This review is dedicated to analysis of current approaches to preservation of neurovascular bundles in radical prostatectomy allowing to optimize functional results of surgical treatment of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neurovascular bundle, nerve-sparing technique

For citation: Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. Current view on nerve-sparing radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):17–27.

Введение

История развития методик хирургического лечения рака предстательной железы (РПЖ) берет начало со 2-й половины XXI в., когда изучение промежностного доступа позволило разработать воспроизводимую технику промежностной простатэктомии [1, 2]. Позднее Т. Millin детально описал позадилононный доступ к предстательной железе, что в скором времени привело к появлению позадилононной простатэктомии [3, 4]. Однако с учетом высокого процента серьезных интра- и послеоперационных осложнений [5, 6] хирургическое лечение РПЖ долгое время находилось в тени лучевой и гор-

мональной терапии и имело ограниченное применение [7, 8].

Революционные изменения методики радикальной простатэктомии (РПЭ) связаны с работами Р.С. Walsh и соавт.: изучение и детальное описание анатомии малого таза, венозных коллатералей, сосудисто-нервных пучков (СНП) привели к разработке нервосберегающей техники РПЭ [9] и нашли отражение в значительном улучшении исходов операции и снижении морбидности, что, в свою очередь, способствовало широкому принятию РПЭ как одного из основных методов лечения локализованного РПЖ [10].

В настоящий момент основанные на принципах доказательной медицины клинические рекомендации отмечают РПЭ как один из основных вариантов лечения локализованного РПЖ низкой, промежуточной и высокой групп риска, а также местно-распространенного РПЖ [11]. Нервосберегающая техника может быть рекомендована пациентам с сохранной эректильной функцией до операции и низким риском экстракапсулярной экстензии [11] и является принципиальным фактором, положительно влияющим на функциональные результаты после РПЭ [12].

Более чем 35 лет спустя с момента выполнения первой нервосберегающей РПЭ основные ее принципы остаются неизменными, однако эволюция взглядов и хирургических концепций привела к существенной доработке методики. Данный обзор отражает современное понимание техники сохранения СНП при РПЭ, позволяющей максимально оптимизировать функциональные результаты оперативного лечения РПЖ.

Фасциальные слои малого таза и предстательной железы: основа для обеспечения онкологической эффективности и сохранения функции

Понимание и адекватная интраоперационная оценка анатомии предстательной железы и окружающих фасциальных слоев являются принципиальными

факторами, позволяющими определить необходимый слой для хирургической диссекции в каждой конкретной клинической ситуации, повышая таким образом онкологическую эффективность операции и позволяя максимально сохранить структуры, влияющие на функцию удержания мочи и эректильную функцию. Немаловажным является также принятие единой терминологии в отношении оперативной анатомии предстательной железы, что облегчает обмен информацией между урологами.

Фасциальные структуры малого таза/предстательной железы представлены на рис. 1. Выделяют париетальную и висцеральную тазовые фасции [13]. Париетальная фасция (наиболее часто в литературе используется термин «эндопельвикальная/внутритазовая фасция») — истинная фасция, выстилающая *m. levator ani*. Висцеральная фасция с анатомической точки зрения представляет собой «псевдофасцию» и является соединительно-тканной структурой, покрывающей мочевой пузырь, предстательную железу, семенные пузырьки, прямую кишку. В литературе встречается множество названий висцеральной фасции предстательной железы: латеральная тазовая [14], перипростатическая [15, 16], парапелльвикальная [17], простатическая [18, 19] фасция. Последний термин, с нашей

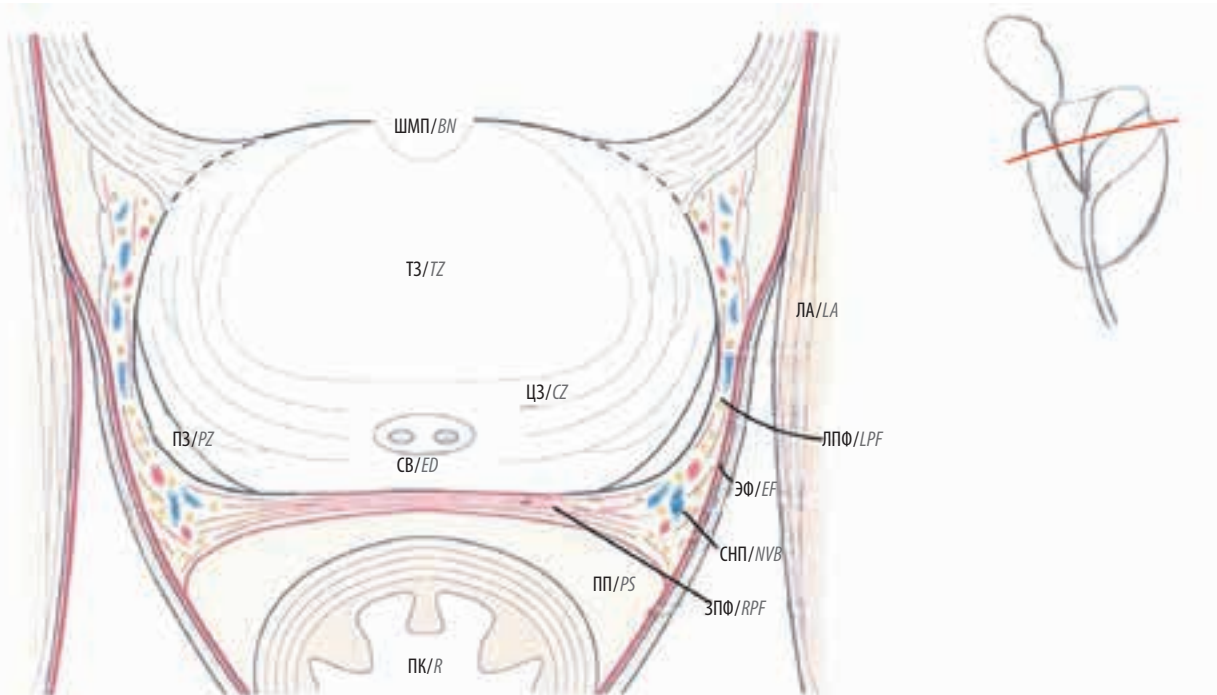


Рис. 1. Поперечный срез предстательной железы на уровне базиса. ШМП — шейка мочевого пузыря; ТЗ — транзитная зона; ЦЗ — центральная зона; ПЗ — периферическая зона; СВ — семявыбрасывающие протоки; ЛА — *m. levator ani*; ЭФ — эндопельвикальная фасция; ЛПФ — латеральная простатическая фасция; СНП — сосудисто-нервный пучок; ЗПФ — задняя простатическая фасция; ПП — преректальное пространство; ПК — прямая кишка (адаптировано из [14])

Fig. 1. Cross section of the prostate at the base level. BN — bladder neck; TZ — transition zone; CZ — central zone; PZ — peripheral zone; ED — ejaculatory duct; LA — *m. levator ani*; EF — endopelvic fascia; LPF — lateral prostatic fascia; NVB — neurovascular bundle; RPF — rectoprostatic fascia; PS — perirectal space; R — rectum (adapted from [14])

точки зрения, наиболее лаконичен, доступен и, соответственно, удобен для употребления.

Характеризуясь многослойной структурой, простатическая фасция состоит из жира, гладкой мускулатуры и коллагеновых волокон и подразделяется на 3 части в зависимости от локализации: передняя, латеральная и задняя (фасция семенных пузырьков) [13]. Передняя часть простатической фасции сливается с эндопельвикальной фасцией и покрывает переднюю поверхность предстательной железы с дорзальным сосудистым комплексом, фартуком детрузора (detrusor apron), по средней линии соединяясь с передней фибромускулярной стромой предстательной железы. Латеральная простатическая фасция выстилает боковую поверхность железы от переднелатеральной поверхности до основного массива СНП, расположенного в заднебоковых отделах предстательной железы. Задняя простатическая фасция (фасция Денонвилле) отделена от фасции прямой кишки двумя срастившимися и исчезающими до рождения перитонеальными слоями. Фасция малоразличима по задней поверхности предстательной железы, однако значительно утолщается в дистальном направлении, около границы между предстательной железой и уретрой, и над семенными пузырьками. В заднебоковых отделах простатическая фасция распространяется и частично покрывает СНП, а перипростатические нервы располагаются между фасциальными слоями и псевдокапсулой предстательной железы [20]. Принципиально важным моментом диссекции при РПЭ является иссечение задней простатической фасции в области соединения железы и семенных пузырьков, так как это наиболее ранняя локализация для ранней экстрапростатической экстензии [21]. Также необходимо учитывать, что предстательная железа характеризуется отсутствием капсулы в истинном значении. Структура, часто именуемая капсулой, — наружный поперечный фибромускулярный слой, не являющийся препятствием для распространения раковых клеток [13].

Анатомия сосудисто-нервных пучков

Сосудисто-нервный пучок расположен в заднебоковых отделах предстательной железы между простатической фасцией медиально и эндопельвикальной фасцией латерально (см. рис. 1, рис. 2) и содержит ответственные за эрекцию нервные волокна из нижнего подчревного сплетения, артериальные ветви от нижней пузырной артерии и венозные сосуды [9]. Результаты дальнейших исследований продемонстрировали более сложную анатомическую структуру пучков, их возможное веерообразное распространение по боковым отделам предстательной железы без формирования четкого СНП [22], в том числе высокое верхнебоковое расположение сосудов и нервов в области апекса предстательной железы [23, 24]. Так,

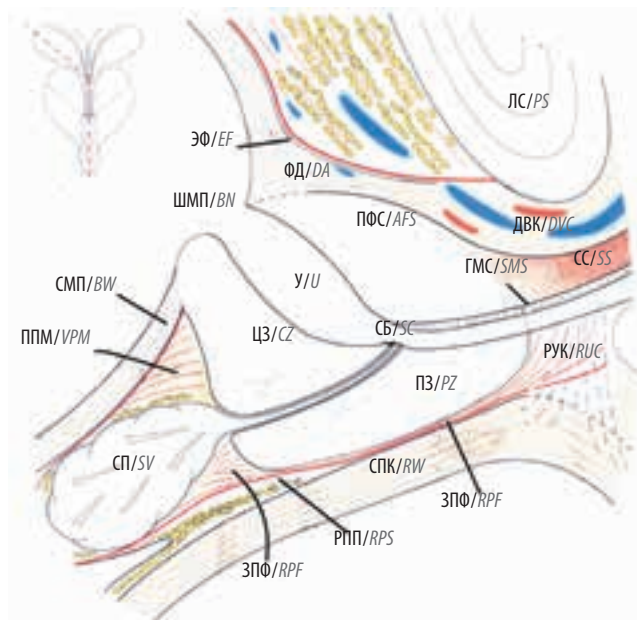


Рис. 2. Сагиттальный срез предстательной железы, мочевого пузыря, семенных пузырьков, уретры. ШМП — шейка мочевого пузыря; СМП — стенка мочевого пузыря; ППМ — пузырно-простатическая мышца; СП — семенные пузырьки; ЭФ — эндопельвикальная фасция; ФД — фартук детрузора; У — уретра; ЦЗ — центральная зона; ПФС — передняя фибромускулярная строма; СБ — семенной бугорок; ПЗ — периферическая зона; ГМС — гладкомышечный сфинктер; СС — стрiated сфинктер; ДВК — дорзальный венозный комплекс; ЛС — лобковый симфиз; ЗПФ — задняя простатическая фасция; РПП — ректопростатическое пространство; СПК — стенка прямой кишки; РУК — ректоуретральный комплекс (адаптировано из [14])

Fig. 2. Sagittal section of the prostate, bladder, seminal vesicles, urethra. BN — bladder neck; BW — bladder wall; VPM — vesicoprostatic muscle; SV — seminal vesicles; EF — endopelvic fascia; DA — detrusor apron; U — urethra; CZ — central zone; AFS — anterior fibromuscular stroma; SC — seminal colliculus; PZ — peripheral zone; SMS — smooth muscle sphincter; SS — striated sphincter; DVC — dorsal venous complex; PS — pubic symphysis; RPF — rectoprostatic fascia; RPS — rectoprostatic space; RW — rectum wall; RUC — rectourethral complex (adapted from [14])

до 19 % околопростатических нервных волокон расположены в верхнебоковых отделах, при этом в области апекса их число может достигать 40 % [24]. Однако лишь 7,0–14,6 % нервных волокон в целом и только 1,5 % в зоне апекса относятся к парасимпатической системе, т.е. потенциально участвуют в механизме эрекции [25, 26]. С другой стороны, результаты ряда исследований [24, 27] показали, что нервные волокна к кавернозным телам являются продолжением волокон, проходящих по передней и латеральным поверхностям предстательной железы, в то время как волокна из заднебоковых отделов направляются к спонгиозному телу. Толщина СНП также отличается: наибольшая наблюдается в области базальных отделов, при этом пучок постепенно истончается по направлению к апексу предстательной железы.

А. Tewari и соавт. предложили трехзональную концепцию строения СНП, выделив проксимальную сосудисто-нервную пластину, расположенную

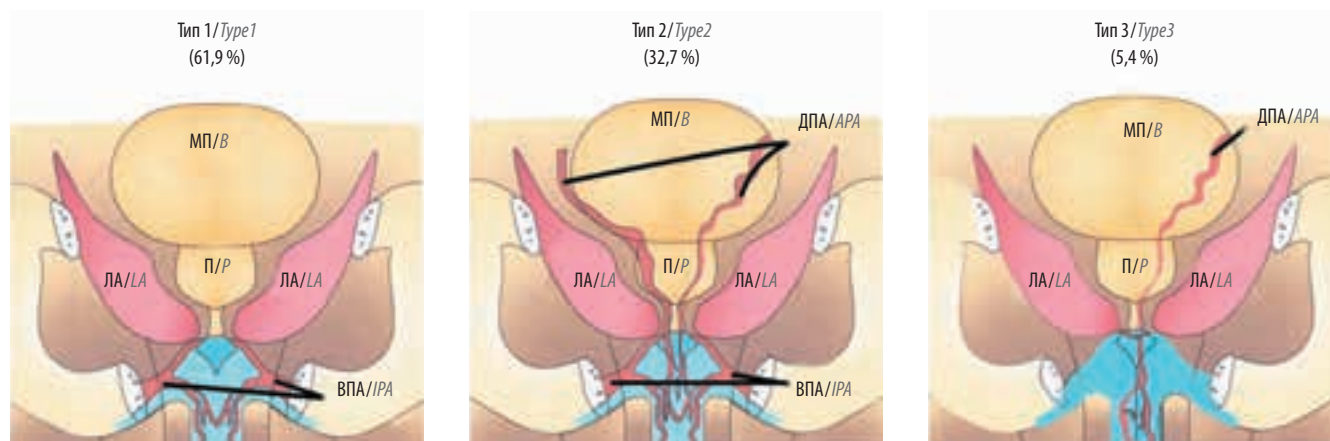


Рис. 3. Варианты кровоснабжения полового члена. МП – мочевой пузырь; П – предстательная железа; ЛА – *m. levator ani*; ВПА – внутренняя пудендалная артерия; ДПА – добавочная пудендалная артерия
Fig. 3. Variants of penis blood supply. B – bladder; P – prostate; LA – *m. levator ani*; IPA – internal pudendal artery; APA – additional pudendal artery

латерально от шейки мочевого пузыря и семенных пузырьков, доминантный СНП, наиболее широкий у основания железы и имеющий различное строение у апекса, и добавочные нервные пути [27]. Все вместе данные структуры формируют вокруг своеобразный гамак, в котором располагается предстательная железа (см. рис. 2).

Различные варианты артериального кровоснабжения полового члена

Артериальное кровоснабжение полового члена может осуществляться исключительно из системы внутренней пудендалной (половой) артерии, заканчивающейся в качестве пенильной артерии с ветвями к кавернозным телам, совместно из систем внутренней пудендалной и добавочной пудендалной артерий, а также только добавочной пудендалной артерии (рис. 3). Добавочная пудендалная артерия – сосуд, расположенный в окологростатической области и идущий параллельно дорзальному сосудистому комплексу. По данным литературы, встречается от 4 до 85 % случаев, однако истинная распространенность остается неясной [28]. Добавочная пудендалная артерия может располагаться у апекса предстательной железы или иметь латеральное расположение, проходя в непосредственной близости от переднебоковых отделов железы, в близком контакте с ней или с эндопельвикальной фасцией (рис. 4). Ряд факторов может влиять на развитие эректильной дисфункции после РПЭ, и хотя роль добавочных пудендалных артерий в развитии эрекции противоречива и малоизучена, определение и сохранение их во время операции могут оказывать положительное влияние на восстановление эректильной функции [28]. По данным В.М. Henry и соавт., 1-й тип кровоснабжения полового члена встречается более чем в половине случаев (до 61,9 %), при этом

на кровоснабжение исключительно из добавочной пудендалной артерии (3-й тип) приходится до 5,4 % соответственно [29]. В случае обнаружения 3-го типа кровоснабжения (или 2-го типа у пациентов старшего возраста) авторы делают акцент на принципиальном значении сохранения добавочной пудендалной артерии в целях сохранения пенильного кровотока.

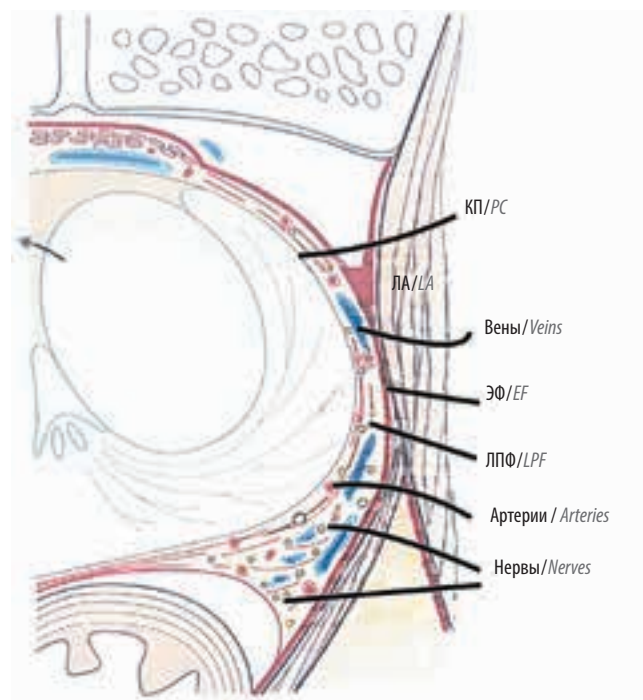


Рис. 4. Поперечный срез предстательной железы на уровне ее середины. КП – капсула предстательной железы; ЛА – *m. levator ani*; ЭФ – эндопельвикальная фасция; ЛПФ – латеральная простатическая фасция (адаптировано из [14])
Fig. 4. Cross section of the prostate at the middle level. PC – prostatic capsule; LA – *m. levator ani*; EF – endopelvic fascia; LPF – lateral prostatic fascia (adapted from [14])

Анатомические аспекты и принципы нервосберегающей техники радикальной простатэктомии

С момента внедрения нервосберегающей техники ее дальнейшее развитие неразрывно связано с более детальным изучением сосудисто-нервной анатомии. Предложенные методики учитывают возможную роль добавочных нервных путей, расположенных в передних отделах предстательной железы: высокое переднее вскрытие простатической фасции с сохранением ее боковых частей, техники тотального сохранения простатической фасции без вскрытия эндопельвикальной фасции («вуаль Афродиты», «супер-вуаль») продемонстрировали преимущества в частоте и скорости восстановления потенции после РПЭ [30, 31]. Одним из возможных вариантов является полное сохранение позадилоного пространства с использованием заднего трансперитонеального доступа к предстательной железе [32]. Вне зависимости от методики нервосбережения минимизация использования электрохирургического инструментария и тракции СНП при диссекции являются важными принципами, улучшающими функциональные результаты операции [33]. С учетом близости семенных пузырьков к нижнему подчревному сплетению их сохранение может иметь положительное влияние на восстановление эректильной функции после нервосберегающей РПЭ благодаря снижению риска повреждения пучков в области семенных пузырьков [34]. Однако результаты рандомизированного исследования S.M. Gilbert и соавт. не продемонстрировали улучшения восстановления удержания мочи и сексуальной функции при данной методике [35]. Также не было выявлено увеличения частоты положительных хирургических краев и риска развития биохимического рецидива.

Основными ориентирами при сохранении СНП являются фасции, окружающие предстательную железу. Технический прогресс (роботическая хирургия, трехмерное лапароскопическое оборудование) способствует лучшей интраоперационной визуализации и дифференцировке анатомических структур, что позволяет сохранять фасциальные слои во время нервосберегающей РПЭ [36]. Необходимо помнить, что сохранение СНП — технически сложный и многоступенчатый этап РПЭ, точно воспроизводить который на постоянной основе не представляется возможным вследствие существенных индивидуальных особенностей анатомии у различных пациентов. В то же время потенциально многослойная структура простатической фасции позволяет выбирать слой диссекции, оставляя более толстый слой ткани на предстательной железе как «подушку безопасности» при более высоком риске экстрапростатической экстензии либо, наоборот, выполнять диссекцию

по псевдокапсуле, сохраняя максимальное число нервных и сосудистых структур.

В зависимости от выбранного слоя диссекции выделяют интрафасциальную и интерфасциальную техники нервосбережения [14]. Интрафасциальная техника подразумевает сохранение полной толщины СНП, а диссекция осуществляется непосредственно по псевдокапсуле предстательной железы. Интерфасциальной техникой считается диссекция в толще/слоях простатической фасции, что позволяет выполнить частичное (инкрементальное) сохранение пучка и обеспечивает большую онкологическую безопасность по сравнению с интрафасциальной диссекцией. Экстрафасциальная диссекция сопровождается наиболее широким иссечением тканей вокруг предстательной железы и обеспечивает наибольшую онкологическую эффективность, однако при билатеральном характере может приводить к тотальной эректильной дисфункции. Предложены также альтернативные варианты терминологии. Так, F. Montorsi и соавт. предложили соответственно варианты полного, частичного и минимального нервосбережения [37], а A. Tewari и соавт. опубликовали градирующую классификацию диссекции, где уровень 1 соответствует максимальному нервосбережению, а уровень 4 — максимально широкому иссечению СНП [38]. Группа V. Patel, в свою очередь, предложила пятиступенчатую градацию, в которой уровень 5 соответствует оптимальному нервосбережению, уровень 1 — наоборот, отсутствию нервосберегающей техники [39]. В качестве анатомического ориентира для определения слоя диссекции A. Tewari и соавт. использовали вены по латеральной поверхности предстательной железы, V. Patel и соавт. — артерию («простатическая/капсулярная» артерия) по латеральной границе железы. Схематичное изображение хирургических слоев при различных вариантах нервосберегающей техники представлено на рис. 5.

В настоящее время отсутствует консенсус в отношении того, какая из предложенных систем градации сохранения СНП должна быть использована. Все классификации в значительной степени субъективны и не всегда возможны к применению, так как зависят от анатомических ориентиров, которые крайне вариативны от пациента к пациенту. Используемые варианты нервосберегающей техники в нашей клинике представлены на рис. 6.

Функциональные результаты и онкологическая безопасность нервосберегающей техники

Нервосберегающая техника РПЭ обеспечивает сохранение перипростатических тканей, что может привести к наличию положительных хирургических краев и, соответственно, увеличить риск развития рецидива РПЖ. Риск наиболее велик у пациентов с высокой вероятностью экстрапростатической экстензии опухоли.

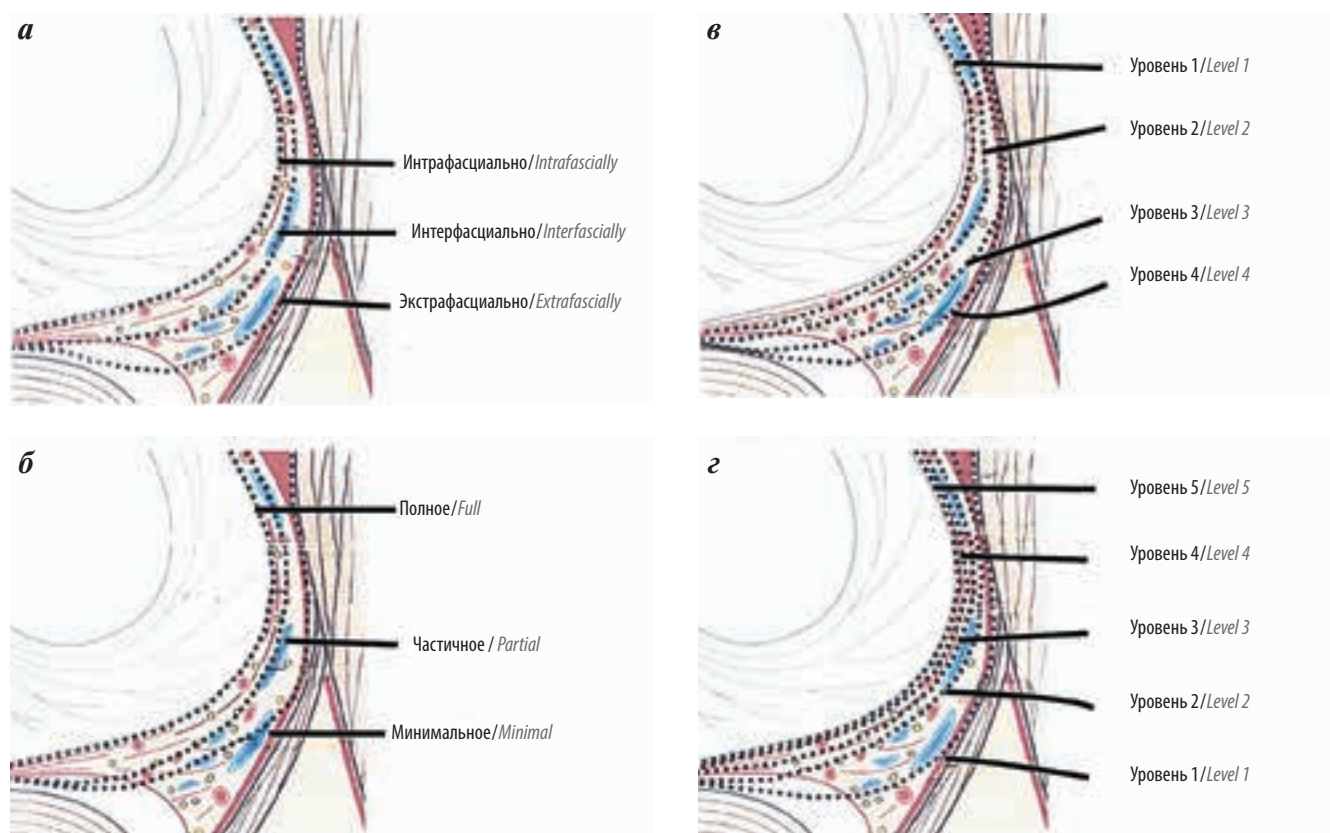


Рис. 5. Варианты сохранения сосудисто-нервных пучков: а — согласно J. Walz и соавт.; б — согласно F. Montorsi и соавт.; в — согласно A. Tewari и соавт.; г — согласно V. Patel и соавт. (адаптировано из [14])

Fig. 5. Variants of neurovascular bundle preservation: a — per J. Walz et al.; б — per F. Montorsi et al.; в — per A. Tewari et al.; г — per V. Patel et al. (adapted from [14])

Таким образом, принятие решения о сохранении СНП — это всегда баланс между оптимизацией функциональных результатов и онкологической эффективностью операции.

L.N. Nguyen и соавт. оценили риски и преимущества нервосберегающей техники в системном обзоре и метаанализе, включившем 124 исследования и 73 448 пациентов [40]. Сохранение СНП не увеличивало риск положительных хирургических краев у пациентов со стадией как pT2, так и pT3, что, по-видимому, обусловлено селекцией пациентов для данной техники. Ни в одном исследовании к настоящему времени также достоверно не продемонстрировано увеличение риска биохимического рецидива при любой технике нервосбережения. Частота развития эректильной дисфункции через 3 и 12 мес с момента операции существенно различалась при двустороннем нервосбережении, одностороннем сохранении СНП и отсутствии нервосберегающей техники (56,1; 75,3; 94,0 % и 30,6; 50,5 и 72,1 % соответственно). При этом положительное влияние сохранения СНП выражается также в лучшем сохранении оргазмической функции и меньшем укорочении длины полового члена после операции (в среднем

2,51 и 1,47 см). М. Menon и соавт. не обнаружили достоверных различий в восстановлении эректильной функции через 12 мес после операции при стандартной технике билатерального сбережения и технике, полностью сохраняющей ретциево пространство: индекс сексуального здоровья мужчин (SHIM) составил 17 баллов и более у 44,6 и 44,1 % ($p = 0,9$) [41]. Также стоит отметить, что несмотря на значительное количество работ, указывающих на потенциальные преимущества робот-ассистированного доступа при нервосберегающей РПЭ в отношении восстановления эректильной функции, единственное доступное на данный момент рандомизированное сравнительное исследование робот-ассистированного и открытого позадилоного доступов не выявило достоверных различий в статусе сексуальной функции у пациентов через 24 мес после операции [42]. Данное исследование, однако, имеет существенные ограничения: из 308 включенных пациентов лишь у 31 % выполнено сохранение СНП, причем без указания унилатерального или билатерального характера сохранения, что не позволяет говорить о высокой достоверности полученной информации конкретно в отношении эректильной функции.

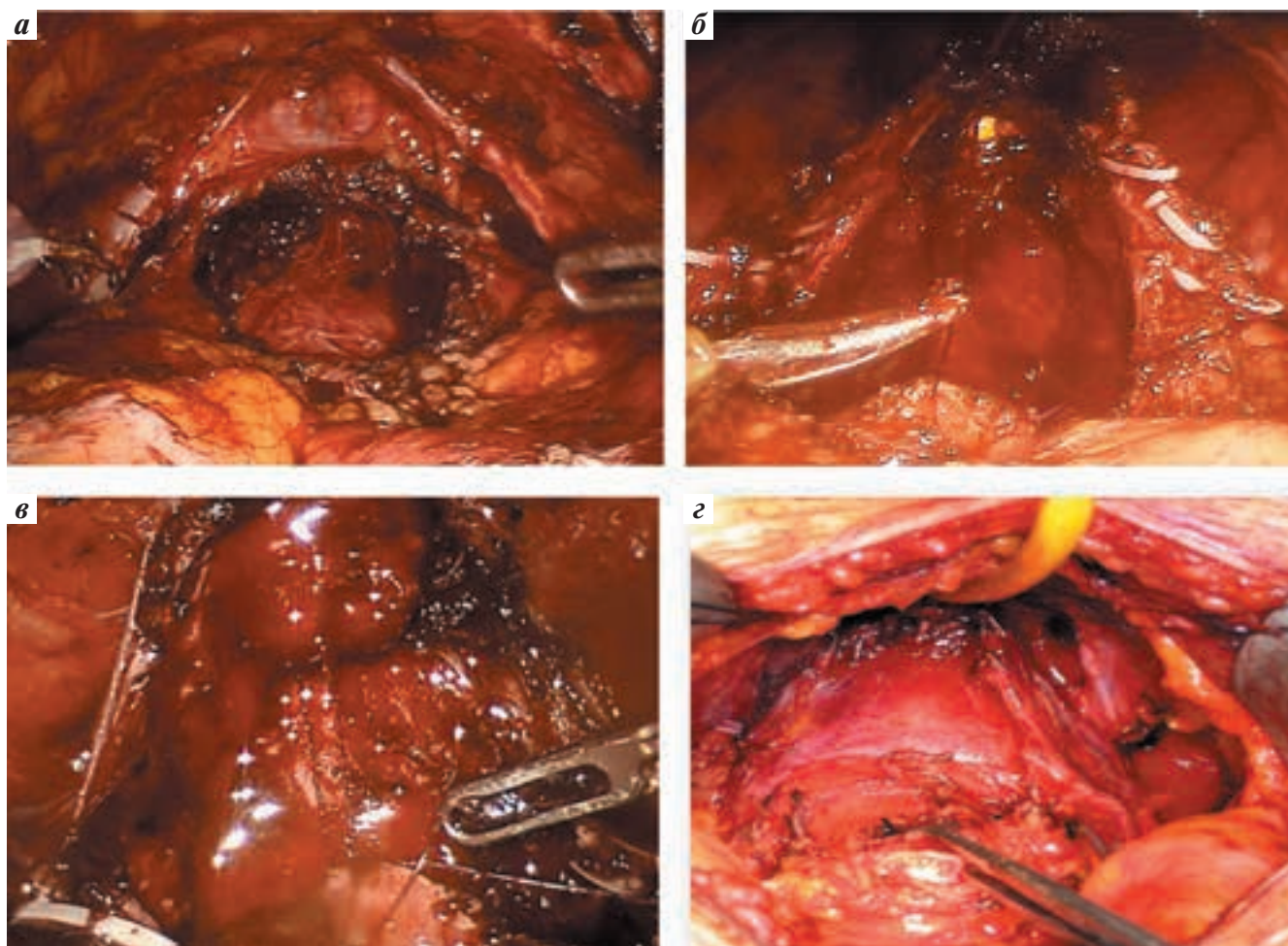


Рис. 6. Возможные варианты нервосберегающей техники: а — тотальное нервосбережение («супер-вуаль»); б — тотальное нервосбережение; в — частичное нервосбережение; г — частичное нервосбережение (позадилонная радикальная простатэктомия)

Fig. 6. Possible variants of nerve-sparing technique: а — total nerve sparing ("super veil"); б — total nerve sparing; в — partial nerve sparing; г — partial nerve sparing (retropubic radical prostatectomy)

Положительное влияние сохранения СНП на удержание мочи отмечено в целом ряде исследований, при этом преимущество выражается не только в большем числе удерживающих мочу пациентов, но и в более раннем восстановлении функции удержания [43, 44]. Данную тенденцию подтвердил и метаанализ L.N. Nguyen и соавт.: оцениваемый риск недержания мочи через 3 мес после операции составил 31,2 % при билатеральном нервосбережении и 64,2 % при отсутствии нервосбережения, а через 12 мес — 12,3 и 24,4 % соответственно [40]. Ряд авторов отмечают достоверное благоприятное влияние сохранения СНП на функцию удержания мочи только у пациентов с сохранной эректильной функцией до операции [45].

Нервосберегающая техника радикальной простатэктомии у пациентов с раком предстательной железы промежуточного и высокого риска развития рецидива

Клинические рекомендации отмечают низкий риск экстракапсулярной экстензии как одно из основных условий для сохранения СНП во время РПЭ [11].

Безусловно, обеспечение максимально возможной онкологической эффективности является приоритетом хирургического лечения РПЖ. Тем не менее, несмотря на экспериментальный характер данного подхода, результаты отдельных исследований демонстрируют относительную безопасность нервосберегающей техники у пациентов с РПЖ высокого риска развития рецидива (уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии ≥8, клиническая стадия ≥cT2c). Так, А. Кутаг и соавт. оценили среднесрочные результаты лечения 557 пациентов с РПЖ высокого риска, из которых 498 перенесли РПЭ с полным или частичным сохранением СНП [46]. При двухлетней медиане наблюдения данный подход не привел к увеличению частоты положительных хирургических краев и частоты развития биохимического рецидива, при этом пациенты в группе нервосбережения имели преимущество в функциональных исходах оперативного лечения. По мнению авторов,

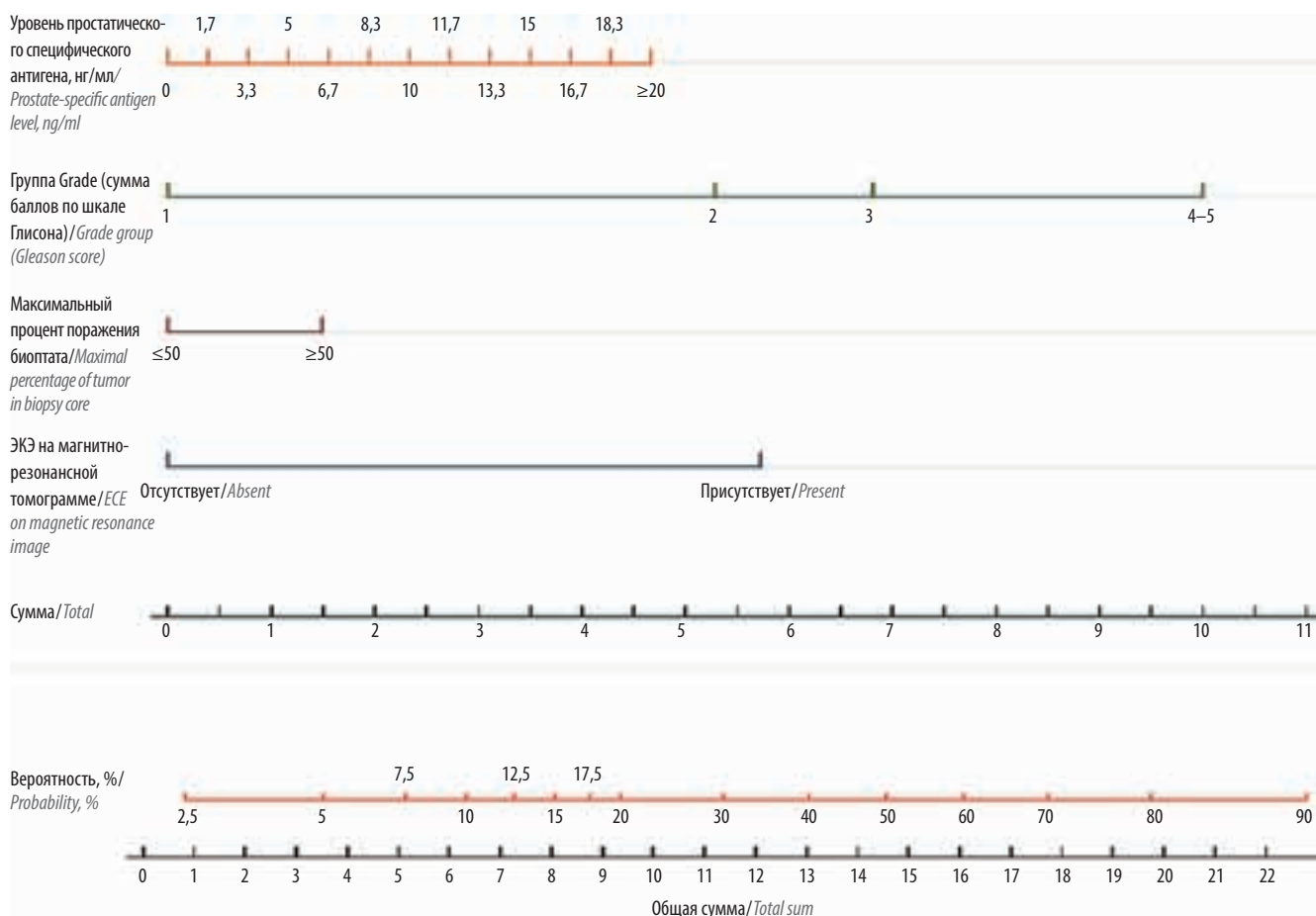


Рис. 7. Номограмма для оценки вероятности экстракапсулярной экстензии (ЭКЭ) в конкретной доле предстательной железы (электронная версия <https://www.evidencio.com/models/show/1710> [47])
Fig. 7. Nomogram for evaluation of extracapsular extension (ECE) probability in a specific prostatic lobe (electronic version: <https://www.evidencio.com/models/show/1710> [47])

принципиально важным является предоперационная селекция пациентов на основе клинической стадии (пальпируемая/непальпируемая опухоль) и количества положительных биоптатов, а также интраоперационная оценка состояния капсулы (отсутствие хирургического слоя или локальное выбухание капсулы — признаки возможного распространения опухоли в слоях псевдокапсулы или за ее пределы). А. Martini и соавт. предложили прогнозировать риск экстракапсулярной экстензии и принимать решение об объеме сохранения СНП или полном их иссечении с помощью специально разработанной номограммы (рис. 7), основанной в том числе на данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии [47]. Еще одной мерой, позволяющей увеличить безопасность нервосберегающей техники, является разработанная методика интраоперационного исследования замороженных срезов, прилегающих к СНП (NeuroSAFE). По данным ряда исследований, это может существенно снизить частоту положительных хирургических краев (9,2 и 17,8 %; $p = 0,04$), что дает

возможность использовать нервосберегающую технику у большего числа пациентов [48].

Интраоперационная идентификация сосудисто-нервных пучков

Возможность определения четкой локализации СНП во время операции может быть принципиально важным фактором для оптимизации баланса между онкологическими и функциональными результатами РПЭ. Незначительная экстрапростатическая экстензия и инфильтрация кавернозных нервных волокон часто не могут быть заподозрены макроскопически, и использование нервосберегающей техники в данном случае может привести к остаточной опухолевой ткани и последующему развитию рецидива. С другой стороны, анатомические вариации расположения СНП могут затруднить их полноценное сохранение в ряде случаев, что ухудшает функциональные исходы операции. Полная и точная визуализация пучков является проблематичной даже в случае робот-ассистированной РПЭ, обеспечивающей 10–12-кратное увеличение,

и именно по этой причине разрабатываются и изучаются методики их интраоперационного определения. В их число входит использование индоцианина зеленого для определения основной артерии СНП (исследование M.S. Mangano и соавт. позволило локализовать артерию и СНП у всех 26 пациентов, включенных в исследование [49]), а также методики мультифотонной микроскопии и поляризационной оптической когерентной томографии [50]. Несмотря на то что их клиническое использование в настоящее время пока невозможно, они активно изучаются на биологических моделях и, вероятно, найдут свое применение при нервосберегающей технике РПЭ.

Заключение

Спустя более чем 35 лет с момента разработки нервосберегающей техники РПЭ данная методика сохраняет свое принципиальное значение, позволяя минимизировать отрицательные последствия хирургического лечения и сохранять высокое качество жизни больных РПЖ. Технологический прогресс, накопленный опыт и современный взгляд на анатомию СНП позволяют не только оптимизировать функциональные результаты нервосберегающей техники, но и улучшить ее онкологическую безопасность, индивидуализировать подход к селекции пациентов и объему сохранения СНП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Салищев Э.Г. Полное иссечение предстательной железы с нижними частями семенных пузырьков и двух нижних третей прямой кишки при раке их. Хирургическая летопись 1895;5–6: 885–99. [Salishev E.G. Full ablation of the prostate with lower parts of the seminal vesicles and two lower thirds of the rectum in their cancer. *Khirurgicheskaya letopis* = *Surgical Annals* 1895;5–6:885–99. (In Russ.)].
2. Young H.H. Conservative perineal prostatectomy: the results of two years experience and report of seventy-five cases. *Ann Surg* 1905;41(4):549–57.
3. Memmelaa J. Total prostatovesiculectomy – retropubic approach. *J Urol* 1949;62(3):340–8.
4. Millin T. Retropubic prostatectomy. *J Urol* 1948;59(3):267–80.
5. Kopecky A.A., Laskowski T.Z., Scott R. Jr. Radical retropubic prostatectomy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Urol* 1970;103(5):641–4.
6. Veenema R.J., Gursel E.O., Lattimer J.K. Radical retropubic prostatectomy for cancer: a 20-year experience. *J Urol* 1977;117(3):330–1.
7. Del Regato J.A. Radiotherapy in the conservative treatment of operable and locally inoperable carcinoma of the prostate. *Radiology* 1967;88(4):761–6. DOI: 10.1148/88.4.761.
8. Huggins C.B., Scott W.W. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann Surg* 1945;122(6):1031–41.
9. Walsh P.C. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;177(5):1632–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.012.
10. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. *J Urol* 2012(6);188(6):2219–24. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.028.
11. 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.
12. Раснер П.И., Котенко Д.В., Прилепская Е.А. и др. Функциональные результаты радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2015;10(1):78–83. [Rasner P.I., Kotenko D.V., Prilepskaya E.A. et al. Functional results of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center* 2015;10(1):78–83. (In Russ.)].
13. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J. et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(2):179–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.009.
14. Walz J., Epstein J.I., Ganzer R. et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;70(2):301–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.026.
15. Stolzenburg J.U., Schwalenberg T., Horn L.C. et al. Anatomical landmarks of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(3): 629–39. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.012.
16. Tewari A., Peabody J.O., Fischer M. et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003;43(5):444–54.
17. Graefen M., Walz J., Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(1):38–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.10.008.
18. Secin F.P., Serio A., Bianco F.J. Jr et al. Pre-operative and intraoperative risk factors for side-specific positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(3): 764–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.058.
19. Nielsen M.E., Schaeffer E.M., Marschke P., Walsh P.C. High anterior release if the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2008;180(6):2557–64. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.047.
20. Muraoka K., Hinata N., Morizane S. et al. Site-dependent and inter-individual variations in Denonvilliers' fascia: a histological study using donated elderly male cadavers. *BMC Urol* 2015;15:42. DOI: 10.1186/s12894-015-0034-5.
21. Villers A., Stamey T.A., Yemoto C. et al. Modified extrafascial radical retropubic prostatectomy technique decreases frequency of positive surgical margins in T2 cancer <2 cm(3). *Eur Urol* 2000;38(1): 64–73. DOI: 10.1159/000020254.
22. Lunacek A., Schwenner C., Fritsch H. et al. Anatomical radical retropubic prostatectomy: “curtain dissection” of the neurovascular bundle. *BJU Int* 2005;95(9):1226–31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05510.x.
23. Eichelberg C., Erbersdobler A., Michl U. et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol* 2007;51(1):105–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.038.
24. Alsaïd B., Bessede T., Diallo D. et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;59(6):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.31.

25. Ganzer R., Stolzenbrugg J.U., Wieland W.F., Bründl J. Anatomic study of periprostatic nerve distribution: immunohistochemical differentiation of parasympathetic and sympathetic nerve fibres. *Eur Urol* 2012;62(6):1150–6. DOI: 10.1016/j.euro.2012.03.039.
26. Costello A.J., Dowdle B.W., Namdarian B. et al. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU Int* 2011;107(8):1210–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09711.x.
27. Tewari A., Takenaka A., Mtui E. et al. The proximal neurovascular plate and the trizonal neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nerve sparing prostatectomy. *BJU Int* 2006;98(2):314–23. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06266.x.
28. Park B.J., Kim M.J., Whang S.Y. et al. Preoperative detection and localization of accessory pudendal artery with contrast. *Radiology* 2012;262(3):903–11. DOI: 10.1148/radiol.11110934.
29. Henry B.M., Pekala P.A., Vikse J. et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: a meta-analysis and review of implications in radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):345–53. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.080.
30. Menon M., Shrivastava A., Bhandari M. et al. Vattikuti institute prostatectomy: technical modifications in 2009. *Eur Urol* 2009;56(1):89–96. DOI: 10.1016/j.euro.2009.04.032.
31. Park Y.H., Jeong C.W., Lee S.E. A comprehensive review of neuroanatomy of the prostate. *Prostate Int* 2013;1(4):139–45. DOI: 10.12954/PI.13020.
32. Lim S.K., Kim K.H., Shin T.Y. et al. Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retropubic and perineal approaches. *BJU Int* 2014;114(2):236–44. DOI: 10.1111/bju.12705.
33. Pispatis S., Ali A., Mandalapu R.S. et al. Newer concepts in neural anatomy and neurovascular preservation in robotic radical prostatectomy. *Indian J Urol* 2014;30(4):399–409. DOI: 10.4103/0970-1591.142064.
34. Ganzer R., Stolzenbrugg J.U., Neuhaus J. et al. Anatomical study of pelvic nerves in relation to seminal vesicles, prostate and urethral sphincter: immunohistochemical staining, computerized planimetry and 3-dimensional reconstruction. *J Urol* 2015;193(4):1205–12. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.001.
35. Gilbert S.M., Dunn R.L., Miller D.C. et al. Functional outcomes following nerve sparing prostatectomy augmented with seminal vesicle sparing compared to standard nerve sparing prostatectomy: results from randomized controlled trial. *J Urol* 2017;198(3):600–7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.133.
36. Huri E. Novel anatomical identification of nerve-sparing radical prostatectomy: fascial-sparing radical prostatectomy. *Prostate Int* 2014;2(1):1–7. DOI: 10.12954/PI.13038.
37. Montorsi F., Wilson T.G., Rosen R.C. et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena consensus panel. *Eur Urol* 2012;62(3):368–81. DOI: 10.1016/j.euro.2012.05.057.
38. Tewari A.K., Srivastava A., Huang M.W. et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robotic-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011;108(6):984–92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x.
39. Schatloff O., Chauhan S., Silverman A. et al. Anatomic grading of nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;61(4):796–802. DOI: 10.1016/j.euro.2011.12.048.
40. Nguyen L.N., Head L., Witiuk K. et al. The risks and benefits of cavernous neurovascular bundle sparing during radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;198(4):760–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3344.
41. Menon M., Dalela D., Jamil M. et al. Functional recovery, oncologic outcomes and postoperative complications after robot-assisted radical prostatectomy: an evidence-based analysis comparing the retzius sparing and standard approaches. *J Urol* 2018;199(5):1210–7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.115.
42. Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet* 2018;19(8):1051–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7.
43. Велиев Е.И., Голубцова Е.Н., Котов С.В. Динамика восстановления удержания мочи у пациентов после радикальной позадилоной нервосберегающей простатэктомии. *Онкоурология* 2011;(2):52–5. [Veliev E.I., Golubtsova E.N., Kotov S.V. Dynamics of urine retention restoration in patients after retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Onkourologia = Cancer Urology* 2011;(2):52–5. (In Russ.)].
44. Раснер П.И. Выбор метода оперативного лечения локализованного рака предстательной железы. Дис. ... д-ра мед. наук, 14.01.23. М., 2016. 299 с. [Rasner P.I. Selection of surgical treatment for localized prostate cancer. Thesis ... of doctor of medical science, 14.01.23. Moscow, 2016. 299 p. (In Russ.)].
45. Avulova S., Zhao Z., Lee D. et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from CAESAR study. *J Urol* 2018;199(5):1202–09. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.037.
46. Kumar A., Samavedi S., Bates A.S. et al. Safety of selective nerve sparing in high risk prostate cancer during robot-assisted radical prostatectomy. *J Robotic Surg* 2017;11(2):129–38. DOI: 10.1007/s11701-016-0627-3.
47. Martini A., Gupta A., Lewis S.C. et al. Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer. *BJU Int* 2018;122(6):1025–33. DOI: 10.1111/bju.14353.
48. Mirmilstein G., Rai B.P., Gbolahan O. et al. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting – a prospective observational comparative study. *BJU Int* 2018;121(6):854–62. DOI: 10.1111/bju.14078.
49. Mangano M.S., De Gobbi A., Beniamin F. et al. Robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy using near-infrared fluorescence technology and indocyanine green: initial experience. *Urologia* 2018;85(1):29–31. DOI: 10.5301/uj.5000244.
50. Yoon Y., Jeon S.H., Park Y.H. et al. Visualization of prostatic nerves by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2016;7(9):3170–83. DOI: 10.1364/BOE.7.003170.

Вклад авторов

Е.А. Соколов: разработка дизайна исследования, анализ релевантных научных публикаций по теме, написание текста рукописи;
 Е.И. Велиев: разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес;
 Р.А. Велиев: поиск и обзор публикаций по теме исследования.

Authors' contributions

E.A. Sokolov: developing the research design, analysis of relevant literature, article writing;
 E.I. Veliev: developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest;
 R.A. Veliev: search and analysis of publications on the topic of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.А. Соколов/E.A. Sokolov <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

Е.И. Велиев/E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

Р.А. Велиев/R.A. Veliev: <https://orcid.org/0000-0001-9811-4628>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 27.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

Article received: 27.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.

Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике

В.Б. Матвеев¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}, М.И. Волкова¹

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

Диссеминированный рак почки — иммуногенная опухоль, при которой стандартным подходом 2-й линии лекарственного лечения являлась цитокиновая иммунотерапия, ассоциированная с низкой частотой объективных ответов и короткой беспрогрессивной выживаемостью. Современные исследования привели к разработке более эффективных режимов, основанных на новых высоко-аффинных мультикиназах ТК1 (кабозантиниб, леватиниб), а также иммуноонкологических препаратах, способных точно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб) или его лиганда 1-го типа (PD-L1) (авелумаб), антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (ипилимумаб)).

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор 2-го поколения, блокирующий рецепторы ростовых факторов MET, AXL и VEGFR-2, участвующих в туморогенезе и отвечающих за резистентность к традиционной антиангиогенной терапии при почечно-клеточном раке. Результаты регистрационных исследований доказали, что кабозантиниб и комбинированная таргетная терапия предоставляют наибольшие преимущества у пациентов групп хорошего и промежуточного прогноза, в то время как ингибитор PD-1 (ниволумаб) оказался наиболее эффективен в группах плохого и промежуточного прогноза.

Цель обзора — критический анализ результатов исследований кабозантиниба и возможных вариантов его использования в последовательной терапии диссеминированного рака почки.

Ключевые слова: кабозантиниб, диссеминированный рак почки, хороший и промежуточный прогноз IMDC, рандомизированное клиническое исследование III фазы METEOR, нежелательное явление

Для цитирования: Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. Онкоурология 2019;15(3):28–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41

Cabozantinib: from studies to clinical practice

V.B. Matveev¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}, M.I. Volkova¹

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

Disseminated renal cell carcinoma is an immunogenic tumor in which cytokine immunotherapy is usually used as the second-line treatment. It is associated with a low frequency of objective responses and short progression-free survival. Modern studies resulted in more effective treatment regimens based on new high-affinity TKI multikinases (cabozantinib, lenvatinib), as well as immuno-oncological drugs that can specifically block intercellular transmission of anti-immunogenic signal (PD-1 inhibitors) (nivolumab, pembrolizumab) or its ligand type 1 (PD-L1) (avelumab), antigen type 4 associated with anticytotoxic T-lymphocyte (ipilimumab)).

Cabozantinib is a 2nd generation multikinase inhibitor that blocks the receptors of growth factors MET, AXL, and VEGFR-2, which are involved in tumorigenesis and responsible for resistance to traditional antiangiogenic therapy in renal cell carcinoma. Registration studies have shown that cabozantinib together with combined targeted therapy is more effective in patients with favorable and intermediate prognosis, while the PD-1 inhibitor (nivolumab) — in patients with poor and intermediate prognosis.

Objective: to analyze the results of cabozantinib studies and its possible use in the sequential treatment of disseminated renal cell carcinoma.

Key words: cabozantinib, disseminated renal cell carcinoma, favorable and intermediate IMDC prognosis, METEOR phase III randomized clinical trial, adverse event

For citation: Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):28–41.

Рак почки — весьма распространенная злокачественная опухоль, занимающая 9-е место в мужской и 10-е — в женской популяции России по уровню заболеваемости [1]. Около трети заболевших на момент выявления опухоли почки имеют отдаленные метастазы. У 30 % больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению, в процессе дальнейшего наблюдения развивается диссеминация опухолевого процесса. В связи с этим около 50 % пациентов, страдающих раком почки, нуждается или будет нуждаться в системной противоопухолевой терапии [2].

Почечно-клеточный рак (ПКР) — гетерогенная группа новообразований, исходящих из коры почки, и составляющая около 90 % всех опухолей данной локализации. В настоящее время выделено несколько вариантов почечно-клеточной аденокарциномы, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (80 %); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака почки (папиллярный (10–15 %), хромофобный (5 %) и редкие разновидности ПКР (<1 %)) [3]. Неудивительно, что именно светлоклеточный вариант ПКР (сПКР) был выбран в качестве основного объекта для изучения особенностей туморогенеза и поиска потенциальных мишеней для системного противоопухолевого лечения.

Подходы к лечению распространенного почечно-клеточного рака

Поиск эффективных режимов терапии ПКР долго был безрезультатным в связи с химиорезистентностью данной опухоли, обусловленной гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости [4]. Рак почки — иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия, ассоциированная с низкой частотой объективных ответов (ЧОО) и короткой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [5–9]. Популяция больных ПКР прогностически разнородна. По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), прогноз пациентов, получающих цитокиновую терапию, определяется количеством независимых факторов риска общей выживаемости (ОВ) (соматический статус, время от диагноза до лечения, уровни гемоглобина, лактатдегидрогеназы и скорректированного по альбумину кальция), и все больные могут быть разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и плохого прогноза [10].

Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при сПКР позволило разработать таргетные ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (бевацизумаб в комбинации

с интерфероном альфа) и тирозинкиназных доменов рецепторов VEGF и других ростовых факторов (ТКИ) (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб), а также ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус, эверолимус), которые начали входить в стандарты лечения распространенного сПКР с 2005 г. [11]. Анализ данных 645 пациентов, получавших таргетную терапию, проведенный International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), позволил разработать прогностическую шкалу, основанную на наличии и количестве факторов риска ОВ (уровни гемоглобина, скорректированного по альбумину кальция, нейтрофилов и тромбоцитов, соматический статус и время от диагноза до лечения). Больные, не имеющие факторов риска, относятся к группе хорошего, 1–2 фактора — промежуточного и >2 — плохого прогноза [12, 13]. В настоящее время именно данная классификация является одним из основных критериев выбора лечебной тактики.

В течение длительного времени в группах хорошего и промежуточного прогноза IMDC рекомендованной терапией 1-й линии являлись бевацизумаб с интерфероном альфа, сунитиниб или пазопаниб, в группе плохого прогноза — темсиролимус; во 2-й линии лечения после цитокинов — сорафениб, пазопаниб, акситиниб; после антиангиогенной терапии — эверолимус и акситиниб. Предоставляя несомненные преимущества по сравнению с цитокинами в отношении ЧОО и БПВ, таргетная терапия не увеличивала ОВ и оказалась ассоциирована с приемлемым, но весьма специфическим профилем безопасности [5, 6, 9, 14–20].

Дальнейшие исследования привели к разработке более эффективных режимов, основанных на новых высокоаффинных мультикиназах ТКИ (кабозантиниб, ленватиниб), а также иммуноонкологических препаратах, способных точно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб), или его лиганда 1-го типа (PD-L1) (авелумаб), антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (ипилимумаб)). Результаты последних исследований, продемонстрировавших увеличение ОВ больных сПКР, получавших новые режимы терапии в 1-й (кабозантиниб, ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом, авелумаб с акситинибом) и 2-й (кабозантиниб, ниволумаб, ленватиниб с эверолимусом) линиях лечения по сравнению с предшествующим стандартом, привели к коренному пересмотру международных и национальных рекомендаций [21, 22]. В международных рекомендациях относительно 1-й линии терапии акцент сместился на группы плохого и промежуточного прогноза,

для которых резервируются комбинации ниволумаба с ипилимумабом, акситиниба с пембролизумабом и монотерапия кабозантинибом; пазопаниб и сунитиниб остались стандартом в группе хорошего прогноза, в которой также рекомендовано применение акситиниба с пембролизумабом. Во 2-й линии терапии стандартными методами с I уровнем доказательности наряду с акситинибом стали монотерапия ниволумабом, кабозантинибом и комбинация ленватиниба с эверолимусом [21–23].

Настоящий обзор посвящен критическому анализу результатов исследований кабозантиниба и возможных вариантов его использования в последовательной терапии распространенного рака почки.

Механизм действия кабозантиниба

Кабозантиниб — активный ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абнормального ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости. Тестирование *in vitro* позволило оценить профиль и кинетику ингибиторной активности кабозантиниба в отношении 270 киназ и доказать способность данного агента эффективно блокировать ряд мишеней, играющих роль в туморогенезе при раке почки, таких как VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецептора фактора роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 (табл. 1) [24, 25]. Принципиальным отличием кабозантиниба от TKI 1-го поколения (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб) является способность блокировать MET и AXL, гиперэкспрессия которых ассоциирована с плохим прогнозом

и резистентностью к противоопухолевой терапии при раке почки [26, 27]. В образцах рака почки, рефрактерного к сунитинибу, кабозантиниб ингибировал экспрессию AXL и MET [28]. Данные, приведенные выше, явились основанием для изучения эффективности кабозантиниба как у больных ПКР, ранее не получавших системного лечения, так и у пациентов с опухолями, рефрактерными к TKI 1-го поколения.

Фармакокинетика кабозантиниба

Исследование на здоровых добровольцах продемонстрировало дозозависимое повышение концентрации кабозантиниба в плазме крови при приеме 20, 40 и 60 мг препарата [29]. Медиана времени до достижения максимальной концентрации кабозантиниба в плазме составила около 4 ч, время полужизни агента после его однократного приема — 120 ч [29, 30]. В I фазе клинических испытаний с эскалацией дозы аккумуляция кабозантиниба после повторного приема приводила к 4–5-кратному повышению концентрации препарата в плазме по сравнению с первым днем терапии [31]. Стабильная концентрация кабозантиниба в плазме достигалась к 15-му дню лечения. После достижения плато концентрации время полужизни препарата составляло 55 ч. *In vitro* кабозантиниб активно связывался с белками плазмы ($\geq 99,7\%$), и низкий уровень сывороточного альбумина был ассоциирован с меньшей концентрацией связанного и большей концентрацией свободного кабозантиниба [32].

Кабозантиниб разлагается в печени до метаболитов, ингибирующая способность которых не превышает 10 % по сравнению с исходным веществом.

Таблица 1. Профиль ингибиторной активности кабозантиниба *in vitro* [24]

Table 1. Profile of inhibitory activity of cabozantinib *in vitro* [24]

Киназа Kinase	IC ₅₀ ± стандартное отклонение, нмоль/л IC ₅₀ ± standard deviation, nmol/l	Концентрация энзима, нмоль/л Enzyme concentration, nmol/l	Концентрация АТФ, мкмоль/л ATP concentration, μmol/l
VEGFR-2	0,035 ± 0,01	0,05	3
MET	1,3 ± 1,2	10	1
KIT	4,6 ± 0,5	1	3
RET	5,2 ± 4,3	15	2
AXL	7	Не определена Not determined	Не определена Not determined
FLT3	11,3 ± 1,8	0,5	1
TIE2	14,3 ± 1,1	15	5
RON	124 ± 1,2	60	1

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат; IC₅₀ — концентрация полумаксимального ингибирования.

Note. ATP — adenosine triphosphate; IC₅₀ — half maximal inhibitory concentration.

Продукты разложения кабозантиниба выводятся с желчью (54 %) и мочой (27 %) [33]. Сравнительный анализ фармакокинетики кабозантиниба при однократном приеме у здоровых добровольцев, пациентов с хронической болезнью почек 2-й (скорость клубочковой фильтрации 60–89 мл/мин/1,73 м²) и 3-й (скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м²) стадий, а также больных с незначительной (сумма баллов по шкале Чайлд–Пью 5–6) и умеренной (сумма баллов по шкале Чайлд–Пью 7–9) печеночной дисфункцией продемонстрировал повышение плазменной концентрации препарата при почечной и, особенно, печеночной дисфункции. Это диктует необходимость применять кабозантиниб у данных категорий больных с осторожностью. Кабозантиниб у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью не изучался [32].

Абсорбция кабозантиниба зависит от приема пищи: жиры повышают максимальную концентрацию кабозантиниба и площадь под кривой после однократного перорального приема 140 мг препарата на 41 и 57 % соответственно, замедляя достижение максимальной концентрации у здоровых добровольцев с 4 до 6 ч после приема. Поэтому прием пищи должен происходить за 2 ч до или через час после приема кабозантиниба. Совместное применение ингибитора протонной помпы (эзоমেпазол) и кабозантиниба не влияло на плазменную концентрацию ТК1, поэтому одномоментный прием кабозантиниба и агентов, снижающих pH желудочного сока, допустим [30].

Как и другие ТК1, кабозантиниб — субстрат цитохрома 3A4 (CYP3A4). *In vitro* ингибиторы CYP3A4 редуцировали распад кабозантиниба на 80 % [33]. В связи с этим длительный совместный прием сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 с кабозантинибом недопустим из-за риска лекарственных взаимодействий.

Кабозантиниб в клинических исследованиях

Клинические исследования I фазы: кабозантиниб при распространенном ПКР и других опухолях. Целью клинического исследования (КИ) I фазы являлось выделение максимальной переносимой/рекомендованной дозы кабозантиниба для перорального приема при солидных опухолях у взрослых. В группе больных медулярным раком щитовидной железы было установлено, что максимальной переносимой дозой является 140 мг/сут [31]. В дальнейшем кабозантиниб изучался в открытом исследовании I фазы, включившем 25 больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне терапии ТК1 или ингибиторами mTOR [34]. Нежелательные явления (НЯ) III степени тяжести и выше включали слабость (20 %), диарею (12 %), анорексию (4 %), гипофосфатемию (40 %), артериальную гипертензию (4 %), тошноту (4 %) и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (4 %). У 3 пациентов

зарегистрирована тромбоз эмболия легочной артерии III степени, у 1 больного развились ментальные нарушения IV степени тяжести. Редукция дозы потребовалась у 20 (80 %) больных. Кабозантиниб продемонстрировал высокую эффективность. Медиана БПВ достигла 12,9 мес, ОВ — 15 мес, ЧОО — 28 %.

Клиническое исследование II фазы: сравнение кабозантиниба и сунитиниба в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР. Открытое рандомизированное КИ II фазы CABOSUN ($n = 157$) было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба ($n = 79$; 60 мг/сут) и стандартного режима (сунитиниб ($n = 78$), 50 мг/сут, 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC [35]. Критериями включения являлось наличие сПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC с соматическим статусом, соответствовавшим Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2. Исходя из механизма действия кабозантиниба, предполагалось, что данный препарат может оказаться высокоэффективным при ПКР с метастазами в кости, которые являются общепризнанным фактором плохого прогноза. Поэтому рандомизация пациентов в лечебные группы производилась со стратификацией по наличию костных метастазов и группе риска IMDC. Первичной конечной точкой исследования была БПВ, вторичными — ЧОО, ОВ и безопасность.

Кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ по сравнению с сунитинибом (8,6 vs 5,3 мес соответственно), снижая риск прогрессирования на 52 % (отношение рисков (HR) 0,48; 95 % доверительный интервал (CI) 0,31–0,74) [36, 37]. Преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, количества, размеров и локализации опухолевых очагов, а также группы прогноза IMDC [38]. В группе промежуточного прогноза ($n = 127$) медиана БПВ у пациентов, рандомизированных на терапию кабозантинибом, достигла 11,4 мес, что было значимо больше 6,1 мес у больных, получавших сунитиниб (HR 0,52; 95 % CI 0,32–0,82). В малочисленной группе плохого прогноза ($n = 30$) данные показатели составили 6,8 и 2,7 мес соответственно (HR 0,31; 95 % CI 0,11–0,92). У больных с костными метастазами медиана БПВ составила 5,5 мес в группе кабозантиниба и 3,3 мес в группе сунитиниба (HR 0,51; 95 % CI 0,26–0,99).

Частота объективных ответов достигла 20 % в группе кабозантиниба и 9 % — в группе сунитиниба. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. Стабилизация заболевания была зарегистрирована у 54 и 38 % пациентов соответственно. Любое уменьшение размеров опухолевых очагов чаще

Таблица 2. Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой группы в клиническом исследовании CABOSUN [36]
Table 2. Adverse events registered in ≥ 30 % of patients of any group in the CABOSUN trial [36]

Нежелательное явление Adverse event	Кабозантиниб ($n = 78$) Cabozantinib ($n = 78$)		Сунитиниб ($n = 72$) Sunitinib ($n = 72$)	
	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %
Все All	96	68	99	65
Слабость Fatigue	64	6	68	17
Гипертензия Hypertension	67	28	44	21
Диарея Diarrhea	73	10	54	11
Повышение уровня АСТ Elevated AST	60	3	31	3
Повышение уровня АЛТ Elevated ALT	55	5	28	0
Анорексия Anorexia	47	5	32	1
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	42	8	33	4
Дисгезия Dysgeusia	41	0	29	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	38	1	61	11
Стоматит Stomatitis	37	5	29	6
Анемия Anemia	33	1	46	3
Тошнота Nausea	32	3	39	4
Снижение массы тела Decreased body mass	32	4	17	0
Нейтропения Neutropenia	15	0	35	4
Лейкопения Leukopenia	12	0	35	3

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспарагинаминотрансфераза.
Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – asparaginaminotransferase.

регистрировалось у больных, получавших кабозантиниб (80 %), чем у пациентов, рандомизированных в группу сунитиниба (50 %) [37].

При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась несколько выше в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (26,6 vs 21,2 мес соответственно; HR 0,79; 95 % CI 0,53–1,2).

Частота НЯ III–IV степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65 % соответственно). В табл. 2 приведены НЯ, зарегистрированные у ≥ 30 % больных, рандомизированных в любую лечебную группу КИ CABOSUN. Редукция дозы кабозантиниба (58 %) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба (49 %), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была показана

равной доле пациентов в обеих группах (21 и 22 % соответственно).

Клиническое исследование III фазы METEOR: сравнение кабозантиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии ПКР. Рандомизированное КИ III фазы METEOR ($n = 658$) было направлено на сравнительное изучение эффективности и безопасности кабозантиниба (60 мг/сут) и существовавшего на момент инициации исследования стандарта, эверолимуса (10 мг/сут), у больных распространенным сПКР, прогрессирующим на фоне или после 1-й или 2-й линий VEGF-таргетной терапии [39]. Больных рандомизировали в лечебные группы в соотношении 1:1 и стратифицировали по числу линий предшествующей терапии и группе риска MSKCC. Допускалось включение больных, получивших >2 линий предшествующего лечения, в том числе ингибиторы PD-(L)1, а также пациентов с метастазами в нервную систему. Критерием исключения являлась ранее применявшаяся терапия ингибиторами mTOR. Первичной целью КИ была БПВ, ко вторичным целям относились ОВ, ЧОО и безопасность.

Большинство (71 %) пациентов из популяции КИ METEOR получили только 1-ю линию предшеству-

ющей анти-VEGF таргетной терапии (сунитиниб — 63 %, пазопаниб — 43 %), в 29 % случаев включению в протокол предшествовало 2 и более линии лечения. В группу благоприятного прогноза MSKCC было классифицировано 46 %, промежуточного — 42 %, плохого — 13 % больных.

В исследовании METEOR были достигнуты первичная и 2 вторичных конечных цели. Кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ по сравнению с эверолимусом (7,4 vs 3,9 мес соответственно; $p < 0,001$), снижая риск прогрессирования на 49 % (HR 0,51; 95 % CI 0,41–0,62) (табл. 3). Медиана ОВ достигла 21,4 мес в группе исследования, что было достоверно больше, чем 16,5 мес в группе контроля (HR 0,66; 95 % CI 0,53–0,83). Преимущество кабозантиниба в отношении ОВ и БПВ по сравнению с эверолимусом сохранялось во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, группы риска MSKCC, количества предшествующих линий терапии, длительности предшествующей VEGFR-таргетной терапии, вида применявшегося TKI 1-й линии, использования PD-(L)1 и экспрессии MET (см. табл. 3). Представляет особый интерес то, что на вероятность увеличения ОВ и БПВ при использовании кабозантиниба не влияли

Таблица 3. Отношение рисков беспрогрессивной и общей выживаемости и для лечебных групп клинического исследования METEOR

Table 3. Hazard ratio for progression-free and overall survival for treatment groups in the METEOR clinical study

Характеристика Characteristic	Все пациенты, n (%) All patients, n (%)	Пациенты групп кабозантиниба/ эверолимуса, n Patients of cabozan- tinib/everolimus groups, n	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОВ HR (95 % CI) for OS
Все All	658 (100)	330/328	0,51 (0,41–0,62)	0,66 (0,53–0,83)
Возраст, лет: Age, years:				
<65	394 (60)	196/198	0,53 (0,41–0,68)	0,72 (0,54–0,95)
≥65	264 (40)	134/130	0,50 (0,36–0,69)	0,62 (0,44–0,88)
Группа риска MSKCC: MSKCC risk group:				
благоприятный favorable	300 (46)	150/150	0,51 (0,38–0,69)	0,66 (0,46–0,96)
промежуточный intermediate	274 (42)	139/135	0,47 (0,35–0,65)	0,67 (0,48–0,94)
плохой poor	84 (13)	41/43	0,70 (0,42–1,16)	0,65 (0,39–1,07)
Нефрэктомия в анамнезе: History of nephrectomy:				
нет no	96 (15)	47/49	0,51 (0,30–0,86)	0,75 (0,44–1,27)
да yes	562 (85)	283/279	0,51 (0,41–0,64)	0,66 (0,52–0,84)
Соматический статус ECOG: ECOG performance status:				
0	442 (67)	226/216	0,46 (0,36–0,59)	0,65 (0,49–0,87)
1	216 (33)	104/112	0,64 (0,46–0,90)	0,72 (0,51–1,02)

Характеристика Characteristic	Все пациенты, n (%) All patients, n (%)	Пациенты групп кабозантини-ба/эверолимуса, n Patients of cabozantinib/everolimus groups, n	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОВ HR (95 % CI) for OS
От диагноза до рандомизации: From diagnosis to randomization:				
<1 года <1 year	135 (21)	59/76	0,55 (0,36–0,84)	0,89 (0,58–1,37)
≥1 года ≥1 year	522 (79)	271/251	0,51 (0,41–0,65)	0,66 (0,51–0,85)
Статус МЕТ в опухолях: Tumor MET status:				
высокий high	101 (15)	51/50	0,41 (0,24–0,68)	0,55 (0,31–0,99)
низкий low	312 (47)	150/162	0,58 (0,43–0,79)	0,72 (0,52–1,00)
неизвестно unknown	245 (37)	129/116	0,50 (0,36–0,68)	0,67 (0,47–0,95)
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases:				
1	115 (17)	59/56	0,84 (0,52–1,17)	0,72 (0,39–1,34)
2	178 (27)	101/77	0,60 (0,40–0,89)	0,73 (0,47–1,16)
≥3	358 (54)	168/190	0,38 (0,29–0,50)	0,65 (0,49–0,86)
Метастазы в кости: Bone metastases:				
нет no	516 (78)	253/263	0,57 (0,45–0,71)	0,71 (0,55–0,91)
да yes	140 (21)	77/65	0,33 (0,21–0,51)	0,54 (0,34–0,84)
Висцеральные метастазы: Visceral metastases:				
нет no	172 (26)	89/83	0,64 (0,42–0,97)	0,70 (0,44–1,12)
да yes	486 (74)	241/245	0,48 (0,38–0,60)	0,66 (0,52–0,86)
Висцеральные и костные метастазы: Visceral and bone metastases:				
нет no	546 (83)	270/276	0,56 (0,45–0,70)	0,73 (0,57–0,93)
да yes	112 (17)	60/52	0,26 (0,16–0,43)	0,45 (0,28–0,72)
Количество ТКІ ранее: Previous TKI number:				
1	464 (71)	235/229	0,52 (0,41–0,66)	0,65 (0,50–0,85)
≥2	194 (29)	95/99	0,51 (0,35–0,74)	0,73 (0,48–1,10)
Длительность терапии ТКІ ранее, мес: Previous TKI therapy duration, months:				
≤6	190 (29)	88/102	0,62 (0,44–0,89)	0,69 (0,47–1,01)
>6	466 (71)	242/224	0,48 (0,38–0,62)	0,69 (0,52–0,90)
Прогрессирование после старта ТКІ, мес: Progression after TKI start, months:				
<3	112 (17)	44/68	0,67 (0,42–1,07)	0,76 (0,47–1,24)
≥3	542 (82)	283/259	0,50 (0,40–0,62)	0,68 (0,53–0,88)

Характеристика Characteristic	Все пациенты, <i>n</i> (%) All patients, <i>n</i> (%)	Пациенты групп кабозантини- ба/эверолимуса, <i>n</i> Patients of cabozan- tinib/everolimus groups, <i>n</i>	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОБ HR (95 % CI) for OS
PD-(L)1-ингибиторы ранее: Previous PD-(L)1 inhibitors:				
нет no	626 (95)	312/314	0,54 (0,44–0,66)	0,68 (0,54–0,85)
да yes	32 (5)	18/14	0,22 (0,07–0,65)	0,56 (0,21–1,52)
Только TKI ранее: Previously only TKI:				
сунитиниб sunitinib	267 (41)	135/132	0,43 (0,32–0,59)	0,66 (0,47–0,93)
пазопаниб pazopanib	171 (26)	88/83	0,67 (0,45–0,99)	0,66 (0,42–1,04)

Примечание. БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОБ — общая выживаемость; HR — отношение рисков; CI — доверительный интервал; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; TKI — ингибитор тирозинкиназ; PD-(L)1 — белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов/его лиганд 1-го типа.

Note. PFS — progression-free survival; OS — overall survival; HR — hazard ratio; CI — confidence interval; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; TKI — tyrosine kinase inhibitor; PD-(L)1 — lymphocyte programmed death protein/its type 1 ligand.

опухолевая нагрузка, локализация метастазов, в том числе в костях. Наличие метастазов в кости или висцеральных метастазов, а также поражение ≥ 3 органов оказались ассоциированы с наиболее выраженным преимуществом кабозантиниба по сравнению с эверолимусом. Длительный ответ на TKI в 1-й линии лечения и продолжительный период времени от индукции противоопухолевой терапии до рандомизации также были факторами, снижающими относительный риск прогрессирования ПКР и смерти на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с эверолимусом.

Частота объективных ответов в группах кабозантиниба и эверолимуса составила 17 и 3 % соответственно ($p < 0,0001$) [40].

Частота НЯ в группах кабозантиниба и эверолимуса не различалась (100 и 99 % соответственно). В табл. 4 приведены НЯ, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой лечебной группы. Профиль токсичности кабозантиниба соответствовал результатам исследований I–II фаз. Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом были гипертензия (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); во время лечения эверолимусом — анемия (17 %), слабость (7 %) и гипергликемия (5 %). НЯ $\geq$ III степени тяжести, которые были зарегистрированы только в группе эверолимуса, включали анемию (17 %), гипергликемию (5 %) и пневмонию (4 %). Редукция дозы кабозантиниба была показана в 60 %, эверолимуса — в 25 % случаев. Прекращение

лечения из-за НЯ потребовалось 9,1 % пациентов, рандомизированных в группу кабозантиниба, и 10 % больных, получавших эверолимус, что отражает сходную переносимость препаратов.

Ретроспективное многоцентровое исследование: кабозантиниб при несветлоклеточном ПКР. Несветлоклеточные аденокарциномы почечной паренхимы — разнородная группа опухолей, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими нарушениями, существенно отличающимися от мутации VHL и последующей активации проангиогенного сигнала, свойственной светлоклеточным ракам. Низкая частота несветлоклеточного ПКР (нПКР) является основной причиной малого количества исследований, посвященных лечению больных диссеминированными формами заболевания, и отсутствия эффективной лекарственной терапии, разработанной для этой категории пациентов. Как правило, нПКР является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости, что во многом обусловлено применением подходов к терапии, предназначенной для подавления патологической внутриклеточной передачи сигнала, обусловленной мутацией гена VHL.

В многоцентровое международное ретроспективное когортное исследование были включены данные 112 больных диссеминированным нПКР из 22 клинических центров. Гистологическое строение опухоли соответствовало папиллярному ПКР в 66 (59 %), ПКР

Таблица 4. Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой лечебной группы в клиническом исследовании METEOR [40]
Table 4. Adverse events registered in ≥ 30 % of patients of any treatment group in the METEOR trial [40]

Нежелательное явление Adverse event	Кабозантиниб ($n = 331$) Cabozantinib ($n = 331$)		Эверолимус ($n = 322$) Everolimus ($n = 322$)	
	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %
Все All	305 (92)	235 (71)	296 (89)	193 (58)
Диарея Diarrhea	249 (75)	43 (13)	92 (29)	7 (2)
Слабость Fatigue	195 (59)	36 (11)	154 (48)	24 (7)
Тошнота Nausea	173 (52)	15 (5)	93 (29)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	156 (47)	10 (3)	114 (35)	3 (1)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	142 (43)	27 (8)	19 (6)	3 (1)
Рвота Vomiting	113 (34)	7 (2)	47 (15)	3 (1)
Снижение массы тела Decreased body mass	114 (34)	9 (3)	42 (13)	0 (0)
Гипертензия Hypertension	122 (37)	49 (15)	26 (8)	12 (4)
Кашель Cough	68 (21)	1 (<1)	110 (34)	3 (1)
Сыпь Rash	54 (16)	2 (1)	94 (29)	2 (1)
Анемия Anemia	61 (18)	19 (6)	126 (39)	53 (16)

с транслокацией Xp11.2 – в 17 (15 %), неклассифицируемому ПКР – в 15 (13 %), хромофобному ПКР – в 10 (9 %), раку собирательных протоков – в 4 (4 %) случаях. Светлоклеточный компонент в опухоли являлся критерием исключения из исследования. Всем пациентам проводилась терапия кабозантинибом в 1-й или последующих линиях лечения. ЧОО у всех пациентов составила 27 %. При медиане наблюдения 11 мес (6–18 мес) медиана времени до прекращения лечения равнялась 6,7 мес, медиана БПВ – 7,0 мес, медиана ОВ – 12,0 мес. Частыми НЯ ожидаемо являлись слабость (52 %) и диарея (34 %), частыми НЯ III–IV степени тяжести – кожная токсичность, проявлявшаяся ЛПС и сыпью (4 %), и гипертензия (4 %). Смертей, обусловленных лечением, зарегистрировано не было. Среди 54 больных, образцы опухоли которых были подвергнуты полногеномному секвенированию последнего поколения, наиболее частыми соматическими мутациями являлись CDKN2A (22 %) и MET

(20 %), при этом ЧОО не коррелировала с мутационным статусом нПКР [41].

При отсутствии данных проспективных рандомизированных КИ ретроспективный анализ предоставляет доказательства эффективности и безопасности кабозантиниба у больных диссеминированным нПКР, которые требуют подтверждения в крупных протоколах.

Кабозантиниб в международных рекомендациях

На основании результатов исследования II фазы SABOSUN кабозантиниб разрешен к применению при сПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза, не получавших терапию. В международных рекомендациях режимами предпочтения у данной категории больных являются комбинации ниволумаба с ипилимумабом и акситиниба с пембролизумабом (комбинация не зарегистрирована в России) [21, 22, 42, 43].

Таблица 5. Основные результаты регистрационных клинических исследований режимов предпочтения для 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака

Table 5. Main results of registration clinical trials of preferred regimens for 2nd line therapy for advanced renal cell carcinoma

Конечная точка Endpoint	AXIS [47] Акситиниб vs сорафениб AXIS [47] Axitinib vs sorafenib	CheckMate 025 [48] Ниволумаб vs эверолимус CheckMate 025 [48] Nivolumab vs everolimus	205 [49] Ленватиниб + эверолимус vs ленватиниб vs эверолимус 205 [49] lenvatinib + everolimus vs lenvatinib vs everolimus	METEOR [40] Кабозантиниб vs эверолимус METEOR [40] Cabozantinib vs everolimus
Частота объективных ответов, % Objective response rate, %	11,3 vs 7,7	25 vs 5	43 vs 27 vs 6	21 vs 5
Медиана беспрогрессивной выживаемости, мес Median progression-free survival, months	4,8 vs 3,4	4,6 vs 4,4	14,6 vs 7,4 vs 5,5	7,4 vs 3,8
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	16,5 vs 15,2	25,0 vs 19,6	25,5 vs 19,1 vs 15,4	21,4 vs 16,5
Нежелательные явления III–IV степеней тяжести в группе исследования, % Grade III–IV adverse events in the treatment group, %	Нет данных No data	19	72,5	68
Редукция дозы из-за нежелательных явлений в группе исследования, % Dose reduction due to adverse events in the treatment group, %	34	Не допускалась Not allowed	88,2	62
Отмена терапии в группе исследования, % Therapy cessation in the treatment group, %	4	8	23,5	12

В рандомизированном КИ III фазы CheckMate 214 ($n = 1096$) ниволумаб с ипилимумабом продемонстрировал преимущество в отношении ЧОО (42 и 27 %; $p < 0,0001$), БПВ (11,6 и 8,4 мес; $p = 0,0331$) и ОВ (не достигнута и 26,0 мес; HR 0,63; 99,8 % CI 0,44–0,89; $p < 0,0001$) у больных групп промежуточного и плохого прогноза по сравнению с сунитинибом [44, 45]. НЯ III–IV степеней тяжести, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией, были зарегистрированы у 46 % и являлись поводом для отмены лечения у 22 % пациентов.

Клинических исследований, сравнивавших разные режимы, рекомендованные для 1-й линии терапии, не проводилось. Метаанализ, основанный на данных 4819 больных из 10 исследований, сравнивал кабозантиниб с другими режимами 1-й линии и выявил преимущество БПВ при назначении кабозантиниба по сравнению с атезолизумабом, атезолизумабом с бевацизумабом, ниволумабом с ипилимумабом, пазопанибом, сорафенибом и сунитинибом (HR 1,8–2,3). Анализ ОВ, основанный на данных 3379 больных из 5 КИ, продемонстрировал преимущество кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (HR 0,80; 95 %

CI 0,53–1,2); значимых различий ОВ на фоне терапии кабозантинибом или ниволумабом с ипилимумабом выявлено не было (HR 1,2; 95 % CI 0,73–1,9) [46].

Клиническое исследование III фазы METEOR ввело кабозантиниб в стандарты 2-й линии терапии распространенного рака почки в качестве режима предпочтения (1 категория). Другими режимами предпочтения с доказанной эффективностью, разрешенными к применению по тем же показаниям, являются монотерапия ниволумабом, комбинированная терапия ленватинибом и эверолимусом, а также монотерапия акситинибом (табл. 5).

Акситиниб изучался во 2-й линии терапии в рамках рандомизированного КИ AXIS ($n = 723$) у больных распространенным сПКР, ранее получавших цитокины ($n = 334$) или таргетную анти-VEGF или анти-mTOR терапию ($n = 389$). Группа контроля получала сорафениб, не имеющий доказанной эффективности при опухолях, резистентных к таргетной терапии. Акситиниб продемонстрировал преимущество ЧОО по сравнению с сорафенибом во всей популяции больных, включенных в исследование (19 и 9 % соответственно; $p = 0,0007$), а также достоверное, но крайне

незначительное преимущество БПВ у больных, ранее получавших любую таргетную терапию (4,8 и 3,4 мес соответственно; $p = 0,0107$). В когорте пациентов, которым ранее назначался сунитиниб, медиана ОВ между лечебными группами достоверно не различалась (15,2 и 16,5 мес соответственно; $p = 0,4905$). Самыми частыми НЯ III–IV степеней тяжести на фоне терапии акситинибом у всех пациентов являлись гипертензия (16 %), слабость (11 %) и ЛПС (5 %). Подгрупповой анализ профиля безопасности в КИ AXIS не проводился. Редукция дозы и отмена терапии акситинибом потребовалась у 34 и 4 % пациентов, ранее получавших таргетную терапию [40]. ТКИ 1-го поколения акситиниб уступает кабозантинibu по спектру ингибируемых тирозинкиназ. При непрямом сопоставлении эффективность акситиниба существенно уступает другим режимам предпочтения.

Ниволумаб сравнивался со стандартной на момент инициации исследования терапией эверолимусом у больных диссеминированным сПКР в крупном рандомизированном КИ III фазы CheckMate 025 ($n = 821$), продемонстрировавшем убедительное преимущество иммунотерапии в отношении ЧОО (21,5 % vs 3,9 %; $p < 0,0001$), медианы ОВ (25,9 мес vs 19,7 мес; $p = 0,0005$) без увеличения БПВ (4,6 мес vs 4,4 мес; $p = 0,11$) по сравнению с группой контроля. Наибольший выигрыш от ниволумаба в отношении ОВ получали пациенты групп промежуточного и плохого прогноза IMDC. Эффективность ниволумаба не зависела от статуса PD-L1. Иммунотерапия продемонстрировала благоприятный профиль безопасности (частота НЯ $\geq$ III степени тяжести – 19 %, отмена терапии из-за токсичности – 8 %).

Комбинация ленватиниба с эверолимусом сравнивалась с монотерапией данными препаратами в небольшом открытом рандомизированном исследовании II фазы ($n = 153$) и продемонстрировала чрезвычайно высокую ЧОО, достигшую 43 %, и убедительное преимущество как БПВ (медиана в группе ленватиниба – 7,4 мес, в группе эверолимуса – 5,5 мес), так и ОВ (25,5 мес vs 19,1 мес vs 15,4 мес соответственно). Наибольшее преимущество БПВ в группе комбинации по сравнению с эверолимусом было достигнуто в группах хорошего (HR 0,25; 95 % CI 0,08–0,76; $p = 0,009$) и промежуточного (HR 0,35; 95 % CI 0,15–0,80; $p = 0,024$) прогноза MSKCC. Профиль безопасности комбинированной таргетной терапии был приемлемым, однако частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 68 %, редукции дозы одного или обоих препаратов – 88,2 %, отмены терапии – 23,5 % [48].

Ниволумаб и комбинация ленватиниба с эверолимусом так же, как и кабозантиниб, сравнивались с эверолимусом. Комбинированная терапия и кабозантиниб обеспечивали преимущество БПВ, и все 3 режима

достоверно увеличивали ОВ по сравнению с предшествующим стандартом. Следует отметить, что популяции исследований METEOR, CheckMate 025 и КИ 205 существенно различались в отношении распределения больных по группам прогноза, вида и количества ранее применявшихся линий терапии, частоты метастазов прогностически неблагоприятных локализаций (печень, кости) и последующей терапии. Все перечисленное могло внести существенный вклад в различия показателей БПВ и ОВ, достигнутых в регистрационных исследованиях. Метаанализ, сравнивавший ОВ пациентов, получавших ниволумаб или кабозантиниб, продемонстрировал достоверное преимущество кабозантиниба в течение первых 5 мес и инверсию отношения рисков в пользу ниволумаба при дальнейшем наблюдении [50]. Другой метаанализ не выявил достоверных различий ОВ (HR 0,9; 95 % CI 0,69–1,19), несмотря на значимое увеличение БПВ при использовании кабозантиниба по сравнению с ниволумабом (HR 0,58; 95 % CI 0,45–0,74) [51]. В небольшом ретроспективном исследовании у больных, получавших кабозантиниб ($n = 40$) или ниволумаб ($n = 140$) после ТКИ, не выявлено различий ЧОО (20 и 21 %), времени до прогрессирования (6,9 и 7,4 мес) и ОВ (22,1 и 23,7 мес) [52].

Выбор между кабозантинибом, ниволумабом и ленватинибом с эверолимусом в качестве 2-й линии терапии представляет собой сложную проблему в связи с отсутствием прямых сравнительных исследований и лабораторных предикторов эффективности данных лечебных режимов. Откинув регуляторные и финансовые ограничения, следует обратить внимание на потенциальные преимущества новых видов терапии у отдельных групп пациентов, а также ожидаемый индивидуальный профиль безопасности лечения.

Кабозантиниб и комбинированная таргетная терапия предоставляют наибольшие преимущества у пациентов групп хорошего и промежуточного прогноза, в то время как ниволумаб оказался наиболее эффективен в группах плохого и промежуточного прогноза. Ожидаемая ЧОО наиболее высока при назначении ленватиниба с эверолимусом. Кабозантиниб и ниволумаб реже позволяют достичь объективного ответа, однако эффективность кабозантиниба выше у пациентов с длительным ответом на предшествующую анти-VEGF-терапию. Несомненным преимуществом ниволумаба является длительное сохранение эффекта у небольшой доли пациентов, характерное для ингибиторов контрольных точек. При этом медиана времени до ответа несколько больше при использовании иммунотерапии (медиана 3,5 мес) [21, 22] по сравнению с таргетными препаратами (медиана около 2 мес) [53, 54]. В связи с этим можно предположить, что пациентам групп хорошего и промежуточного прогноза с метастазами в функционально значимых зонах,

угрожающими жизни и ее качеству, следует предлагать таргетную комбинированную терапию для быстрого достижения эффекта. Больные с длительным ответом на антиангиогенное лечение в 1-й линии, реклассифицированные в группы хорошего и промежуточного прогноза, могут рассматриваться как оптимальные кандидаты для назначения кабозантиниб.

Профиль безопасности ниволумаба более благоприятный по сравнению с альтернативными режимами, однако наличие аутоиммунных заболеваний является противопоказанием к иммунотерапии [14, 55, 56]. Высокая частота тяжелых НЯ, ассоциированная с комбинированной таргетной терапией, требует большого внимания в отношении возможного совпадения особенностей коморбидного фона, токсичности предшествующей терапии и ожидаемых осложнений планируемого лечения. Кабозантиниб потенциально может приводить к кумуляции явлений токсичности, ранее развившихся на фоне антиангиогенной терапии первой линии.

Следует отметить, что в КИ METEOR и CheckMate 025 включались пациенты, получавшие ранее 2 линии терапии, поэтому в клинической практике альтернативный агент (ниволумаб или кабозантиниб) может использоваться в 3-й линии лечения.

Заключение

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор 2-го поколения, блокирующий рецепторы ростовых

факторов MET, AXL и VEGFR-2, участвующих в туморогенезе и отвечающих за резистентность к традиционной антиангиогенной терапии при ПКР. В КИ II фазы кабозантиниб по сравнению с сунитинибом достоверно увеличивал ЧОО и БПВ у больных с ПКР групп плохого и промежуточного прогноза, ранее не получавших лечения, и вошел в международные рекомендации в качестве альтернативного режима у данной категории пациентов наряду с комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и акситиниба с пембролизумабом. В КИ III фазы кабозантиниб обеспечивал достоверное преимущество ЧОО, БПВ и ОВ по сравнению с эверолимусом при распространенном сПКР после одной и более линий предшествующей терапии, что позволило ему стать режимом предпочтения для 2-й линии наравне с ниволумабом, акситинибом, а также леватинибом в комбинации с эверолимусом. Ретроспективные данные продемонстрировали эффективность кабозантиниба у больных нПКР. Профиль безопасности кабозантиниба приемлемый, структура НЯ аналогична другим ТК1. При отсутствии прямых сравнительных исследований выбор лечебного режима должен быть направлен на соблюдение баланса между ожидаемой эффективностью с учетом индивидуальных характеристик опухолевого процесса и безопасностью, определяющейся прогнозируемым профилем токсичности и коморбидным фоном пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network (2018). In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
2. National Cancer Institute (2017). Surveillance, epidemiology, and end results program. In: National Comprehensive Cancer Network (ed.), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer v1. 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Surveillance Systems Branch.
3. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G.
4. Yagoda A., Petrylak D., Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin N Am 1993;20(2):303–21.
5. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
6. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838.
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
8. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008;26(33):5422–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiac J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
10. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2016;4(спецвыпуск 2):333–7. [Nosov D.A., Vorobev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer. Zlo-kachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2016;4 (special issues 2):333–7. (In Russ.)].
11. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;(Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
12. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
13. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289–96. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
14. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in

- advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
15. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
 16. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):abstr.5024.
 17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. Pazo-panib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
 18. 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.
 19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
 20. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol* 2012;30(5_suppl):354.
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3.2019.
 22. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 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.
 23. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018:34–40.
 24. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
 25. Katayama R., Kobayashi Y., Friboulet L. et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1385.
 26. Peltola K.J., Penttilä P., Rautiola J. et al. Correlation of c-Met expression and outcome in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):487–94. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.021.
 27. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43–9. DOI: 10.1038/nature12222.
 28. 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/onc.2015.343.
 29. Nguyen L., Benrimoh N., Xie Y. et al. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. *Anticancer Drugs* 2016;27(7):669–78. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000366.
 30. Nguyen L., Holland J., Mamelok R. et al. Evaluation of the effect of food and gastric pH on the single-dose pharmacokinetics of cabozantinib in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(11):1293–302. DOI: 10.1002/jcph.526.
 31. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145.
 32. Nguyen L., Holland J., Ramies D. et al. Effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of cabozantinib. *J Clin Pharmacol* 2016;56(9):1130–40. DOI: 10.1002/jcph.714.
 33. Lacy S., Hsu B., Miles D. et al. Metabolism and disposition of cabozantinib in healthy male volunteers and pharmacologic characterization of its major metabolites. *Drug Metab Dispos* 2015;43(8):1190–107. DOI: 10.1124/dmd.115.063610.
 34. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25(8):1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl184.
 35. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
 36. Choueiri T.K., Halabi S., 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23.
 40. 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.
 41. Martínez Chanzá N., Xie W., Asim Bilen M. et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet* 2019;20(4):581–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30907-0.
 42. Powles T., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEY-NOTE-426 study. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl.7S):abstr.543.
 43. Rini B., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. [Epub ahead of print].
 44. Tannir M.N., Aren O., Hammers J.H. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl.7S):abstr.547.
 45. Motzer R.J., Tannir M.N., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
 46. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analyses. *Eur Urol* 2018;74(3):309–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.036.
 47. Rini B.I., Escudier B., Tomscak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
 48. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 Randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010.
 49. Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации ленватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном

- к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология 2018;14(1):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86. [Volkova M.I., Evsyukova O.I., Olshanskaya A.S., Matveev V.B. Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):76–86. (In Russ.)].
50. Wiecek W., Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2016;11(6):e0155389. DOI: 10.1371/journal.pone.0155389.
 51. Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.
 52. Stukalin I., Wells J.C., Graham J. et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol* 2019;26(2):e175–9. DOI: 10.3747/co.26.4595.
 53. Eichelberg C., Vervenne W., De Santis M. et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.017.
 54. Rexer H., AUO. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 – AN 33/11). *Urology* 2014;53(5):735–8. DOI: 10.1007/s00120-014-3459-7.
 55. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020–30. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
 56. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: анализ полученных данных;
А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.И. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: analysis of the obtained data;
A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.I. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 01.08.2019. Принята к публикации: 20.09.2019.

Article received: 01.08.2019. Accepted for publication: 20.09.2019.

Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки

А.Л. Потапов¹, А.Д. Каприн¹, С.А. Иванов¹, А.В. Бояркина¹, Н.Ю. Новиков¹, Р.Р. Геворкян², И.П. Костюк¹

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 295034 Симферополь, ул. Киевская, 69

Контакты: Александр Леонидович Потапов ALP8@yandex.ru

Цель исследования — оценить распределение аллелей однонуклеотидного полиморфизма 118A>G гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) у пациентов со злокачественными новообразованиями и доброкачественными заболеваниями почек.

Материалы и методы. Проанализированы данные 100 пациентов, перенесших операции на почке. Пациенты были ретроспективно разделены на группы злокачественных новообразований ($n = 29$) и доброкачественных заболеваний ($n = 71$) почек.

Результаты. Частота злокачественных новообразований почек была выше в группе гомозиготных носителей 118AA по сравнению с группой AG + GG (36,4 % против 14,7 %; $p = 0,035$).

Заключение. Однонуклеотидный полиморфизм 118A>G гена OPRM1 может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки.

Ключевые слова: опиоидный $\mu 1$ -рецептор, полиморфизм, злокачественное новообразование почки

Для цитирования: Потапов А.Л., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки. Онкоурология 2019;15(3):42–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-42-45

Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm

A.L. Potapov¹, A.D. Kaprin¹, S.A. Ivanov¹, A.V. Boiarkina¹, N.Yu. Novikov¹, R.R. Gevorkyan², I.P. Kostyuk¹

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;

²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital; 69 Kievskaya St., Simferopol 295034, Russia

Objective: to evaluate alleles distribution of single nucleotide polymorphism 118A>G of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene in patients with renal neoplasm and benign diseases.

Materials and methods. 100 consecutive patients after renal surgeries retrospectively divided into groups with neoplasm ($n = 29$) and benign diseases ($n = 71$).

Results. The incidence of renal neoplasm was much higher in homozygous 118A patients than in AG + GG group (36.4 % vs. 14.7 %; $p = 0.035$).

Conclusion. Single nucleotide polymorphism 118A>G OPRM1 gene may be of value in genesis of renal neoplasm.

Key words: $\mu 1$ -opioid receptor, polymorphism, renal neoplasm

For citation: Potapov A.L., Kaprin A.D., Ivanov S.A. et al. Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):42–5.

В последние годы в медицинской литературе все шире обсуждается роль опиоидного μ -рецептора 1-го типа (OPRM1) в развитии и течении различных онкологических заболеваний. Его экспрессия изучается при опухолях легких, желудка, предстательной железы и других локализаций [1–3]. Основная идея этих работ заключается в том, что количество данных рецепторов

на мембранах опухолевой клетки прямо коррелирует со степенью прогрессирования заболевания и отрицательно влияет на его прогноз. С учетом результатов приведенных исследований, а также наличия фармакологических антагонистов некоторые авторы предлагают рассматривать OPRM1 как возможный объект для таргетной терапии [4].

Ген, кодирующий структуру OPRM1, обладает полиморфизмом. Наиболее широко изучаемой является точечная мутация (single nucleotide polymorphism, SNP), сопровождающаяся заменой аденина (A) на гуанин (G) в позиции 118 нуклеотидной последовательности — SNP 118A>G. У носителей мутантного аллеля G снижается степень экспрессии рецептора и меняется его сродство к лигандам — экзогенным и эндогенным опиоидам [5]. Сообщается, что эта мутация может иметь прогностическое значение у пациентов с раком пищевода и молочной железы, хотя данные отдельных публикаций противоречивы [6–9].

Ранее нами было проведено исследование влияния SNP 118A>G гена *OPRM1* на качество периоперационной анальгезии у пациентов, оперируемых на почке [10]. Среди всей урологической патологии злокачественные новообразования (ЗНО) почки считаются одними из наиболее опасных. В России только в 2013 г. от данной группы заболеваний умерли 8459 пациентов [11]. Поэтому изучение новых молекулярно-генетических факторов прогноза возникновения опухолей указанной локализации является актуальной задачей.

Цель исследования — оценить распределение частот аллелей SNP 118A>G гена *OPRM1* в группах пациентов со ЗНО и доброкачественными заболеваниями почки.

Материалы и методы

У 100 пациентов, последовательно прооперированных на почке, определены варианты SNP 118A>G гена *OPRM1*. Использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (термоциклер Rotor Gene, Corbett, Австралия). Последовательность экзона 1 гена *OPRM1* амплифицировали с применением специфических фирменных зондов (Applied Biosystems, США) и праймеров: F — 5-GGTCAACTTGTCCCACTTAGATCGC-3; R — 5-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3.

Распределение частот аллелей (AA, AG, GG) было проверено на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Ретроспективно в зависимости от вида патологии, послужившей причиной оперативного вмешательства, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 71$) — доброкачественные заболевания, 2-я ($n = 29$) — ЗНО почки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и MedStat 4. Использовали χ^2 -критерии Пирсона с поправкой Йетса и Фишера. Для каждой группы носителей соответствующих аллелей рассчитан относительный риск развития рака почки с 95 % доверительными интервалами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов, находившихся под наблюдением, выявлены все возможные аллельные варианты SNP 118A>G гена *OPRM1*: AA — 66 %, AG — 24 %, GG — 10 %.

Таким образом, группа носителей мутантного аллеля G (AG + GG) составила 34 %. Данное распределение не соответствовало закону Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 9,04$; $p < 0,01$).

Группы пациентов, сформированные по признаку наличия онкологического заболевания, были сопоставимы по возрасту, но выявлены статистически значимые различия по половому составу и частоте встречаемости аллельных вариантов SNP 118A>G (табл. 1).

Факт преобладания мужчин в группе пациентов со ЗНО почки не является новым и отражает давно известную тенденцию. Например, среди всех впервые выявленных случаев данного заболевания в 2013 г. мужчины составили 11 442 человека, женщины — 9450 [11]. Наличие статистически значимых различий частоты носительства SNP 118A>G гена *OPRM1* делает обоснованной оценку риска развития рака почки в зависимости от наличия мутантного аллеля G. Установлено, что частота данного заболевания существенно выше в группе гомозиготных носителей считающегося нормальным («дикого») аллеля A (табл. 2).

G-протеин-ассоциированные рецепторы (G protein-coupled receptors, GPCRs) представляют собой самое большое семейство поверхностных клеточных рецепторов, осуществляющих передачу внутриклеточных сигналов и выполняющих большое количество физиологических функций, в том числе связанных с биологией опухолевого роста [12]. OPRM1 также относится к семейству GPCRs, его основной функцией считается обеспечение состояния анальгезии при взаимодействии с природным лигандом — β -эндорфином. Данный рецептор также является главной мишенью для действия многих наркотических анальгетиков (морфин, фентанил, кодеин

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of the examined patients

Характеристика Characteristic	1-я группа ($n = 71$) 1 st group ($n = 71$)	2-я группа ($n = 29$) 2 nd group ($n = 29$)
Возраст ($M \pm m$), лет Age ($M \pm m$), years	56,0 $\pm$ 1,7	57,8 $\pm$ 1,8
Пол, n (%): Sex, n (%):		
мужской male	25 (35,2)	22 (75,7)
женский female	46 (64,8)	7 (24,1) *
Аллельные варианты, n (%): Allelic variants, n (%):		
AA	42 (59,2)	24 (82,8) **
AG + GG	29 (40,8)	5 (17,2) **

* $p < 0,001$.

** $p = 0,043$.

Таблица 2. Относительный риск развития рака почки у носителей различных аллельных вариантов SNP 118A>G гена OPRM1

Table 2. Relative risk of renal cancer in people with different SNP 118A>G allelic variants of the OPRM1 gene

Характеристика Characteristic	AA	AG + GG	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)
Всего пациентов, <i>n</i> Total number of patients, <i>n</i>	66	34	2,47 (1,04–5,90)*
Злокачественные новообразования почки, <i>n</i> (%) Malignant renal tumors, <i>n</i> (%)	24 (36,4)	5 (14,7)	

* $p = 0,035$.

и др.), широко используемых для лечения боли у онкологических пациентов [5].

Стимуляция OPRM1 может запускать ряд внутриклеточных процессов, способствующих росту и метастазированию злокачественных клеток. Воздействие на данный вид рецепторов может приводить к угнетению апоптоза клеток опухоли, параллельной активации рецепторов эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста (EGF, VEGF), урокиназного активатора плазминогена (uPA) [13]. В опухолевых клетках различные представители семейства GPCRs могут взаимодействовать на этапе внутриклеточной передачи сигнала. Например, в клетках протокового рака поджелудочной железы имеет место образование гетеромеров OPRM1 и SSTR2 (somatostatin receptor 2), которое связано с метастатическим потенциалом опухоли и не наблюдается в нормальной панкреатической ткани [14].

SNP 118A>G гена OPRM1 сопровождается заменой аспарагина на аспарат в положении 40 аминокислотной структуры рецептора (Asn40Asp), что приводит к снижению экспрессии гена, повышению аффинитета к β -эндорфину и уменьшению чувствительности к экзогенным опиоидам [8]. Соответственно, генетически детерминированные изменения структуры OPRM1 влияют на передачу внутриклеточных сигналов. У носителей мутантного аллеля G это может проявляться снижением уровня болевого порога, повышением тревожности и потребности в наркотических анальгетиках для достижения адекватной анальгезии [5, 10]. Аналогичным образом может меняться передача сигналов, связанных с онкогенезом, в результате чего контакт рецептора с лигандом не вызывает всего спектра изменений, способствующих росту и метастазированию опухолевых клеток. С этой точки зрения SNP 118A>G гена OPRM1 может носить протективный характер.

Подобная гипотеза находит подтверждение в нашей работе и ряде других исследований. Полученные данные с большой вероятностью указывают на то, что носительство мутантного аллеля G может быть связано

со снижением риска возникновения ЗНО почки. Аналогичные результаты получены при раке молочной железы и пищевода. А. Bortsov и соавт. провели исследование с участием 2039 пациенток и показали, что у носителей аллеля 118G наблюдается снижение 10-летней летальности при инвазивных формах заболевания [7]. В Южной Корее было проведено исследование с участием 444 женщин и выявлена обратная связь наличия аллеля 118G с риском возникновения рака молочной железы [9]. S. Wang и соавт. провели исследование типа «случай—контроль» с участием 260 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и контрольной группы, состоящей из 291 человека. Было установлено, что по сравнению с гомозиготными носителями 118G относительный риск возникновения рака пищевода в группе гомозиготных носителей 118A был выше в 3,12 раза [6]. Обсуждение полученных результатов будет неполным, если не упомянуть работу А. Cieřlińska и соавт., которые также исследовали группу из 151 пациентки с раком молочной железы и 590 здоровых женщин и получили противоположные результаты. В отличие от предыдущих исследований риск возникновения рака молочной железы был выше в группе носителей мутантного аллеля G [8].

Результаты настоящего исследования имеют минимум 2 существенных ограничения. Это его ретроспективный характер, в результате чего выборки пациентов существенно отличались по размеру, а группа пациентов со ЗНО почки была неоднородна по гистологической структуре. Несмотря на то что наблюдалось абсолютное преобладание светлоклеточного рака почки (93,1 %), выявить статистически значимые различия распределения аллелей в зависимости от типа опухоли не удалось. С этим же может быть связан второй потенциальный недостаток — несоответствие распределения аллелей закону Харди–Вайнберга. Это указывает на то, что обследованная популяция не является идеальной и может находиться под влиянием каких-либо факторов, которые не были учтены.

Несмотря на это, мы считаем, что полученные данные все же имеют научно-практическое значение.

Как минимум они указывают на наличие потенциальной связи SNP 118A>G гена *OPRM1* с риском возникновения ЗНО почки, что делает целесообразным продолжение

изучения указанной мутации как нового молекулярно-генетического фактора прогноза данного заболевания, а возможно, и опухолей другой локализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singleton P.A., Mirzapourzadeh T., Hasina R. et al. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl 1):i103–8. DOI: 10.1093/bja/aeu165.
2. Yao Y.S., Yao R.Y., Zhuang L.K. et al. MOR1 expression in gastric cancer: a biomarker associated with poor outcome. *Clin Transl Sci* 2015;8(2):137–42. DOI: 10.1111/cts.12246.
3. Zylla D., Gourley B.L., Vang D. et al. Opioid requirement, opioid receptor expression and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 2013;119(23):4103–10. DOI: 10.1002/cncr.28345.
4. Singleton P., Moss J., Karp D. et al. The μ opioid receptor: a new target for cancer therapy? *Cancer* 2015;121(16):2681–8. DOI: 10.1002/cncr.29460.
5. Mura E., Govony S., Racchi M. et al. Consequences of the 118A>G polymorphism in the *OPRM1* gene: translation from bench to bedside? *J Pain Research* 2013;6:331–53. DOI: 10.2147/JPR.S42040.
6. Wang S., Li Y., Liu X. et al. Polymorphism of A118G in μ -opioid receptor gene is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Clin Oncol* 2013;18(4):666–9. DOI: 10.1007/s10147-012-0441-5.
7. Bortsov A., Millikan R., Belfer I. et al. μ -Opioid receptor gene A118G polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. *Anesthesiology* 2012;116(4):896–902. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824b96a1.
8. Cieślina A., Sienkiewicz-Szłapka E., Kostyra E. et al. μ -Opioid receptor gene (*OPRM1*) polymorphism in patients with breast cancer. *Tumor Biol.* 2015;36(6):4655–60. DOI: 10.1007/s13277-015-3113-z.
9. Oh C.S., Lee S.H., Yoo Y.B. et al. μ -opioid receptor polymorphisms and breast cancer in a Korean female adult population: a retrospective study. *J Breast Cancer* 2016;19(2):206–9. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.2.206.
10. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ 1-опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология* 2015;3:48–51. [Potapov A.L., Boiarkina A.V. M1-opioid receptor and catechol-o-methyltransferase genes polymorphism effects on perioperative psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Anesthesiology i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology* 2015;3:48–51. (In Russ.)].
11. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
12. Bar-Shavit R., Maoz M., Kancharla A. et al. G protein-coupled receptors in cancer. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1320. DOI: 10.3390/ijms17081320.
13. Gach K., Wyrebska A., Fichna J., Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2011;384(3):221–30. DOI: 10.1007/s00210-011-0672-4.
14. Jorand R., Biswas S., Wakefield D.L. et al. Molecular signatures of μ opioid receptor and somatostatin receptor 2 in pancreatic cancer. *Mol Biol Cell* 2016;27(22):3659–72. DOI: 10.1091/mbc.E16-06-0427.

Вклад авторов

А.Л. Потапов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, И.П. Костюк: идея исследования, разработка дизайна исследования, анализ источников литературы и полученных данных, подготовка рукописи;

А.В. Бояркина, Р.Р. Геворкян: набор пациентов, анализ полученных данных;

Н.Ю. Новиков: анализ источников литературы и полученных данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

A.L. Potapov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, I.P. Kostyuk: research idea and design, analysis of literature and obtained data, article writing;

A.V. Boiarkina, R.R. Gevorgyan: recruitment of patients, analysis of obtained data;

N.Yu. Novikov: analysis of literature and obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Потапов/A.L. Potapov: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

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: 25.12.2018. Принята к публикации: 02.08.2019.

Article received: 25.12.2018. Accepted for publication: 02.08.2019.

Рецензия на статью «Полиморфизм гена опиоидного μ 1-рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки»

Review of the article “Polymorphism of μ 1-opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm”

Изучение особенностей структуры генов, предрасполагающих к возникновению онкологических заболеваний, включая рак почки, несомненно, является актуальным. В рассматриваемой работе исследовано возможное влияние полиморфизма 118A>G гена опиоидного μ -рецептора 1-го типа (OPRM1) на возникновение рака почки. С учетом имеющихся в литературе данных по некоторым злокачественным опухолям исследование гена *OPRM1* при раке почки следует считать оправданным. В обсуждаемой работе частота полиморфизма 118A>G гена *OPRM1* определена в группах доброкачественных и злокачественных опухолей почки. Найдено, что частота злокачественных опухолей была выше в группе гомозиготных носителей 118AA по сравнению с группой AG + GG (36,4 % против 14,7 %; $p = 0,035$). Эти данные, несомненно, вносят вклад в обсуждение связи рассматриваемого полиморфизма с разными типами рака. Имеющиеся в этом плане сведения противоречивы, как рассмотрено в разделе обсуждения статьи. Расхождения данных могут быть связаны с этническими особенностями и различиями структуры изучаемых выборок. Кроме этого, исследования чаще всего были проведены на выборках образцов рака различных локализаций, что затрудняет обобщение имеющихся результатов. Обсуждаемая работа дополняет имеющуюся информацию данными по раку почки.

В то же время в подобных исследованиях принято оценивать частоту генотипа в экспериментальной выборке относительно нормальной (популяционной) выборки. Это дает возможность определить наличие

ассоциации маркера с признаком (в данном случае с доброкачественными или злокачественными заболеваниями). Если таковая имеется, то можно определить относительный риск их возникновения при каком-либо генотипе по полиморфизму.

Из представленных данных следует, что определенное различие частот генотипов по полиморфизму между доброкачественными и злокачественными заболеваниями почек. Этот результат не дает полноценных оснований для заключения о том, что точечная мутация 118A>G гена *OPRM1* может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки. Вместе с тем, если обосновать отсутствие связи 118A>G гена *OPRM1* с образованием доброкачественных опухолей, если не экспериментально, то хотя бы на основе имеющихся в литературе данных, то трактовка приобрела бы большую весомость. Повысить таковую можно и рассмотрением различий механизмов образования доброкачественных и злокачественных опухолей почки.

Кроме этого, значительное различие 2 сравниваемых групп по полу не исключает связи выявленных различий с этой характеристикой выборок. Не исключено, что данный фактор приводит к смещению анализируемой выборки (на что указывает отклонение от распределения Харди–Вайнберга). Анализ этого обстоятельства также повысит качество статьи.

Лучший вариант состоял бы в дополнении данных результатами по распределению генотипов в популяционной выборке и проведении указанных выше обработки и анализа.

А. В. Карпунин, д.б.н., профессор
(ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
им. акад. Н.П. Бочкова»)

Fast track при резекции почки

А.К. Носов, С.Б. Петров, П.А. Лушина, М.В. Беркут, А.В. Семенов, А.Э. Саад

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

Контакты: Полина Анатольевна Лушина relagea86@gmail.com

Цель исследования — анализ ведения 2 групп пациентов, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу рака почки.

Материалы и методы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым выполняли стандартное послеоперационное ведение после открытой резекции почки люмботомическим доступом с проведением тепловой ишемии, во 2-ю — пациенты, прооперированные в том же объеме с применением миниинвазивной хирургии и элементов fast track в условиях управляемой гипотонии. Оценивали предоперационную подготовку, разницу в послеоперационном ведении пациентов, частоту и выраженность болевого синдрома, послеоперационных осложнений, степень кровопотери.

Результаты и заключение. Анализ показал, что система периоперационной ранней реабилитации при резекции почки обеспечивает быструю реабилитацию больных, позволяя вдвое сократить этап стационарного лечения.

Ключевые слова: опухоль почек, болевой синдром, fast track

Для цитирования: Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. Онкоурология 2019;15(3):47–55.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55

Fast track for partial nephrectomy

A.K. Nosov, S.B. Petrov, P.A. Lushina, M.V. Berkut, A.V. Semenov, A.E. Saad

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

The study objective: estimation of two group patients, treated in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology with renal cell carcinoma.

Materials and methods. The 1st group include patients with standard postsurgical care management after open renal resection with lumbotomy access and warm renal ischemia. The 2nd group include the same treated patients with minimally invasive surgeries and fast track elements under induced hypotension. We analysed preparation of patient for surgery, differences in after treatment care management, frequencies and pain severity, after treatment complications, blood loss severity.

Results and conclusion. Research suggests that the system of enhanced recovery after renal resection ensure early patients rehabilitation with two-time less hospitalization period.

Key words: kidney cancer, pain syndrome, fast track

For citation: Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):47–55.

Введение

Периоперационное ведение больного включает несколько базовых принципов: подготовку кишечника к операции, длительный постельный режим, голод в послеоперационном периоде, обязательное дренирование зоны оперативного вмешательства и профилактическую антибактериальную терапию. Указанные принципы были сформированы императивным опытом хирургов, передавались от учителя к ученику и не имеют под собой сильной доказательной базы. Однако активное внедрение доказательной медицины в 80-х годах прошлого века и развитие малоинвазив-

ной хирургии подвергли переоценке эти принципы. Результаты крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние 3 десятилетия, продемонстрировали, что большинство из принятых догм неэффективны, а ряд из них нарушает реабилитацию прооперированных пациентов и способствует развитию осложнений [1].

На основании полученных данных были сформулированы 18 основных принципов хирургии fast track (быстрый путь), или ERAS (ранняя реабилитация после операции), которые меняют взгляд хирурга на антибактериальную и тромбопрофилактику,

индивидуальный выбор анестезии и хирургического доступа, мультимодальный контроль боли, раннее пероральное питание и активизацию больного [2–5].

Однако результатов исследований, посвященных применению fast track при органосохраняющем лечении рака почки, до сих пор не представлено, равно как и оценки методов по снижению интраоперационной кровопотери при лапароскопической резекции почки и влиянию на раннюю реабилитацию больных [6, 7].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2 групп больных ($n = 197$), получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1-ю группу вошли 97 (49,2 %) пациентов, которым выполняли стандартное послеоперационное ведение после открытой резекции почки люмботомическим доступом с проведением тепловой ишемии, во 2-ю — 100 (50,8 %) пациентов, прооперированных в том же объеме с применением миниинвазивной хирургии и элементов fast track в условиях управляемой гипотонии.

При стандартном ведении пациентов не информировали о реабилитационных мероприятиях в периоперационном периоде. Им выполняли очистительную клизму 2 раза (вечером и утром перед операцией), за 12 ч прекращался прием твердой пищи и за 6 ч потребление жидкости. Бритье операционного поля с обработкой кожи местными антисептиками проводили вечером на кануне операции. За 30 мин до операции осуществляли премедикацию раствором: 2 мл тримеперидина 2 %, 1 мл дифенгидрамина 1 % и 0,5 мл атропина 1 %.

Резекцию почки выполняли в условиях тотальной тепловой ишемии открытым люмботомическим доступом под комбинированной анестезией и экстубацией в палате интенсивной терапии. Больные оставались в отделении интенсивной терапии в условиях постельного режима в течение 16–18 ч после операции. В это время они не получали твердой пищи, пероральный прием жидкости составлял 200–300 мл. Объем инфузионной терапии кристаллоидными растворами в первые 2 сут составлял в среднем 1000 мл. Обезболивание выполняли опиоидным анальгетиком трамадол 0,5 % (2 мл) по требованию до 3–4 раз в сутки с последующим переходом на инъекционные нестероидные противовоспалительные препараты. Активизация в пределах палаты на 2-е сутки после хирургического вмешательства осуществлялась с применением послеоперационного бандажа. Рану закрывали одиночными хирургическими швами и асептической наклейкой.

Во 2-й группе применяли все основные компоненты fast track. Перед операцией с больным проводили беседу, в ходе которой ему объясняли принципы и организационные шаги ранней реабилитации в условиях

стационара. Подготовку кишечника не выполняли, прием твердой пищи ограничивался за 6 ч до хирургического вмешательства, за 2 ч до операции больной выпивал 200 мл 10 % раствора глюкозы. Бритье операционного поля с обработкой кожи антисептиками осуществляли в предоперационной, проводили только периоперационную антибактериальную профилактику. Премедикацию в отделении не выполняли, а для анестезии использовали опиоидные анальгетики. Всем 100 больным выполняли лапароскопическую резекцию почки без ишемии паренхимы почки (только управляемая гипотония) с электрогемостазом, без ушивания зоны резекции. Раннее пробуждение и экстубацию с переводом на самостоятельное дыхание выполняли на операционном столе. Окончательное пробуждение осуществляли в палате интенсивной терапии в течение 2–3 ч с последующим переводом в профильное отделение, где сразу начиналась ранняя активизация больного. Пациент садился в кровати и вставал в присутствии врача отделения, последующий режим был без ограничений. В первые часы перевода пациента в палату проводили дыхательную гимнастику с тренажером, обеспечивающим нагрузку на вдохе, в режиме 5–6 вдохов каждый час, при этом пациент должен был поднимать не менее 2 шариков тренажера. Благодаря адекватному обезболиванию послеоперационный бандаж не использовали. При завершении наркоза пациент получал 1000 мг (100 мл) парацетамола внутривенно, эту же инфузию повторяли через час. При поступлении в профильное отделение больному перорально назначали нестероидные противовоспалительные препараты (дексскетопрофен) 2 раза в сутки и препараты на основе парацетамола до 4 раз в сутки. Подобная комбинация парацетамола и ингибиторов циклооксигеназы 2 обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем каждый препарат в отдельности [8].

Болевой синдром оценивали по визуальной аналоговой шкале (числовой рейтинговой шкале оценки боли NRS) с числовой интерпретацией от 0 до 10: 0 — боль отсутствует, 5 — умеренная боль, 10 — сильнейшая боль, какую можно только представить. При оценке более 4 терапию дополняли парацетамолом внутривенно или при нивелирующемся болевом синдроме — опиоидным анальгетиком. Также применяли шкалу оценки присутствия нейропатической боли S-LANSS [9].

Управляемая медикаментозная гипотензия достигалась увеличением объемного процента ингаляционного анестетика (севофлуран или изофлуран) до 4–6 % при газооттоке 2 л с увеличением максимальной альвеолярной концентрации до 2–3. Проводили инвазивный контроль артериального давления (АД) с помощью датчика в лучевой артерии, снижение АД достигалось 30 % от рабочего перфузионного значения (АД систолическое + 2 АД диастолическое/3),

но не ниже 60 мм рт. ст. Снижение АД компенсировалось своевременным снижением мониторинга глубины анестезии до 0,5 под контролем глубины сна; при массивной быстрой кровопотере проводили вазопрессорную поддержку, в представленной группе больных она не потребовалась.

Качественные данные были описаны с помощью частот и процентов. Сравнение групп по качеству осуществляли методом таблиц сопряжений с использованием критерия χ^2 и точных критериев Фишера в случае малого числа наблюдений. Все показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка. Сравнения в группах для нормально распределенных данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в случае распределения, отличного от нормального, — непараметрических критериев Манна–Уитни.

Результаты

Все больные были сопоставимы по демографическим показателям, средний возраст пациентов

1-й группы составил $56,65 \pm 10,38$ года, 2-й — $56,93 \pm 12,75$ года ($p = 0,094$). Индекс массы тела у больных 1-й группы составил $27,41 \pm 4,5$ кг/м², 2-й — $27,86 \pm 5,27$ кг/м² ($p = 0,078$). Во всех случаях больные имели гистологически подтвержденный локализованный рак почки стадии pT1a–bN0M0. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Была проведена оценка всех опухолей по нефрометрической шкале R.E.N.A.L. Обе группы были сопоставимы по уровням распределения больных согласно группам риска развития послеоперационных осложнений, в обеих группах преобладали опухоли низкого риска (>50 %). Во 2-й группе число больных с опухолями высокого риска было несколько больше, чем в 1-й (15,0 и 9,3 % соответственно), однако различия в группах были не достоверны ($p = 0,12$).

Все больные перед оперативным вмешательством оценены по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Число больных с легкими системными заболеваниями (ASA II) в 1-й и 2-й группах

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 97), n (%) 1 st group (n = 97), n (%)	2-я группа (n = 100), n (%) 2 nd group (n = 100), n (%)	p
Стадия: Stage: pT1aN0M0 pT1bN0M0	61 (62,9) 36 (37,1)	67 (67,0) 33 (33,0)	
Группа риска (по нефрометрической шкале R.E.N.A.L.): Risk group (per the R.E.N.A.L. nephrometry scale): низкий low промежуточный intermediate высокий high крайне высокий very high	53 (54,6) 35 (36,1) 9 (9,3) 0	51 (51,0) 34 (34,0) 15 (15,0) 0	0,12
Анестезиологический риск по классификации ASA: Anesthesiologic risk per the ASA classification: I II III	13 (13,4) 63 (64,9) 21 (21,7)	16 (16,0) 58 (58,0) 26 (26,0)	0,23
Степень кровопотери: Blood loss level: I (<200 мл) I (<200 ml) II (200–500 мл) II (200–500 ml) III (500–1000 мл) III (500–1000 ml) IV (>1000 мл) IV (>1000 ml)	74 (76,2) 15 (15,5) 6 (6,2) 2 (2,1)	52 (52,0) 34 (34,0) 9 (9,0) 5 (5,0)	

Примечание. ASA — Американское общество анестезиологов.

Note. ASA — American Society for Anesthesiologists.

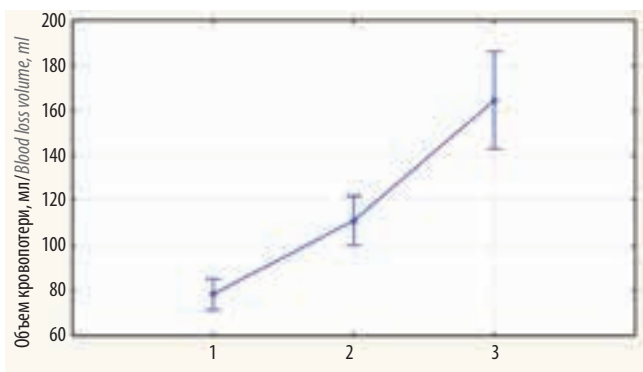


Рис. 1. Медиана объема кровопотери в зависимости от степени риска осложнений по шкале R.E.N.A.L.: 1 – низкий риск, 2 – промежуточный, 3 – высокий
Fig. 1. Median blood loss, depending on the degree of risk of complications on the R.E.N.A.L. scale: 1 – low risk, 2 – intermediate, 3 – high

составило 64,9 и 58,0 % соответственно, с тяжелыми системными заболеваниями (ASA III) – 21,7 и 26,0 %; группы по критериям анестезиологических рисков были сопоставимы.

Изначально больные обеих групп были без признаков анемии. При максимальном объеме кровопотери до 1000 мл ни одному пациенту не потребовалось проведение гемотрансфузии. Средний объем кровопотери во 2-й группе составил 482 мл (150–1000 мл), в 1-й – 240 мл (100–1000 мл); различия статистически достоверны ($p = 0,042$). Был проведен многофакторный анализ групп по степени кровопотери: I степень – до 200 мл кровопотери, II степень – 200–500 мл, III степень – 500–1000 мл, IV степень – >1000 мл. У большинства пациентов кровопотеря ограничивалась I или II степенью (см. табл. 1). Число случаев кровопотери более тяжелых степеней было достоверно выше во 2-й группе (рис. 1).

Распределение больных внутри групп по степени кровопотери в зависимости от риска развития осложнений по шкале R.E.N.A.L. достоверно различалось только в когорте промежуточного риска, где вероятность более массивной кровопотери была достоверно выше во 2-й группе ($p < 0,05$). В когортах низкого и высокого риска развития осложнений достоверных различий по степени кровотечения не выявлено ($p > 0,05$).

Объем кровопотери не зависел от возраста пациента, стадии заболевания, индекса массы тела и анестезиологического риска по классификации ASA. Однако у 26 больных 2-й группы с ASA III проведение контролируемой гипотензии было противопоказано из-за выраженной сопутствующей патологии, в связи с чем безишемическую резекцию у этих больных выполняли при нормальном АД. У оставшихся 74 пациентов этой группы резекцию осуществляли в условиях сниженного АД.

На 1-е сутки после оперативного вмешательства у больных 1-й группы болевой синдром носил более выраженный характер и требовал применения значительной дозы обезболивания, в том числе опиоидных анальгетиков (трамадол) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (метамизол натрия, кеторолак, диклофенак натрия). Только 3 (3 %) пациента этой группы не получали наркотические анальгетики в 1-е сутки после операции. Во 2-й группе интенсивность боли была ниже и требовала достаточную анальгезию пероральными анальгетиками (на основе парацетомола 4 раза в сутки по 1 таблетке и декскетопрофен 2 раза в сутки по 1 таблетке). Среди пациентов этой группы только в 14 % случаев потребовалось дополнительное обезболивание наркотическими анальгетиками в 1-е сутки без продолжения в последующем периоде.

При оценке болевого синдрома по шкале NRS медиана уровня боли в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й, – $4 \pm 1,4$ и $3 \pm 1,5$ соответственно ($p = 0,029$), что говорит о более выраженном и менее контролируемом болевом синдроме в 1-й группе больных. В период с 1-х по 7-е сутки средний балл по шкале S-LANSS во всех исследуемых группах был не выше 12. Это подтверждает, что нейропатический компонент формирования болевого синдрома отсутствовал в обеих группах весь острый период после хирургического вмешательства. На 3-е сутки после операции, несмотря на значимое снижение интенсивности боли, выраженность этого синдрома в 1-й группе оставалась достоверно выше ($p = 0,04$). К 7-м суткам интенсивность боли снизилась и сравнялась в обеих группах – 1,3 и 0,8 ($p = 0,25$). Боль продолжала носить ноцицептивный характер (средний балл по шкале S-LANSS <12 во всех группах) (табл. 2).

Дополнительными факторами, влияющими на интенсивность болевого синдрома, были ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков, информирование до операции, ранняя активизация больного и отказ от наркотических анальгетиков в пользу мультимодальной анальгезии. У больных с неосложненным течением послеоперационного периода в ранние сроки после резекции почки основными причинами развития боли стали ишемия почечной паренхимы и повреждение мягких тканей передней брюшной стенки. С учетом ноцицептивного характера развивающегося болевого синдрома комбинация парацетомола и нестероидных противовоспалительных препаратов является патогенетически обоснованной и чаще всего достаточной. При этом ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков более эффективен, чем применение опиоидных или других парентеральных анальгетиков по требованию.

Таблица 2. Оценка болевого синдрома на ранних сроках послеоперационного периода

Table 2. Evaluation of pain syndrome in the early postoperative period

Шкала боли Pain scale	1-я группа ($n = 97$), средний балл $\pm \delta$ 1 st group ($n = 97$), mean score $\pm \delta$	2-я группа ($n = 100$), средний балл $\pm \delta$ 2 nd group ($n = 100$), mean score $\pm \delta$	p
На 1-е сутки On Day 1			
NRS	$4 \pm 1,4$	$3 \pm 1,5$	0,029
S-LANSS	$4,4 \pm 2,4$	$3,3 \pm 2,0$	0,87
На 3-и сутки On Day 3			
NRS	$3,2 \pm 2,1$	$2,1 \pm 1,7$	0,04
S-LANSS	$4,1 \pm 1,9$	$3,0 \pm 1,6$	0,78
На 7-е сутки On Day 7			
NRS	$1,3 \pm 1,3$	$0,8 \pm 0,9$	0,25
S-LANSS	$4,1 \pm 1,7$	$3,1 \pm 1,4$	0,82

Примечание. Здесь и в табл. 3: NRS – числовая рейтинговая шкала оценки боли; S-LANSS – шкала оценки присутствия нейропатической боли.

Note. Here and in table 3: NRS – Numeric Rating Scale for pain; S-LANSS – neuropathic pain scale.

Через 1 и 3 мес после хирургического вмешательства у большинства больных обеих групп болевой синдром купировался полностью. Однако у 21 (21,6 %) больного 1-й группы и у 12 (12,0 %) больных 2-й группы сохранялись или возобновились боли в области операционного вмешательства (табл. 3). Таким образом, хронический болевой синдром чаще развивался у больных 1-й группы, и степень выраженности боли в этой группе была выше; различия в группах носили достоверный характер ($p < 0,05$). Это обусловлено плохо контролируемым выраженным

болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде.

При оценке послеоперационных осложнений в 1-й группе у 6 (6,2 %) пациентов выявлены функциональные расстройства кишечника, потребовавшие полного спектра стимуляции (неостигмина метилсульфат, раствор магнезии 25 %, очистительные клизмы) и разрешившиеся на 4–5-е сутки. Несмотря на то что в обеих группах проводили медикаментозную профилактику тромбоэмболии (надропарин кальция 0,3; 1 раз в сутки), клинические формы тромбоэмболии

Таблица 3. Оценка болевого синдрома на поздних сроках послеоперационного периода

Table 3. Evaluation of pain syndrome in the late postoperative period

Шкала боли Pain scale	1-я группа ($n = 21$), средний балл $\pm \delta$ 1 st group ($n = 21$), mean score $\pm \delta$	2-я группа ($n = 12$), средний балл $\pm \delta$ 2 nd group ($n = 12$), mean score $\pm \delta$	p
Через 1 мес After 1 month			
NRS	$1,4 \pm 0,9$	$0,6 \pm 0,4$	0,02
S-LANSS	$16,3 \pm 2,2$	$13,3 \pm 2,1$	0,09
Через 3 мес After 3 months			
NRS	$1,3 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,4$	0,04
S-LANSS	$18,3 \pm 3,3$	$13,1 \pm 1,1$	0,12

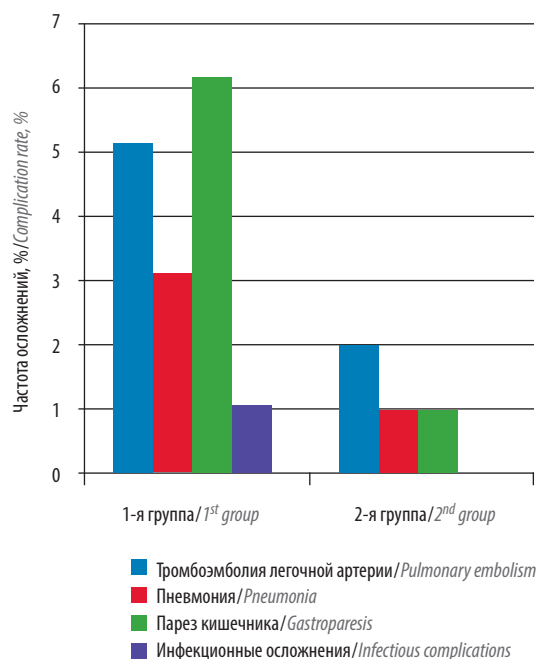


Рис. 2. Частота послеоперационных осложнений у больных раком почки после резекции

Fig. 2. Rate of postoperative complications in patients with kidney cancer after resection

мелких ветвей легочной артерии, подтвержденные данными компьютерной томографии (КТ), развились у 5 (5,2 %) пациентов 1-й группы и у 2 (2,0 %) пациентов 2-й. Менее выражено различалась частота развития пневмоний и инфекционных осложнений (рис. 2). Таким образом, во 2-й группе осложнения встречались реже. Длительность койко-дня была достоверно ниже во 2-й группе, чем в 1-й, — 4,9 сут (3–5 сут) и 7,08 сут (5–26 сут) соответственно; различия были достоверны ($p = 0,001$). Ни одному пациенту представленных групп не потребовалась повторная госпитализация в 30-дневный период наблюдения.

Во 2-й группе дренирование послеоперационной раны не проводилось, больные находились под динамическим наблюдением: в 1-е и 2-е сутки выполняли ультразвуковое исследование для оценки наличия свободной жидкости или формирующегося затека, на 3-и сутки — КТ органов брюшной полости с отсроченным сканированием через 20–30 мин. При отсутствии признаков формирования мочевого затека больного выписывали из стационара. При нарушении целостности чашечно-лоханочного комплекса сформированную полость дренировали перкутанно под ультразвуковым контролем по наименее короткому пути от поверхности кожи, дренаж оставался до 2–3 нед с последующим постепенным его извлечением, медиана времени дренирования — 0,2 сут (0–23 сут). Число больных с мочевым затеком во 2-й группе, которым потребовалось дренирование, составило 9 (9,0 %), медиана времени дренирования у этих пациентов — 16,5 сут.

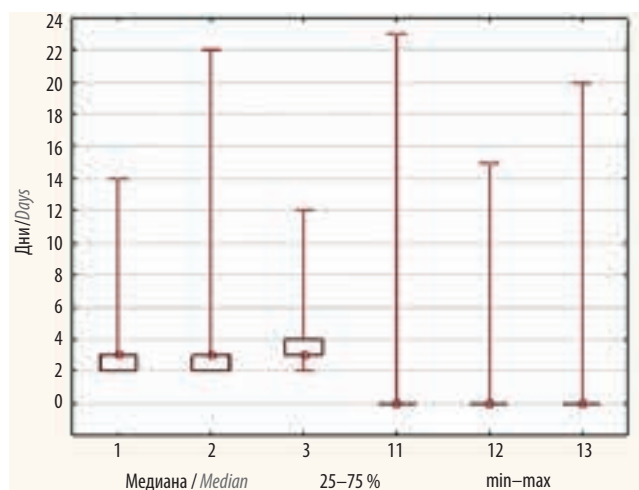


Рис. 3. Зависимость продолжительности дренирования больных от риска развития осложнений по шкале R.E.N.A.L.: 1, 2, 3 — 1-я группа, 11, 12, 13 — 2-я группа; 1 и 11 — низкий риск по шкале R.E.N.A.L., 2 и 12 — промежуточный, 3 и 13 — высокий

Fig. 3. The dependence of the duration of the drainage of patients from the risk of complications according to the R.E.N.A.L. scale: 1, 2, 3 — 1st group, 11, 12, 13 — 2nd group; 1 and 11 — low risk on a scale of R.E.N.A.L., 2 and 12 — intermediate, 3 and 13 — high

В 1-й группе дренирование осуществляли рутинно в конце операции через контрапертуру, медиана времени дренирования — 3,7 сут (2–22 сут). Число больных с мочевым затеком в 1-й группе составило 4 (4,2 %), медиана времени дренирования у этих пациентов — 17,8 сут. Таким образом, частота формирования мочевого затека во 2-й группе была выше, различия достоверны ($p = 0,0067$), однако медиана длительности дренирования была выше в 1-й группе, различия в группах также достоверны ($p < 0,005$). Время дренирования у пациентов с мочевым затеком достоверно не различалось ($p = 0,092$). При этом 91 % больных во 2-й группе не нуждались в дренировании, что было важным фактором быстрой реабилитации.

Закрытие сформировавшегося мочевого свища у больных обеих групп завершено консервативно, ни одному больному не потребовалась постановка уретрального стента. Частота и продолжительность дренирования во 2-й группе не зависели от группы риска развития осложнений по шкале R.E.N.A.L., во всех 3 группах риска медиана дренирования составила 0,2 сут. В 1-й группе дренирование выполняли всем больным, а пациенты с мочевым затеком были распределены по группам поровну, продолжительность дренирования статистически не различалась ($p = 0,16$). Продолжительность дренирования во всех прогностических группах по шкале R.E.N.A.L. у пациентов 1-й группы была достоверно выше, чем у пациентов 2-й (рис. 3).

Обсуждение

Принципы хирургии fast track используются для оптимизации всех этапов периоперационного

процесса и включают подготовку к хирургическому вмешательству, весь интраоперационный период, послеоперационный этап, а также гарантируют безопасную выписку пациента из стационара [10]. Основной проблемой безишемической резекции почки является непредсказуемый и плохо контролируемый объем кровопотери. При лапароскопической операции с отказом от пережатия почечной артерии можно перечислить несколько технических возможностей снизить этот показатель: качественное обследование на догоспитальном этапе (КТ-ангиография и трехмерное моделирование сосудов [11, 12]), повышение внутрибрюшного давления на момент резекции, управляемая гипотония и очень хороший отсос с возможностью регулирования всасывания. Слаженное сочетание этих элементов в опытных руках позволяет выполнить данное хирургическое вмешательство с минимальной кровопотерей, не превышающей 500 мл, и хорошей визуализацией зоны резекции, что помогает избежать гемотрансфузии и обеспечивает отрицательный хирургический край [13–15]. Кроме этого, одним из способов, позволяющих уменьшить кровопотерю во время выполнения резекции, является метод управляемой гипотонии. Он введен в практику в 1948 г. Griffiths и Gillie и получил со временем широкое распространение [6, 7, 16]. С учетом этих данных специфическим элементом системы ранней реабилитации может стать принцип управляемой гипотонии в момент непосредственной резекции почки без ишемии [6, 7, 17].

Объем кровопотери у пациентов с безишемической резекцией почки был достоверно выше, чем при тотальной тепловой ишемии, показатель возрастает при увеличении сложности оперативного вмешательства. Внутри представленных ретроспективных когорт больных раком почки достоверное увеличение этого показателя отмечено только при промежуточном риске развития послеоперационных осложнений по шкале R.E.N.A.L., в группах низкого и высокого риска различия между хирургическими техниками отсутствовали. Безишемическая резекция почки по объему кровопотери предпочтительна у больных групп низкого и высокого риска развития осложнений. При промежуточном риске всегда стоит ожидать больший объем кровопотери по сравнению с таковым при резекции в условиях тотальной ишемии, у таких больных показания к безишемической резекции должны определяться индивидуально [18, 19]. При безишемической резекции применение контролируемой медикаментозной гипотонии достоверно снижает объем кровопотери, поэтому пациентам с противопоказаниями к гипотонии целесообразно выполнение резекции в условиях тотальной ишемии или остановить выбор на аблативных методах лечения локализованного рака почки [16, 20].

Формирование болевого синдрома в ранний послеоперационный период, как правило, носит

ноцицептивный характер и в первую очередь обусловлено объемом хирургической травмы. Болевой синдром более выражен при более травматичном открытом хирургическом доступе, а также зависит от формирования зоны ишемии паренхимы вследствие наложения грубых гемостатических швов на область резекции почки как основной патогенетический механизм возникновения боли в раннем послеоперационном периоде. Именно ишемия паренхимы, а не объем ее резекции, ответственна за формирование болевого синдрома. В данном исследовании показано, что у пациентов, которым выполняли резекцию без ишемии, болевой синдром был менее выражен. Большинство больных обеих групп с хроническим послеоперационным болевым синдромом имели число баллов по шкале S-LANSS >12, что соответствует нейропатическому характеру болевого синдрома с развитием парестезий, спонтанной стимулонезависимой боли по типу «прострелов тока» и аллодинии (болевыми ощущениями при неболевом раздражении, например при легком прикосновении к коже). У всех больных это было связано с грубыми послеоперационными рубцами и/или формированием миофасциальных дефектов передней брюшной стенки.

В представленной выборке больных раком почки, подвергнутых органосохраняющему хирургическому лечению, частота развития мочевых затеков была выше у пациентов, которым не проводилось ушивание паренхимы (2-я группа), но она не зависела от планируемой сложности резекции почки по шкале R.E.N.A.L. при любой технике операции. Факт послеоперационного отсроченного дренирования не увеличивал его продолжительность в сравнении с рутинным интраоперационным дренированием. Таким образом, предложенный алгоритм активного послеоперационного мониторинга за формированием затека позволяет абсолютному большинству пациентов, подвергнутых резекции почки, в независимости от степени ее технической сложности воздержаться от рутинного дренирования.

Клинический случай

У больного, 63 лет, по данным КТ выявлено объемное образование левой почки размером 5 см, располагающееся по задней поверхности в области синуса. Число баллов по шкале R.E.N.A.L. 10, т. е. группа высокого риска, вероятность осложнений более 21,9 %. Больному была выполнена ретроперитонеоскопическая резекция почки без ишемии, электрогемостаз без ушивания паренхимы с использованием фибринового клея.

В 1-е сутки после операции болевой синдром по шкале NRS не превышал 3 баллов. По данным ультразвукового исследования признаки скопления жидкости отсутствовали. На 2-е сутки после вмешательства при ультразвуковом исследовании в забрюшинном

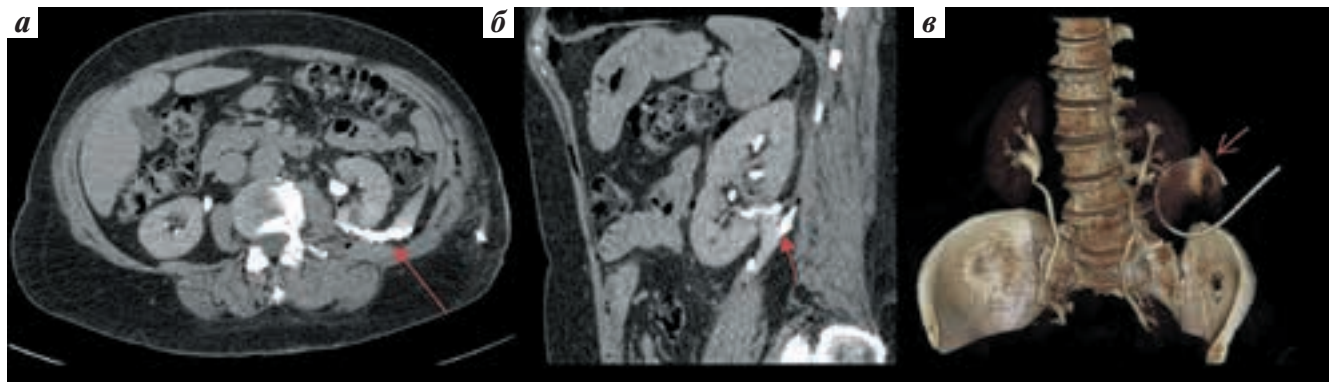


Рис. 4. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием и отсроченным сканированием на 2-е сутки после операции (а, б): мочевой затек (стрелка). Реконструкция перкутанного дренирования (в): дренаж в полости затека (стрелка)

Fig. 4. Computed tomography with intravenous contrast and delayed scanning on Day 2 after the surgery (a, b): extravasation of urine (arrow). Reconstruction of percutaneous drainage (v): drain in the cavity of extravasation (arrow)

пространстве выявлено скопление жидкости объемом до 60 мл, в связи с чем выполнена КТ с отсроченным сканированием. Была подтверждена несостоятельность чашечно-лоханочной системы с формированием мочевого затека. Пациенту проведено перкутанное дренирование мочевого затека и эвакуировано 250 мл мочи. В дальнейшем отделение мочи осуществлялось по дренажу в объеме до 500–600 мл/сут с постепенным снижением. На 14-е сутки в связи с закрытием свищевого хода дренаж был удален (рис. 4). Послеоперационный диагноз: почечно-клеточный рак левой почки стадии pT1bN0M0.

Заключение

Управляемая медикаментозная гипотония в момент непосредственной резекции почки без ишемии должна стать специфическим элементом fast track

при бешишемической резекции почки. Мультимодальное профилактическое обезболивание пероральными анальгетиками, отказ от гемостатического прошивания резецированной паренхимы и мини-инвазивный доступ обеспечивают лучший контроль над болью в раннем послеоперационном периоде и способствуют более редкому формированию хронического болевого синдрома. Оценка пациентов по шкале R.E.N.A.L. позволяет обоснованно принять решение о выборе техники резекции почки, а применение элементов fast track наглядно снижает число послеоперационных осложнений. Таким образом, система периоперационной ранней реабилитации при резекции почки обеспечивает быструю реабилитацию больных, позволяя вдвое сократить этап стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 1997;78(5):606–17. DOI: 10.1093/bja/78.5.606.
2. Kehlet H. Fast-track colorectal cancer surgery. Ugeskr Laeger 2005;167(44):4185–6.
3. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? Can J Surg 1991;34(6):565–7.
4. Bennett M.I., Smith B.H., Torrance N., Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. J Pain 2005;6(3):149–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.11.007.
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Торн С.К. и др. Трехмерное моделирование опухолевого процесса в почке с последующим планированием хирургического вмешательства на ней. Бюллетень сибирской медицины 2012;5:38–40. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Thorn C.K. et al. Three-dimensional modeling of the tumor process in the kidney with subsequent planning of surgical intervention on it. Bilyuten' sibirskoy meditsiny = Bilyuteni Siberian Medicine 2012;5:38–40. (In Russ.).]
6. Azhar R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. Eur Urol 2016;70(1):176–87. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.051.
7. Simone G., Gill I.S., Mottrie A. et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. Eur Urol 2015;68(4):632–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.020.
8. Ng C.K., Gill I.S., Patil M.B. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. Eur Urol 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040.
9. Borofsky M.S., Gill I.S., Hemal A.K. et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. BJU Int 2013;111(4):604–10. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11490.x.
10. Ong C.K., Seymour R.A., Lirk P., Merry A.F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg 2010;110(4):1170–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
11. Gill I.S., Kamoi K., Aron M., Desai M.M. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. J Urol 2010;183(1):34–41. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.114.
12. Baumert H., Ballaro A., Shah N. et al. Reducing warm ischaemia time during lapar-

- roscopic partial nephrectomy: a brief overview of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007;52:1164–9.
13. Pinevich D.L., Sukonko O.G., Polyakov S.L. et al. Principles of surgery for accelerated recovery. *Health* 2014;5:34–48.
 14. Meng X., Mi Q., Fang S., Zhong W. Pre-operative evaluation of renal artery anatomy using computed tomography angiography to guide the superselective clamping of renal arterial branches during a laparoscopic partial nephrectomy. *Exp Ther Med* 2015;10(1):139–44. DOI: 10.3892/etm.2015.2500.
 15. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero Ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.
 16. Wang Y., Chen C., Qin C. et al. The C.L.A.M.P. nephrometry score: a system for preoperative assessment of laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping. *Sci Rep* 2018;8(1):9717–21. DOI: 10.1038/s41598-018-28058-w.
 17. Xu Y., Shao P., Zhu X. et al. Three-dimensional renal CT angiography for guiding segmental renal artery clamping during laparoscopic partial nephrectomy. *Clin Radiol* 2013;68(11):609–16. DOI: 10.1016/j.crad.2013.06.002.
 18. Аляев Ю.Г., Фиев Д.Н., Петровский Н.В., Хохлачев С.Б. Использование интраоперационной навигации при органосохраняющих хирургических вмешательствах по поводу опухоли почки. *Онкоурология* 2012;8(3):31–6. [Alyayev Yu.G., Fiev D.N., Petrovskiy N.V., Khokhlachev S.B. Use of intraoperative navigation during organ-saving surgery for kidney tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;8(3):31–6. (In Russ.)].
 19. Лоран О.Б., Серегин А.В., Шуститский Н.А. Технические особенности при выполнении органосохраняющих операций при раке почки. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):97–201. [Laurent O.B., Seregin A.V., Shustitskiy N.A. Technical features when performing organ-preserving operations for cancer of the kidney. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;8(2):97–201. (In Russ.)].
 20. Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L. et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol* 2012;187(3):807–14. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.146.

Вклад авторов

А.К. Носов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи;
С.Б. Петров: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
П.А. Лушина, М.В. Беркут: анализ полученных данных;
А.В. Семенов: получение данных для анализа;
А.Э. Саад: анализ полученных данных (включая статистический).

Authors' contributions

A.K. Nosov: development of research design, data acquisition for analysis, analysis of the data obtained (including statistical), article writing;
S.B. Petrov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the data;
P.A. Lushina, M.V. Berkut: analysis of the data;
A.V. Semenov: obtaining data for analysis;
A.E. Saad: analysis of the data (including statistical).

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: 07.05.2019. **Принята к публикации:** 05.07.2019.

Article received: 07.05.2019. **Accepted for publication:** 05.07.2019.

Эффективность и безопасность комбинации леватиноба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM

М.И. Волкова¹, А.М. Абдельгафур², М.Т. Айвазов³, З.В. Амоев⁴, К.Г. Бабина⁵, П.С. Борисов⁶, А.А. Воронцова³, И.В. Евстигнеева⁷, О.И. Евсюкова¹, О.В. Железин⁸, А.С. Калпинский⁹, Е.В. Карабина¹⁰, Н.В. Кирдакова¹¹, Г.П. Колесников¹², Е.С. Кузьмина¹³, Д.Х. Латипова¹⁴, Р.В. Леоненков¹⁵, М.Р. Матуров¹⁶, А.В. Меских¹⁶, С.В. Мишутин¹⁶, Е.Г. Овчинникова⁸, А.С. Ольшанская¹, С.А. Проценко¹⁴, Т.Ю. Семиглазова¹⁴, Р.В. Смирнов¹⁷, Е.А. Усынин¹⁸, М.М. Фазль¹⁹, Е.М. Чернякова²⁰, И.Э. Шумская¹¹

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

²АО «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия; Республика Чувашия, 428020 Чебоксары, ул. Гладкова, 31;

³ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

⁴ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2;

⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

⁶СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

⁷ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

¹⁰ГБУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

¹¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

¹²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

¹⁵ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

¹⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

¹⁷ГБУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер»; Россия, 160012 Вологда, Советский проспект, 100;

¹⁸ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

¹⁹ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119331 Москва, ул. Кравченко, 14;

²⁰ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер»; Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель — оценка эффективности и безопасности комбинации леватиноба и эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Методы. В российское многоцентровое наблюдательное исследование ROSLERCM последовательно включены 73 больных верифицированным диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне или после ≥ 1 линии антиангиогенной терапии, получавших леватиноб (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут) в 20 клинических центрах России. Медиана возраста — 59 лет (23–73 года), соотношение мужчин и женщин — 3:1. Доминирующим гистологическим типом опухоли был светлоклеточный вариант (71 (95,8 %)). Более 2 линий терапии ранее получали 45 (61,6 %) больных. На момент старта комбинированной таргетной терапии соматический статус ECOG PS 2–4 имел место у 16 (20,5 %), к группе плохого прогноза IMDC относились 33 (45,2 %)

больных. В большинстве случаев метастазы были множественными (71 (97,3 %)) и локализовались более чем в 1 органе 61 (83,6 %). Первичная опухоль была удалена у большинства (64 (87,7 %)) пациентов. Медиана наблюдения — 9,7 мес (1–26) мес.

Результаты. Медиана безрегрессивной выживаемости достигла 16,9 (95 % доверительный интервал 12,1–20,6), ОВ — 20,8 (95 % ДИ 15,7–25,9) мес. Частота объективных ответов на лечение составила 11 % (8/73), (медиана длительности — 10,5 (4,3–16,8) мес), контроля над опухолью — 93,2 % (68/73) (медиана длительности — 10,0 (2,5–17,5) месяца). Нежелательные явления развились у 83,6 % (61/73) пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 23,3 % (17/73) случаев. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были диарея (10 (13,6 %)) и артериальная гипертензия (6 (8,2 %)). Непереносимая токсичность послужила поводом для отмены комбинированной таргетной терапии в 4,2 % (3/73), перерыва в лечении — в 30,1 % (22/73) и редукции дозы лenvатиниба — в 32,9 % (24/73) случаев.

Заключение. У неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике, зарегистрирована сопоставимая выживаемость, более низкая частота объективных ответов и лучшая переносимость терапии лenvатинибом с эверолимусом по сравнению с результатами регистрационного исследования.

Ключевые слова: комбинация лenvатиниба с эверолимусом, диссеминированный почечно-клеточный рак, 2-я линия терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Абдельгафур А.М., Айвазов М.Т. и др. Эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM. Онкоурология 2019;15(3):56–69.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-56-69

Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM

M.I. Volkova¹, A.M. Abdelgafur², M.T. Aivazov³, Z.V. Amoev⁴, K.G. Babina⁵, P.S. Borisov⁶, A.A. Vorontsova³, I.V. Evstigneeva⁷, O.I. Evsyukova¹, O.V. Zhelezin⁸, A.S. Kalpinsky⁹, E.V. Karabina¹⁰, N.V. Kirdakova¹¹, G.P. Kolesnikov¹², E.S. Kuzmina¹³, D.Kh. Latipova¹⁴, R.V. Leonenkov¹⁵, M.R. Maturon¹⁶, A.V. Meskikh¹⁶, S.V. Mishugin¹⁶, E.G. Ovchinnikova⁸, A.S. Olshanskaya¹, S.A. Protzenko¹⁴, T.Yu. Semiglasova¹⁴, R.V. Smirnov¹⁷, E.A. Usynin¹⁸, M.M. Fael¹⁹, E.M. Cherniakova²⁰, I.E. Shumskaya¹¹

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

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia; 31 Gladkova St., Cheboksary 428020, Republic of Chuvashia;

³Oncology Center No. 4, Moscow Department of Health; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

⁴Volga Regional Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 2 Nizhnevolskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncology Center; 78 im. Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2nd Berezhovaya alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

⁷Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁹P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

¹⁰Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;

¹¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

¹²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Department of Health of Moscow; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁵Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁶D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

¹⁷Vologda Regional Oncology Center; 100 Sovetskiy Prospekt, Vologda 160012, Russia;

¹⁸Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹⁹City Polyclinic No. 11, Moscow Department of Health; 14 Kravchenko St., Moscow 119331, Russia;

²⁰Republican Oncology Dispensary Center; 5 Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia

Objective: an assessment of efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressed during or following ≥ 1 line of antiangiogenic targeted therapy.

Material. Russian multicenter observational study ROSLERCM included 73 consecutive patients with morphologically verified mRCC progressed during or following ≥ 1 line of antiangiogenic targeted therapy, treated with lenvatinib (18 mg/d) and everolimus (5 mg/d) in 20 Russian centers. Median age of the patients was 59 (23–73) years, a male-to-female ratio — 3:1. Most common histological type of kidney cancer was clear-cell RCC (71 (95.8 %)). More than 2 lines of previous therapy were administered in 45 (61.6 %) cases. Most patients were

diagnosed with multiple metastases (71 (97.3 %)) in >1 site (61 (83.6 %)). Nephrectomy was performed in 87.7 % (64/73) of cases. At the combined therapy start ECOG PS 2–4 was registered in 16 (20.5 %), poor prognosis according to IMDC score – in 33 (45.2 %) patients. Median follow-up was 9.7 (1–26) months.

Results. Median progression-free survival achieved 16.9 (95 % confidence intervals (CI) 12.1–20.6), overall survival – 20.8 (95 % CI 15.7–25.9) months. Objective response rate was 11 % (8/73); tumor control was reached in 93.2 % (68/73) of cases. Median objective response duration was 10.5 (4.3–16.8) months, tumor control duration – 10.0 (2.5–17.5) months. Any adverse events developed in 83.6 % (61/73), adverse events grade III–V – in 23.3 % (17/73) of cases. Most frequent AE grade III–IV were diarrhea (10 (13.6 %)) and arterial hypertension (6 (8.2 %)). Unacceptable toxicity demanded treatment cancellation in 4.2 % (3/73), therapy interruption – in 30.1 % (22/73) and dose reduction – in 32.9 % (24/73) of patients.

Conclusion. Unselected mRCC patients administered with combined targeted therapy in the real world practice were registered with similar survival, lower objective response rate, and better tolerability comparing with population assigned for lenvatinib plus everolimus in the randomized phase II trial.

Key words: lenvatinib in combination with everolimus, metastatic renal cell carcinoma, 2nd line therapy

For citation: Volkova M.I., Abdelgafur A.M., Aivazov M.T. et al. Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(3):56–69.

Введение

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль, резистентная к традиционной цитотоксической терапии. До последнего времени стандартным подходом к 1-й линии лечения диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР) служило назначение антиангиогенных препаратов [1, 2]. Последние исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность комбинированных режимов, включающих ингибиторы контрольных точек, привели к принципиальному пересмотру стандартов лечения 1-й линии, резервируя монотерапию ингибиторами ангиогенеза 1-го поколения (сунитиниб, pazopanib) для больных группы благоприятного прогноза по шкале International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [3]. В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC в качестве терапии 1-й категории рекомендуются комбинации ингибиторов PD-1 с анти-CTLA-4-агентом (ниволумаб с ипилимумабом) или ингибитором тирозинкиназ (пембролизумаб с акситинибом). Тем не менее в список режимов для лечения больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC также включена монотерапия антиангиогенным препаратом 2-го поколения кабозантинибом. Таким образом, проблема преодоления резистентности к ингибиторам ангиогенеза при выборе последующих линий лечения не теряет своей актуальности [4–7].

Эффективность и безопасность комбинации левватиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии ПКР, резистентного к антиангиогенным препаратам, была доказана в рандомизированном открытом исследовании II фазы. Полученные результаты послужили основанием для внесения данной комбинации в международные и российские клинические рекомендации в качестве лечения рефрактерного рака почки первой категории [4–7].

Исследование ROSLERCM (Russian Observational Study of Lenvatinib and Everolimus in Renal cell Carcinoma with Metastases) было разработано для оценки эффективности и безопасности комбинации левватиниба и эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим на фоне или после не менее одной линии антиангиогенной таргетной терапии.

Методы

В исследовании, проводившемся с 01.12.16 по 05.07.19, приняли участие 20 клинических центров России. Исследование являлось наблюдательным: обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия левватинибом и эверолимусом проводилась согласно инструкции по применению препаратов. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения явились: возраст ≥ 18 лет; подтвержденный диагноз распространенного ПКР; прогрессирование ПКР во время или после завершения не менее 1 курса антиангиогенной таргетной терапии; назначение пациенту левватиниба в комбинации с эверолимусом. Критериями исключения было наличие противопоказаний для назначения левватиниба и/или эверолимуса, указанных в инструкции по применению препаратов.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты и длительности ответа на лечение, а также профиль безопасности комбинации левватиниба и эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным ПКР, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала комбинированной таргетной терапии до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от рака почки. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов — по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [8]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 4.0 [9].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов [10, 11] при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера, различия выживаемости в подгруппах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Материал

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 73 больных диссеминированным ПКР с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения.

Медиана возраста пациентов составила 59 лет (23–73 года), соотношение мужчин и женщин — 3:1. На момент старта комбинированной таргетной терапии удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0–1 имели 78,1 %, ECOG PS 2–4 — 20,5 % больных; в 1 (1,4 %) случае соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР. Доминирующим гистологическим типом опухоли (95,8 %) был светлоклеточный вариант (в 1 (1,4 %) случае — с саркоматоидным компонентом, составившим ≥ 10 % удаленной первичной опухоли); в 1 (1,4 %) наблюдении диагностирован хромофобный ПКР, у 1 (1,4 %) пациента вариант ПКР не уточнен. У 64,4 % больных диссеминация опухолевого процесса развивалась метастатически с опухолью почки.

В большинстве случаев (97,3 %) метастазы были множественными и локализовались более чем в 1 органе (83,6 %). Чаще всего диагностировалось поражение легких (90,3 %), надпочечников (78,1 %), регионарных (76,7 %) и нерезионарных (38,3 %) лимфатических узлов, костей (43,8 %) и печени (27,4 %). В группу исследования также вошли 7 (9,6 %) пациентов с метастазами в головной мозг (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (87,7 %) больных, в 17 (23,3 %) случаях — с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуто 43,8 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 15 (20,5 %) наблюдениях. Четверым (5,5 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головной мозг.

Одну линию предшествующего лекарственного лечения получили 38,4 %, >1 (2–5) — 61,6 % больных, при этом во всех случаях ранее проводилась таргетная анти-VEGF-терапия, 20,7 % пациентам назначались ингибиторы mTOR, и 12,3 % — ингибиторы PD-1. В большинстве наблюдений (69,9 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение явилась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1, 2, 3 и 4-й линий терапии 11, 7, 8 и 3,5 мес соответственно; продолжительность жизни без прогрессирования на фоне 5-й линии лечения у 1 пациента составила 2,5 мес. Основной причиной отмены предшествующей терапии явилось прогрессирование (93,2 %) и, гораздо реже, — непереносимая токсичность (6,8 %) (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии у всех пациентов была определена группа прогноза IMDC [3]. В группу хорошего прогноза классифицировано 24,7 %, промежуточного — 30,1 %, плохого — 45,2 % больных (см. табл. 1).

Всем пациентам назначалась комбинированная таргетная терапия в стандартном режиме: ленватиниб 18 мг/сут и эверолимус 5 мг/сут, однако 69 (94,5 %) больных принимали эверолимус в дозе 10 мг через сутки в связи с отсутствием эверолимуса в дозировке 5 мг. Коррекция режима терапии производилась согласно инструкциям к препаратам [12, 13].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным госпитальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) груди, живота, таза с контрастированием или ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с метастазами в кости выполнялись сканирование, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головной мозг производилась МРТ или КТ головы с контрастированием.

Таблица 1. Характеристика больных (n = 73)

Table 1. Patients characteristic (n = 73)

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	55	75,3
женский female	18	24,7
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0	24	32,9
1	33	45,2
2	9	12,3
3	5	6,8
4	1	1,4
не оценен not assessed	1	1,4
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear-cell	70	95,8
светлоклеточный с саркоматоидным компонентом ≥10 % clear-cell with sarcomatoid component	1	1,4
хромофобный chromophobe	1	1,4
не уточнен not specified	1	1,4
Время появления метастазов: Time of metastases development:		
синхронные synchronous	26	35,6
метахронные metachronous	47	64,4
Количество метастазов: Metastases number:		
солитарные solitary	2	2,7
множественные multiple	71	97,3
Количество локализаций метастазов: Metastatic site:		
поражение 1 органа 1 organ	12	16,4
поражение >1 органа >1 organ	61	83,6

Результаты

При медиане наблюдения 9,7 мес (1–26 мес) лечение продолжают 35 (47,9 %), завершили терапию 38 (52,1 %) из 73 пациентов. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование в 21 (28,8 %), смерть – в 14 (19,2 %), непереносимая токсичность – в 3 (4,1 %) случаях. Медиана продолжительности завершённой комбинированной таргетной терапии у 38 больных равнялась 7,4 мес (1,0–22,2 мес), медиана количества завершённых циклов терапии – 7

Характеристика Characteristic	n	%
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
легкие lungs	66	90,4
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	26	35,6
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	56	76,7
кости bones	32	43,8
печень liver	20	27,4
местный рецидив local recurrence	8	11,0
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	9	12,3
надпочечник adrenal gland	57	78,1
поджелудочная железа pancreas	7	9,6
почка контралатеральная contralateral kidney	5	6,8
лимфатические узлы шейные neck lymph nodes	2	2,7
мягкие ткани soft tissue	6	8,2
головной мозг brain	7	9,6
париетальная брюшина, сальник peritoneum, omentum	4	5,5
нёбная миндалина palatine tonsil	1	1,4
Удаление первичной опухоли Primary tumor resection	64	87,7
Удаление метастазов Metastasectomy	32	43,8
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	18	24,7
промежуточный intermediate	22	30,1
плохой poor	33	45,2

(1–21). Медиана длительности терапии во всей группе исследования достигла 10,0 мес (1+ – 30,5+ мес), медиана циклов лечения – 9 (0–27).

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST максимальный ответ расценен как частичный в 8 (11,0 %), стабилизация – в 60 (82,2 %), прогрессирование – в 5 (6,8 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Медиана времени до развития максимального ответа составила 2 мес (1–4 мес). Частота объективных ответов (ЧОО)

Таблица 2. Предшествующее лечение (n = 73)

Table 2. Previous treatment (n = 73)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество линий предшествующей терапии, n (%): Lines of previous therapy, n (%):	
1	28 (38,4)
2	24 (32,9)
3	15 (20,5)
4	5 (6,8)
5	1 (1,4)
Применявшиеся препараты, n (%): Administered agents, n (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	73 (100)
анти-mTOR anti-mTOR	15 (20,7)
анти-PD-1 anti-PD-1	9 (12,3)
Максимальный ответ на предшествующее лечение, n (%): Maximal response to previous therapy, n (%):	
частичный partial	8 (11,0)
стабилизация stabilization	51 (69,9)
прогрессирование progression	9 (12,4)
нет данных data not available	5 (6,8)
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес: Median duration of 1–4 lines therapy (min–max), months:	
1-я линия 1 st line	11 (1–48)
2-я линия 2 nd line	7 (1–59)
3-я линия 3 rd line	8 (2–25)
4-я линия 4 th line	3,5 (2–10)
5-я линия 5 th line	2,5
Причина отмены предшествующей терапии, n (%): Reason for canceling previous therapy, n (%):	
прогрессирование progression	68 (93,2)
непереносимая токсичность unacceptable toxicity	5 (6,8)

составила 11,0 % (медиана длительности – 10,5 мес (4,3–16,8 мес)), контроля над опухолью – 93,2 % (медиана длительности – 10,0 мес (2,5–17,5 мес)) (табл. 3).

У 26 пациентов зарегистрированы максимальные доли изменения суммы диаметров целевых очагов

Таблица 3. Эффективность комбинации леватиниба с эверолимусом

Table 3. Effectiveness of levantinib-everolimus combined treatment

Характеристика эффекта Effect characteristic	Значение Value
Ответ на лечение, n (%): Treatment response, n (%):	
полный complete	0
частичный partial	8 (11,0)
стабилизация stabilization	60 (82,2)
прогрессирование progression	5 (6,8)
объективный ответ objective response	8 (11,0)
контроль над опухолью tumor control	68 (93,2)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics:	
медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес median time to objective response (95 % CI), months	2,0 (1,0–4,0)
медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес median duration of objective response (95 % CI), months	10,5 (4,3–16,8)
медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес median duration of tumor control (95 % CI), months	10,0 (2,5–17,5)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival:	
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	16,9 (12,1–20,6)
6-месячная, % at 6 months, %	81,3
12-месячная, % at 12 months, %	62,0
Общая выживаемость: Overall survival:	
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	20,8 (15,7–25,9)
6-месячная, % at 6 months, %	84,8
12-месячная, % at 12 months, %	69,4

Примечание. Здесь и в табл. 4: ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in table 4: CI – confidence interval.

в процессе лечения. В 21 (80,8 %) случае отмечено уменьшение размеров метастазов в среднем на 21 % (10–45 %).

Отмечен ряд особенностей ответа на лечение, в том числе не учитываемых системой RECIST. В ряде случаев при описании динамики метастазов

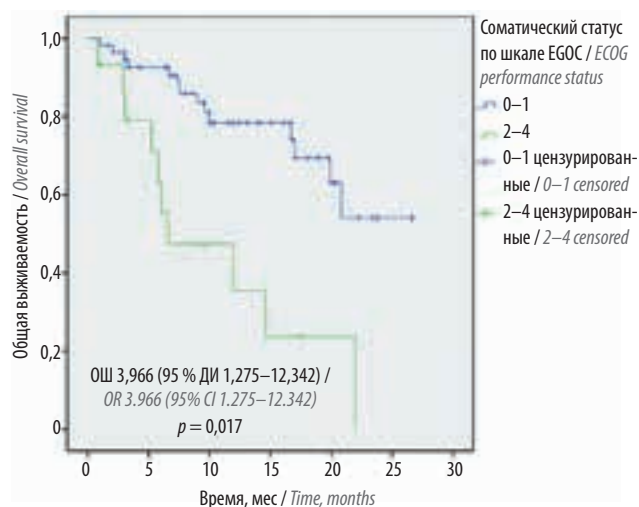


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от соматического статуса. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 1. Overall survival of mRCC patients, received combined targeted therapy, depending on the somatic status. OR — odds ratio; CI — confidence interval

в паренхиматозных органах указывается на появление очагов распада (7/73 (9,5 %)) и снижение интенсивности контрастирования (5/73 (6,8 %)) при отсутствии изменений наибольшего диаметра опухоли. У 5 (6,8 %) пациентов с метастатическим плевритом отмечено значительное уменьшение объема плеврального выпота. У 3 (4,1 %) больных с метастазами в тела позвонков отмечено исчезновение мягкотканного компонента опухоли в течение первых 2 циклов комбинированной таргетной терапии. У 2 (2,7 %) пациентов с перибронхиальным ростом метастазов, сузивших главный бронх с развитием ателектаза легкого, через 7 и 14 сут после начала лечения отмечено увеличение диаметра бронха и самостоятельное восстановление воздушности легочной ткани. В 1 (1,4 %) случае при аутопсии выявлен некроз большинства метастазов в легкие и плевру, продолжавших определяться при КТ, выполненной за 7 дней до смерти.

На момент анализа данных из 73 больных 49 (67,2 %) живы с метастазами, 24 (32,8 %) умерли (20 (27,4 %) — от прогрессирования рака почки, 3 (4,1 %) — с метастазами, от другой причины, 1 (1,4 %) — с метастазами, от осложнений лечения).

Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила 16,9 мес (12,1–20,6 мес), 6- и 12-месячная БПВ — 81,3 и 62,0 % соответственно (см. табл. 3). Проведен анализ влияния характеристик пациентов, признаков опухоли, особенностей предшествующего лечения и терапии ленватинибом с эверолимусом на выживаемость больных группы исследования. В однофакторном анализе отмечено достоверное снижение БПВ у пациентов с ECOG PS >1 ($p < 0,001$),

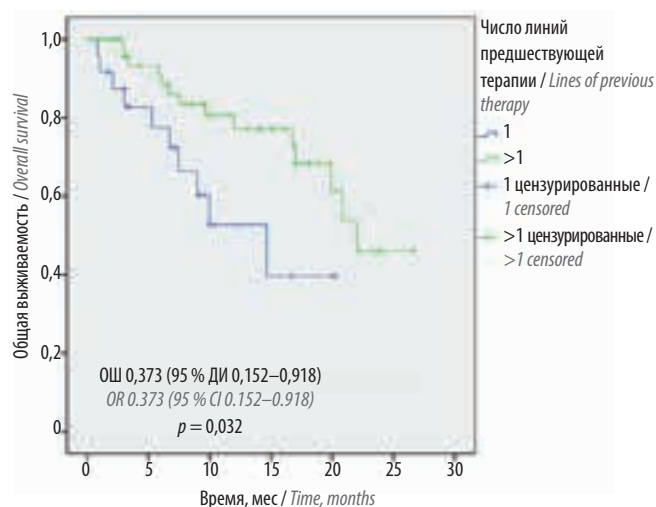


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от числа линий предшествующей терапии. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Overall survival of mRCC patients, received combined targeted therapy, depending on the number of lines of previous therapy. OR — odds ratio; CI — confidence interval

относящихся к группе плохого прогноза IMDC ($p = 0,001$), перенесших <2 линий предшествующей терапии ($p = 0,007$) и получавших комбинированное лечение с перерывами ($p = 0,019$). Многофакторный анализ подтвердил независимое негативное влияние низкого соматического статуса (отношение шансов (ОШ) 3,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–7,4; $p = 0,018$) и количества линий предшествующей терапии (ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2–0,8; $p = 0,016$) на БПВ (табл. 4).

Медиана ОВ составила 20,8 мес (15,7–25,9 мес), 6- и 12-месячная ОВ — 84,8 и 69,4 % соответственно (см. табл. 3). Снижение БПВ у больных с выделенными нами факторами риска транслировалось в ухудшение показателей ОВ. Независимым неблагоприятным влиянием на ОВ обладали ECOG PS >1 (ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,3–12,3; $p = 0,017$) (см. табл. 4, рис. 1) и проведение <2 линий лечения до комбинированной таргетной терапии (ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2–0,9; $p = 0,032$) (см. табл. 4, рис. 2).

Нежелательные явления зарегистрированы у 83,6 %, в том числе III–V степеней тяжести — у 23,3 % больных группы исследования. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 4 (5,5 %) случаях (в связи с диареей — 2 (2,7 %), сердечной недостаточностью — 1 (1,4 %), пневмонитом, сочетавшимся с пневмонией — 1 (1,4 %)). НЯ послужило причиной смерти 1 (1,4 %) пациента, у которого развился пневмонит с пневмонией [14]. Отмена обоих препаратов из-за непереносимой токсичности потребовалась в 3 (4,2 %), эверолимуса — в 1 (1,4 %) случае. Перерывы в лечении потребовались 22 (30,1 %)

Таблица 4. Факторы риска выживаемости больных рефрактерным раком почки, получавших терапию леватинибом с эверолимусом
Table 4. Survival risk factors in patients with refractory mRCC treated with lenvatinib combined with everolimus

Фактор Factor	Беспрогрессивная выживаемость Progression-free survival			Общая выживаемость Overall survival		
	Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> OR (95 % CI); <i>p</i>	Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> OR (95 % CI); <i>p</i>
Соматический статус ECOG: ECOG performance status:						
0–1	20,8 (15,9–25,8)	<000,1	2,978 (1,203–7,375); 0,018	Не достигнута Not reached	<000,1	3,966 (1,275–12,342); 0,017
2–4	7,3 (0,9–13,7)			6,6 (0,0–14,8)		
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:						
хороший/промежуточный favorable/intermediate	22,2 (15,5–28,9)	0,001	1,586 (0,633–3,973); 0,325	Не достигнута Not reached	0,083	0,803 (0,261–2,424); 0,702
плохой poor	11,9 (9,5–14,5)			16,9 (9,7–24,2)		
Предшествующая терапия: Previous treatment:						
1 линия 1 line	7,5 (5,2–9,8)	0,007	0,374 (0,169–0,831); 0,016	14,6 (6,8–22,4)	0,028	0,373 (0,152–0,918); 0,032
>1 линии >1 lines	18,9 (14,6–23,2)			22,0 (15,7–25,9)		
Перерывы в лечении: Treatment interruptions:						
нет no	19,9 (15,6–24,1)	0,019	2,006 (0,951–4,228); 0,067	Не достигнута Not reached	0,088	1,566 (0,654–3,749); 0,313
да yes	8,9 (0,0–19,0)			16,9 (8,6–25,3)		

Примечание. ОШ — отношение шансов.
Note. OR — odds ratio.

пациентам: терапия леватинибом прерывалась в 21 (28,8 %), эверолимусом — в 7 (9,6 %) наблюдениях, в среднем на 2 и 14 сут соответственно. У 24 (32,9 %) больных была редуцирована доза леватиниба (до 14 мг/сут — 18 (24,7 %), до 10 мг/сут — 6 (8,2 %)), при этом в 6 (8,2 %) наблюдениях после регрессии симптомов НЯ до ≤1 степени тяжести доза леватиниба повышалась до 18 мг/сут (табл. 5).

В структуре токсичности комбинированной таргетной терапии доминировали гастроинтестинальные (диарея (54,8 %), тошнота (2,7 %)), общие (слабость (49,3 %), снижение массы тела (34,2 %)), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия (АГ) (45,2 %), нарушение мозгового кровообращения (2,7 %), сердечная недостаточность (1,4 %)) НЯ и осложнения со стороны кожи и слизистых (ладонно-подошвенный синдром (24,7 %), сыпь (6,8 %), мукозит (28,8 %)). Легочные НЯ регистрировались редко (4,1 %). У 12,3 % больных персистировал требующий гормонозаместительной терапии гипотиреоз, зарегистрированный ранее на фоне лечения анти-VEGF-агентами.

Среди лабораторных отклонений чаще всего отмечалась анемия (15,1 %) и повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (8,2 %). Гораздо реже регистрировались нейтропения (1,4 %), гиперхолестеринемия (2,7 %) и гипергликемия (1,4 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея (13,6 %) и АГ (8,2 %). Помимо этого, менее чем в 5 % случаев, III–V степеней тяжести достигали другие сердечно-сосудистые осложнения, слабость, кожная токсичность, пульмонит, анемия и повышение трансаминаз (табл. 6). Корреляции частоты, степени тяжести НЯ и их структуры с характеристиками больных, опухолевого процесса и особенностями предшествующей терапии не выявлено.

У 67 больных зарегистрирован ECOG PS в процессе комбинированной таргетной терапии. Улучшение соматического статуса по сравнению с исходным отмечено у 57 (85,1 %), стабилизация — у 6 (9,0 %), ухудшение — у 4 (5,9 %) из 67 пациентов.

Таблица 5. Безопасность комбинированной таргетной терапии

Table 5. Safety of combined targeted therapy

Характеристика Characteristic	Значение Value
Любые нежелательные явления, <i>n</i> (%) Any adverse events, <i>n</i> (%)	61 (83,6)
Нежелательные явления III–V степеней тяжести, <i>n</i> (%) Grade III–V adverse events, <i>n</i> (%)	17 (23,3)
Нежелательные явления, потребовавшие госпитализации, <i>n</i> (%) Adverse events requiring hospitalization, <i>n</i> (%)	4 (5,5)
Нежелательное явление привело к смерти, <i>n</i> (%) Treatment-related death, <i>n</i> (%)	1 (1,4)
Нежелательное явление привело к отмене обоих препаратов, <i>n</i> (%) Both agents withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	3 (4,2)
Нежелательное явление привело к отмене только эверолимуса, <i>n</i> (%) Everolimus withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	1 (1,4)
Нежелательное явление привело к отмене только ленватиниба, <i>n</i> (%) Lenvatinib withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	0
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении, <i>n</i> (%) Treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	22 (30,1)
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении ленватинибом, <i>n</i> (%) Lenvatinib treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	21 (28,8)
Средняя длительность перерыва в лечении ленватинибом (min–max), дни Average duration of lenvatinib treatment interruption (min–max), days	2 (1–30)
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении эверолимусом, <i>n</i> (%) Everolimus treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	7 (9,6)
Средняя длительность перерыва в лечении эверолимусом (min–max), дни Average duration of everolimus treatment interruption (min–max), days	14 (7–30)
Нежелательное явление привело к снижению дозы ленватиниба, <i>n</i> (%): Lenvatinib dose reduction due to an adverse event, <i>n</i> (%):	24 (32,9)
на 1 уровень 1 level	18 (24,7)
на 2 уровня 2 levels	6 (8,2)
Эскалация после временной редукции дозы ленватиниба, <i>n</i> (%) Lenvatinib dose escalation after temporary reduction, <i>n</i> (%)	6 (8,2)

Обсуждение

В настоящее время большинство больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным ПКР в 1-й линии получают терапию ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов. Первичная резистентность к таргетной анти-VEGF-терапии имеет место в 11–20 % наблюдений [15–18] и в ряде случаев может объясняться гиперактивацией ангиогенеза по пути передачи сигнала АКТ-mTOR [19]. У абсолютного большинства пациентов, достигших ответа на 1-ю линию лекарственного лечения, через 9–11 мес после начала терапии развивается вторичная рефрактерность, основной

причиной которой служит реактивация ангиогенеза за счет индукции альтернативных путей передачи сигнала, включая цепи, стимулируемые фактором роста фибробластов (FGF) и фактором роста, исходящим из тромбоцитов (PDGF) [19]. Комбинированная таргетная терапия мультикиназным ингибитором ленватинибом и анти-mTOR-агентом эверолимусом обеспечивает двухуровневый блок внутриклеточной передачи патологического сигнала на уровне рецепторов ростовых факторов VEGFR 1–3, PDGFR α , FGFR 1–4 и терминального звена цепи АКТ-TSC1/2-mTOR, ответственных за резистентность к антиангиогенной терапии [20].

Таблица 6. Нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии, n (%)

Table 6. Adverse events with combined targeted therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Всех степеней тяжести All degrees of severity	III–IV степеней тяжести III–IV degree of severity
Диарея Diarrhea	40 (54,8)	10 (13,6)
Тошнота Nausea	2 (2,7)	0
Слабость Fatigue	36 (49,3)	2 (2,7)
Снижение массы тела Weight loss	25 (34,2)	3 (4,1)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	33 (45,2)	6 (8,2)
Нарушение мозгового кровообращения Stroke	2 (2,7)	2 (2,7)
Сердечная недостаточность Heart failure	1 (1,4)	1 (1,4)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	18 (24,7)	3 (4,1)
Сыпь Rash	5 (6,8)	0
Мукозит Mucositis	21 (28,8)	1 (1,4)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (12,3)	0
Пулмонит, пневмония Pulmonitis, pneumonia	3 (4,1)	1 (1,4)*
Анемия Anemia	11 (15,1)	2 (2,7)
Нейтропения Neutropenia	1 (1,4)	0
Увеличение уровней трансаминаз Increased transaminases levels	6 (8,2)	1 (1,4)
Гипергликемия Hyperglycemia	1 (1,4)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	2 (2,7)	0

*V степени тяжести.

*Grade V.

Первые данные о противоопухолевой активности ленватиниба были получены в 2 исследованиях I фазы, помимо фармакодинамики и фармакокинетики изучавших эффективность препарата в монорежиме [21] и в комбинации с эверолимусом при солидных опухолях [22]. В работе D.S. Boss и соавт. (2012) ленватиниб в дозе 25 мг/сут индуцировал объективный ответ в 4 из 9 случаев диссеминированного ПКР; медиана

БПВ достигла 477 (95 % ДИ 279–559) дней [21]. В дальнейшем А.М. Molina и соавт. (2014) зарегистрировали объективный ответ у 30 % и стабилизацию в течение ≥23 нед у 20 % из 20 больных раком почки, получавших комбинацию ленватиниба (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут) [22]. В открытом многоцентровом исследовании II фазы (n = 153) больные ПКР, прогрессирующим после предшествующей таргетной

анти-VEGF-терапии, получали ленватиниб (24 мг/сут), эверолимус (10 мг/сут) или их комбинацию (18 и 5 мг/сут соответственно) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Ленватиниб в сочетании с эверолимусом позволил добиться беспрецедентно высокой ЧОО, составившей 43 % (частота полных ответов — 1 %), в то время как в группах монотерапии ленватинибом или эверолимусом результаты были гораздо скромнее (27 и 6 % соответственно). Предварительный анализ данных показал достоверное увеличение БПВ в группе комбинации по сравнению с монотерапией эверолимусом (медиана 14,6 и 5,5 мес соответственно; ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). Ленватиниб также обеспечивал преимущество БПВ по сравнению с эверолимусом (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98; $p = 0,048$), а вот различия результатов с группой комбинированной таргетной терапии не достигли статистической значимости (ОШ 0,66; 95 % ДИ 0,30–1,10; $p = 0,12$). Обновленный анализ подтвердил увеличение БПВ при назначении комбинации препаратов во всех подгруппах пациентов, независимо от размера первичной опухоли, группы риска MSKCC и локализации метастазов [22]. Опубликованные данные в дальнейшем были подтверждены ретроспективным заслепленным независимым радиологическим пересмотром, подтвердившим преимущество БПВ в группе комбинации по сравнению с группой монотерапии эверолимусом (12,8 и 5,6 мес соответственно; ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,27–0,79; $p = 0,0029$) [23]. Предварительный анализ не выявил значимых различий ОВ, однако при дальнейшем наблюдении разница результатов ОВ между пациентами, рандомизированными в группу дублета, и больными, получавшими монотерапию эверолимусом, достигла статистической значимости (медиана ОВ 25,5 и 15,4 мес соответственно; ОШ 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$). Достоверных различий ОВ между группами комбинации и ленватиниба выявлено не было [24].

Регистрационное исследование ленватиниба с эверолимусом имеет ряд недостатков, прежде всего — низкую фазу, маленькую выборку и открытый дизайн. Кроме этого, в протокол вошли только тщательно отобранные больные ПКР с доказанным прогрессированием после 1 линии антиангиогенной терапии, не получавшие ингибиторы mTOR, с измеряемыми опухолевыми очагами, хорошим соматическим статусом, удовлетворительными органами и костно-мозговой функциями, без тяжелой АГ и метастазов в центральную нервную систему [24]. Не скидывая со счетов значимость полученных результатов, надо понимать, что эффективность и безопасность комбинированной таргетной терапии у неотобранных пациентов в общей популяции может существенно отличаться от результатов лечения 51 больного с наиболее благоприятными

прогностическими признаками, получавшего терапию в рамках клинического исследования, результаты которого не дают возможность судить о частоте ответов и выживаемости у особых категорий пациентов, соответствующих критериям исключения, а также об истинном профиле токсичности и переносимости ленватиниба в сочетании с эверолимусом. В доступной нам литературе мы не обнаружили публикаций, посвященных применению комбинированной таргетной терапии в широкой клинической практике, что послужило поводом для инициации настоящего исследования.

Популяция наших пациентов по размеру выборки, демографическим показателям и частоте удаления первичной опухоли оказалась сопоставима с группой комбинированной терапии в регистрационном протоколе, однако включала большую долю больных с низким соматическим статусом (21,5 % vs 0 %), плохим прогнозом IMDC (33 % vs 20 %), более чем 1 метастазом (97,3 % vs 35,0 %), метастазами в кости (43,8 % vs 24,0 %), печень (27,4 % vs 20,0 %), получивших >1 линии предшествующей терапии (61,6 % vs 0 %), включая ингибиторы mTOR (20,7 % vs 0 %) [24].

На наш взгляд, несомненным плюсом комбинации ленватиниба с эверолимусом является очень быстрое достижение максимального ответа на терапию (2 мес), что подтверждает ранее опубликованные результаты [23, 24]. К сожалению, ЧОО в нашей серии наблюдений оказалась гораздо ниже, чем в группе комбинированной терапии регистрационного исследования (11 % vs 43 %), при этом полных эффектов нами не зарегистрировано (0 % vs 1 %). Любое уменьшение опухоли отмечено у 80,8 % больных наблюдательной программы, медиана редукции суммы диаметров таргетных очагов составила 21 %, что уступает результатам исследования 205 (94,1 и 28,8 % соответственно) [24]. Одним из возможных объяснений этому факту служит преобладание пациентов с прогностически неблагоприятными характеристиками среди наших больных, другим — отсутствие централизованного пересмотра результатов и необъективная оценка эффекта в широкой практике. Кроме этого, складывается впечатление, что комбинированная терапия способна приводить к центральным некрозам опухолевых очагов без изменения их размеров.

Частота контроля над опухолью (93,2 % и 84,0 % соответственно) и медиана длительности объективного ответа (10,5 и 13,0 мес соответственно) в нашем исследовании оказались сопоставимы с ранее опубликованными результатами [23, 24]. Медиана длительности контроля над опухолью у неотобранных пациентов также оказалась высокой (10 мес).

Медиана БПВ в нашей серии наблюдений составила 16,9 мес, 6- и 12-месячная БПВ — 81,3 и 62,0 %, что не уступало результатам исследования 205 (14,6 мес;

64 и 51 % соответственно). Как и R.J. Motzer и соавт. (2015), мы отметили ухудшение результатов в группе плохого прогноза (ОШ 1,6; 95 % ДИ 0,6–4,0; $p = 0,325$). Однако обращает на себя внимание существенно большая медиана БПВ в нашей когорте пациентов по сравнению с соответствующей субпопуляцией исследования 205 (11,9 мес vs 5,6 мес) [25]. Возможный вклад в подобные расхождения результатов могла внести специфика локальных протоколов контроля эффективности лекарственного лечения, ассоциированная с поздней регистрацией прогрессирования заболевания (более редкие контрольные обследования, применение методов обследования с низкой диагностической эффективностью, выполнение исследования только областей с ранее выявленными очагами поражения).

Косвенным подтверждением этому предположению служат показатели ОВ. При вдвое меньшей медиане наблюдения за пациентами (9,7 мес vs 18,5 мес) медиана и 12-месячная ОВ российской когорты больных оказались ниже, чем в международном исследовании (20,8 и 25,5 мес; 69,4 и 75,0 % соответственно) [24].

Предсказуемо, у неотобранных пациентов независимым фактором риска выживаемости являлся низкий соматический статус, повышавший риск смерти в 4 раза ($p = 0,017$). Весьма неожиданным оказался факт улучшения прогноза при назначении комбинации в 3-й и последующих линиях терапии по сравнению со 2-й. Единственным возможным, хотя и небесспорным объяснением, которое мы можем предложить, является обратная причинно-следственная связь: пациенты с торпидным течением заболевания переживали больше линий терапии и имели больший выигрыш в назначении левнатиниба с эверолимусом.

Профиль безопасности, продемонстрированный комбинированной таргетной терапией в рамках наблюдательной программы, оказался относительно благоприятным: частота любых НЯ (83,6 % vs 100 %), в том числе – тяжелых (23,3 % vs 72,5 %) была существенно ниже по сравнению с регистрационным исследованием. Отмена терапии (4,2 % vs 23,5 %), перерывы в лечении (30,1 % vs 68,6 %) и редукция дозы (32,9 % vs 66,7 %) также требовались гораздо реже [24]. С одной стороны, подобные результаты, скорее всего, свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности у больных, получающих комбинированную таргетную терапию в широкой клинической практике. С другой стороны, более низкая частота активного предъявления жалоб на развитие НЯ, подтверждает приемлемую переносимость левнатиниба с эверолимусом.

Структура явлений токсичности, отмеченных нами, была сходной с данными регистрационного исследования. Профиль токсичности комбинации левнатиниба и эверолимуса оказался предсказуемым и включал НЯ, характерные как для ингибиторов тирозинкиназ

(диарея, АГ, гипотиреоз), так и для блокаторов mTOR (пневмонит, стоматит, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, анемия). В нашей серии наблюдений частота АГ I–II степеней тяжести оказалась несколько выше (45,2 % vs 27,0 %), чем в исследовании 205, в которое не включали пациентов с артериальным давлением выше 150 и 90 мм рт. ст. Также обращает на себя внимание более высокая частота ладонно-подошвенного синдрома в наблюдательной программе (24,7 % vs 8,0 %), что отчасти может быть связано с кумулятивной токсичностью у пациентов, получавших >2 линий предшествующей терапии. У 8,2 % наших пациентов было зарегистрировано повышение уровней трансаминаз сыворотки крови, в том числе III степени тяжести в 1 (1,4 %) случае. В нашей серии наиболее частыми НЯ III степени тяжести являлись диарея и гипертензия, что согласуется с данными исследования 205 [24]. Новых видов токсичности на фоне терапии левнатинибом с эверолимусом не отмечено.

Несмотря на высокую частоту НЯ, 95,8 % пациентов, вошедших в наблюдательное исследование, продолжали лечение, и у 85,1 % из них улучшился соматический статус. Возможно, пристальный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся НЯ позволяют длительно проводить терапию в полнодозовом режиме или продолжать лечение с редукцией доз у большинства пациентов. Важность адекватного контроля над НЯ подчеркивает выявленная нами строгая тенденция к улучшению БПВ и ОВ у больных, получавших непрерывную терапию, по сравнению с пациентами, вынужденными сделать перерыв в лечении.

Заключение

По данным российского многоцентрового наблюдательного исследования, назначение комбинации левнатиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, ассоциировано с высокой эффективностью, предсказуемым спектром НЯ и удовлетворительным профилем безопасности. Медиана БПВ достигла 16,9, ОВ – 20,8 мес. ЧОО на лечение составила 11 %, контроля над опухолью – 93,2 %. НЯ развились у 83,6 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 23,3 % случаев. Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея и АГ. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной таргетной терапии в 4,2 %, перерыва в лечении – в 30,1 % и редукции дозы – в 32,9 % случаев. При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечается более низкая ЧОО, сопоставимая выживаемость и лучшая переносимость терапии левнатинибом с эверолимусом у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219.
3. Ko J.J., Xie W., Kroeger N. et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):293–300. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71222-7.
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. Том 8. С. 440–446. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2, 2018. Vol. 8. Pp. 440–446. (In Russ.)].
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3.2019.
6. Escudier B. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
7. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018. Pp. 34–40.
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
9. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
10. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
11. StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата ленватиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 06.12.2016). (In Russ.)].
13. Инструкция по медицинскому применению препарата эверолимус. Регистрационный номер ЛП-002288. [Instruction on medical use of everolimus. Registration number ЛП-002288. (In Russ.)].
14. Grünwald V., Bavbek S.E. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *EJC* 2012;48(3):324–32.
15. Motzer R. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.
16. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
17. Rini B.I. Poster presentation at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. October 19–23, 2018. Munich, Germany. Poster 875P.
18. 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.
19. Mollica V., Di Nunno V., Gatto L. et al. Resistance to systemic agents in renal cell carcinoma predict and overcome genomic strategies adopted by tumor. *Cancers* 2019;11(6):830. DOI: 10.3390/cancers11060830.
20. De Lisi D., De Giorgi U., Lolli C. et al. Lenvatinib in the management of metastatic renal cell carcinoma: a promising combination therapy? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(4):461–7. DOI: 10.1080/17425255.2018.1455826.
21. Boss D.S., Glen H., Beijnen J.H. et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;106(10):1598–604. DOI: 10.1038/bjc.2012.154.
22. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):181–9. DOI: 10.1007/s00280-013-2339-y.
23. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e4–5. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4.
24. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
25. Motzer R., Hutson T., Glen H. et al. Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Poster ASCO, Chicago, IL, 1 June 2015. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/109690/abstract>.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи;
 А.М. Абдельгафур, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, П.С. Борисов, А.А. Воронцова, И.В. Евстигнеева, О.В. Железин, А.С. Калпинский, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Р.В. Леоненков, М.Р. Матуров, А.В. Меских, С.В. Мишугин, Е.Г. Овчинникова, С.А. Проценко, Т.Ю. Семиглазова, Р.В. Смирнов, Е.А. Усынин, М.М. Фазель, Е.М. Чернякова, И.Э. Шумская: сбор данных;
 О.И. Евсюкова: сбор и анализ данных;
 А.С. Ольшанская: сбор данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, data collection and analysis, article writing;
 A.M. Abdelgafur, M.T. Aivazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, P.S. Borisov, A.A. Vorontsova, I.V. Evstigneeva, O.V. Zhelezin, A.S. Kalpinsky, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, R.V. Leonenkov, M.R. Maturon, A.V. Meskikh, S.V. Mishugin, E.G. Ovchinnikova, S.A. Protsenko, T.Yu. Semiglazova, R.V. Smirnov, E.A. Usynin, M.M. Fael, E.M. Cherniakova, I.E. Shumskaya: data collection;
 O.I. Evsyukova: data collection and analysis;
 A.S. Olshanskaya: data collection, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
 А.М. Абдельгафур/A.M. Abdelgafur: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>
 М.Т. Айвазов/M.T. Aivazov: <https://orcid.org/0000-0003-3293-1697>
 З.В. Амоев /Z.V. Amoev: <https://orcid.org/0000-0003-3510-4611>
 П.С. Борисов/P.S. Borisov: <https://orcid.org/0000-0003-4267-2799>
 О.И.Евсюкова/O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
 А.С. Калпинский/A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
 Е.В. Карабина/E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
 Н.В. Кирдакова/N.V. Kirdakova: <https://orcid.org/0000-0001-8233-9224>
 Г.П. Колесников/G.P. Kolesnikov: <https://orcid.org/0000-0002-1272-9136>
 Е.С. Кузьмина/E.S. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-8979-2208>
 Д.Х. Латипова/D.Kh. Latipova: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>
 Р.В. Леоненков/R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>
 М.Р. Матуров/M.R. Maturov: <https://orcid.org/0000-0002-2455-9058>
 С.В. Мишугин/S.V. Mishugin: <https://orcid.org/0000-0003-2757-1922>
 Е.Г. Овчинникова/E.G. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9254-8916>
 А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
 Т.Ю. Семиглазова/T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
 И.В. Смирнов/R.V. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0002-3728-1796>
 Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
 М.М. Фазель /M.M. Fael : <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>
 Е.М. Чернякова/E.M. Cherniakova: <https://orcid.org/0000-0003-0716-8562>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

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

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

Статья поступила: 04.07.2019. Принята к публикации: 08.09.2019.

Article received: 04.07.2019. Accepted for publication: 08.09.2019.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Первый сравнительный опыт

Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, В.Б. Матвеев, А.А. Оджарова, Д.И. Невзоров
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Надежда Андреевна Мещерякова mdnadya@gmail.com

Введение. Прогрессирование рака предстательной железы остается важной проблемой у пациентов после радикального лечения. За последние годы был разработан широкий спектр радиофармацевтических лекарственных препаратов для ПЭТ/КТ-исследований (позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией), основная задача которых — выявление причины биохимического рецидива. Каждая группа радиоактивных трейсеров характеризуется своими особенностями, но вопрос подбора оптимального радиофармацевтического лекарственного препарата для проведения исследования остается актуальным. **Цель исследования** — сравнение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином и ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) в выявлении прогрессирования рака предстательной железы. **Материалы и методы.** В исследование включены результаты комплексных ПЭТ/КТ-исследований с ^{18}F -фторхолином и ^{18}F -ПСМА-1007 9 пациентов после радикального лечения рака предстательной железы с увеличением уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови (в диапазоне от 0,10 до 9,06 нг/мл). **Результаты.** В 7 (77,8 %) из 9 наблюдений при отрицательных результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином благодаря дополнительно проведенному ПЭТ/КТ-исследованию с ^{18}F -ПСМА-1007 удалось выявить причину роста опухолевого маркера ПСА у пациентов после радикальной простатэктомии и лучевой терапии, в том числе при уровне ПСА 0,10 нг/мл. **Заключение.** В данном пилотном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 продемонстрировала высокий уровень выявления патологических изменений при увеличении уровня ПСА в сыворотке крови (с минимальным значением 0,10 нг/мл), а также наглядно показала преимущества по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в обнаружении местного рецидива заболевания, пораженных, но не увеличенных в размере, лимфатических узлов и в ранней диагностике костных метастазов.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -фторхолин, ^{18}F -ПСМА-1007, рак предстательной железы, биохимический рецидив, простатический специфический антиген

Для цитирования: Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Первый сравнительный опыт. Онкоурология 2019;15(3):70–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-70-76

^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience

N.A. Meshcheriakova, M.B. Dolgushin, A.I. Pronin, V.B. Matveev, A.A. Odzharova, D.I. Nevzorov
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Prostate cancer progression remains as a major problem among patients after their radical treatment. During last years a broad spectrum radiopharmaceuticals had developed to reveal the cause of biochemical recurrence.

Objective: the comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -prostate-specific membrane antigen-1007 (^{18}F -PSMA-1007) diagnostic abilities for the prostate cancer progression detection.

Materials and methods. In this study had been included ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT (positron emission tomography combined with computed tomography) scans of 9 patients after radical treatment with increased prostate-specific antigen (PSA) level (range 0.10–9.06 ng/ml).

Results. ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT detected lesions in 7 (77.8 %) out of 9 patients, after radical prostatectomy and brachytherapy, in comparison with negative ^{18}F -fluorocholine-PET/CT results in all cases.

Conclusion. In this pilot study, ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT has showed high potential in pathological changes detection among patients with increased PSA level (minimum 0.10 ng/ml) and demonstrated the advantages in comparison with ^{18}F -fluorocholine-PET/CT, especially in terms of revealing local recurrence and metastatic lymph nodes, as well as, in bone lesions early detection.

Key words: PET/CT, ^{18}F -fluorocholine, ^{18}F -PSMA-1007, prostate cancer, biochemical recurrence, prostate-specific antigen

For citation: ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):70–6.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, составляя 14,5 %. При этом в течение 10 лет (с 2007 по 2017 г.) число впервые выявленных случаев РПЖ увеличилось более чем в 2 раза — с 20 223 до 40 785, а ежегодный темп прироста заболеваемости в течение этих лет составил 5,09 % на 100 тыс. населения. Смертность от РПЖ также увеличилась на протяжении последних 10 лет, занимая 3-е место у мужчин в возрасте 60–69 лет — 6,6 % — и 2-е место у пациентов старше 70 лет — 14,1 % [1].

Радикальная простатэктомия и лучевая терапия остаются наиболее эффективными методами терапии РПЖ, однако зачастую у пациентов в разные сроки после завершения лечения отмечается рост простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, свидетельствующий о рецидиве заболевания. Поэтому наиболее важной задачей диагностики остается раннее выявление очагов прогрессирования РПЖ, особенно при низком уровне ПСА ($<0,5$ нг/мл), для проведения своевременной локальной спасительной терапии. Внедрение в диагностическую практику позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с применением радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), являющихся антагонистами простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), меченных ^{68}Ga , значительно улучшило возможности визуализации при рецидивах РПЖ, продемонстрировав достоверные преимущества в сравнении с ^{18}F -фторхолином [2, 3]. Разработка ПСМА-трейсеров, меченных ^{18}F , позволила нивелировать ограничения, связанные с генераторным типом синтеза ^{68}Ga , а также получить более высокое пространственное разрешение изображения, обусловленное меньшим пробегом протона ^{18}F (при сравнении с ^{68}Ga). Также важным преимуществом ^{18}F -ПСМА-1007 является его быстрый, в большей степени не мочевой, клиренс, что позволяет более четко визуализировать ложе предстательной железы после радикальной простатэктомии [4]. В настоящем исследовании продемонстрированы основные преимущества ^{18}F -ПСМА-1007 по сравнению со стандартно применяемым ^{18}F -фторхолином в выявлении прогрессирования РПЖ.

Цель исследования — сравнение диагностических возможностей ^{18}F -фторхолина и ^{18}F -ПСМА-1007 в выявлении прогрессирования РПЖ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены данные 9 пациентов с увеличением уровня ПСА в сыворотке

крови. Средний уровень ПСА составил 2,75 нг/мл (0,10–9,06 нг/мл). У большинства пациентов (88,9 %) рост уровня ПСА был выявлен после радикальной простатэктомии, в 1 (11,1 %) наблюдении зарегистрирован биохимический рецидив после брахитерапии. Сведения о пациентах представлены в таблице.

Всем пациентам выполнены ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -фторхолином и ^{18}F -ПСМА-1007 с интервалом в пределах 14 дней. Все ПЭТ/КТ-исследования проведены на аппарате Biograph mCT (Siemens, Германия). Исследования выполнены натощак, без водной нагрузки. Средняя введенная радиоактивность ^{18}F -ПСМА-1007 составляла 300 МБк, ^{18}F -фторхолина — из расчета 5 МБк на 1 кг массы тела.

Все исследования проведены в стандартном объеме — от основания черепа до середины бедра, через 80 мин от момента введения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и через 40 мин при сканировании с ^{18}F -фторхолином. Продолжительность каждого исследования составила в среднем 24–30 мин (3 мин на 1 «кровать»).

Анализ ПЭТ/КТ-изображений осуществляли 2 специалиста — рентгенолог и радиолог — с offline-обработкой данных на рабочей станции Syngo via версии 04.01.0000.0004 (Siemens, Германия). Количественный анализ основывался на измерении максимального стандартизованного показателя поглощения РФЛП (SUVmax).

Результаты

В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 проводили после отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином. В 2 (22,2 %) наблюдениях результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 оказались также отрицательными — не удалось установить причину роста уровня ПСА в сыворотке крови. У 7 (77,8 %) из 9 пациентов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 позволила выявить прогрессирование заболевания в виде локального рецидива в 5 (71,4 %), метастатического поражения костей — в 4 (57,1 %) или метастатического поражения лимфатических узлов — в 2 (28,6 %) наблюдениях. В группе пациентов с положительными результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 среднее значение ПСА составило 2,2 нг/мл (0,10–4,91 нг/мл). Стоит обратить внимание, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 в 5 (71,4 %) наблюдениях позволила диагностировать местный рецидив в ложе удаленной предстательной железы (при отрицательных данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином) за счет значительно менее выраженного «фоновое» накопления РФЛП в мочевой моче (клинический случай 1), а также выявить

Общая характеристика больных, включенных в исследование
General characteristics of patients included in the study

Номер пациента A patient number	Год рождения DOB	Уровень простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen level	Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy	Брахитерапия Brachytherapy	Локальный рецидив Local recurrence	Метастазы в лимфатические узлы (количество очагов) Metastatic lymph nodes (the number of foci)	Метастазы в кости (количество очагов) Bone metastases (the number of foci)
1	1954	0,10	+	—	0	0	2
2	1946	0,23	+	—	0	0	0
3	1953	1,37	+	—	0	0	1
4	1951	1,38	+	—	1	0	0
5	1947	2,00	+	—	1	0	0
6	1966	2,48	+	—	1	1	0
7	1945	3,19	+	—	1	2	2
8	1956	4,91	—	+	1	0	1
9	1968	9,06	+	—	0	0	0

метастатическое поражение лимфатических узлов, не увеличенных в размерах, — до 4–5 мм в наибольшем измерении (клинический случай 2).

При анализе уровня накопления ^{18}F -ПСМА-1007 не выявлено корреляции уровня ПСА сыворотки крови и SUVmax (в диапазоне от 2,16 до 17,05). Например, у пациента с наименьшим уровнем ПСА (0,10 нг/мл) на момент диагностики были выявлены очаги в костях с SUVmax до 4,94. Также не было подтверждено зависимости размеров очагов от уровня фиксации ^{18}F -ПСМА-1007 — лимфатические узлы минимальных размеров (4–5 мм) характеризовались накоплением РФЛП до SUVmax 3,13, в то время как очаги в костях до 10 мм — SUVmax не более 2,16.

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 оказалась чувствительнее в выявлении прогрессирования РПЖ после радикальной терапии, позволив в 77,8 % случаев (у 7 из 9 пациентов) обнаружить причину роста уровня опухолевого маркера, а соответственно, подобрать оптимальную тактику лечения данных больных.

Для более подробного сравнения рассмотрим несколько клинических примеров.

Клинический случай 1

Пациенту А., 1947 года рождения, в 2014 г. была выполнена радикальная простатэктомия по поводу РПЖ

(сумма баллов по шкале Глисона 7). Через 4 года после радикального лечения выявлен рост уровня ПСА до 2,00 нг/мл. Для уточнения причины биохимического рецидива проведено исследование с ^{18}F -фторхолином, результаты которого были отрицательными, визуализация ложа предстательной железы оказалась затруднена из-за интенсивного накопления РФЛП в меченой моче, КТ была выполнена без внутривенного контрастного усиления. При дополнительно выполненной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 обнаружен рецидив по левой стенке мочевого пузыря до 9 мм в наибольшем измерении с накоплением РФЛП до SUVmax 17,05. При этом с учетом особенностей выведения ^{18}F -ПСМА-1007 накопление в моче при данном исследовании не превышало SUVmax 3,53, ввиду чего были нивелированы трудности визуализации ложа предстательной железы (рис. 1).

Клинический случай 2

Пациенту В., 1945 года рождения, в 2012 г. выполнена радикальная простатэктомия (сумма баллов по шкале Глисона 7). В течение 6 лет пациент находился под наблюдением, по истечении данного срока было выявлено постепенное повышение уровня ПСА до 3,19 нг/мл. Результаты исследования с ^{18}F -фторхолином оказались отрицательными. При исследовании с ^{18}F -ПСМА-1007 обнаружен не только местный рецидив

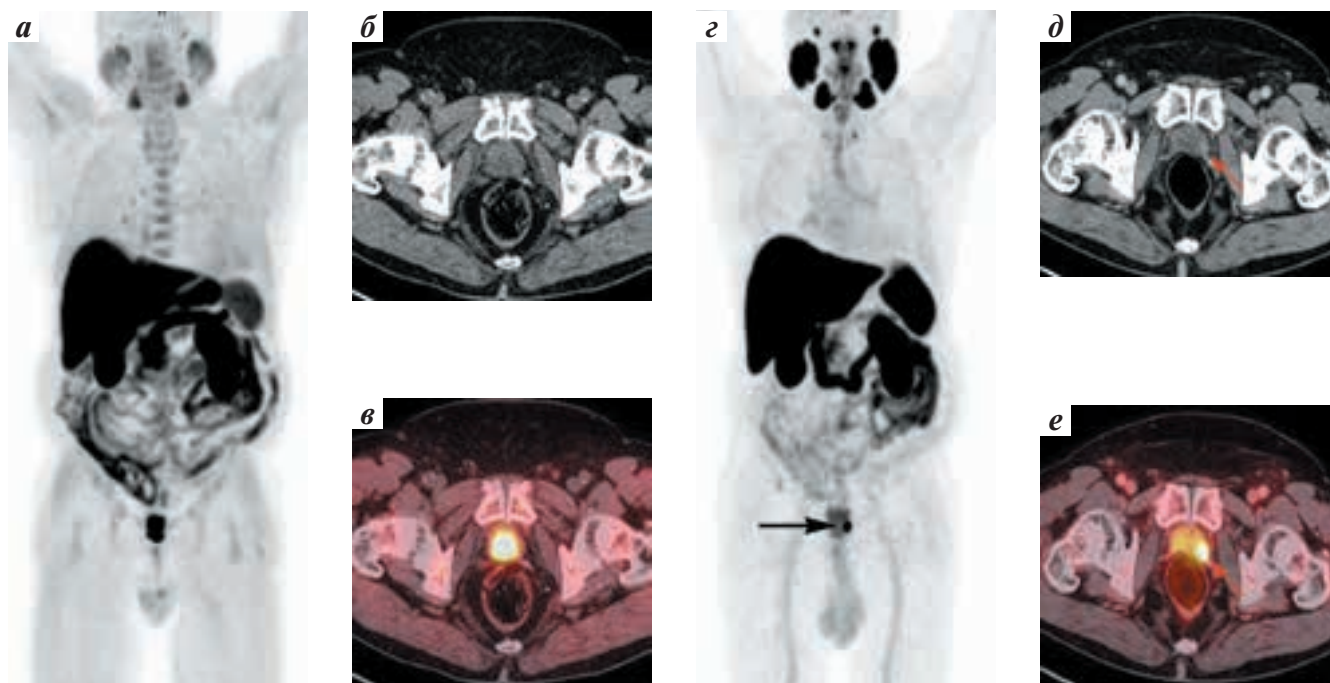


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с ^{18}F -фторхолином (а–в) и ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) (г–е). Рак предстательной железы, состояние после радикальной простатэктомии: а, г – ПЭТ-МІР (проекция максимальной интенсивности) во фронтальной проекции; б, д – КТ в аксиальной проекции; в, е – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции. При исследовании с ^{18}F -фторхолином (а–в) на фоне физиологического распределения радиофармацевтического лекарственного препарата очагов патологического накопления не выявлено, визуализация ложа предстательной железы затруднена из-за интенсивного накопления ^{18}F -фторхолина в мочевой моче. При исследовании с ^{18}F -ПСМА-1007 (г–е) отмечается очаговое патологическое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в узловом образовании по левой стенке мочевого пузыря, соответствующее рецидиву заболевания (стрелки)

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) of a whole body, using ^{18}F -fluorocholine (a–в) and ^{18}F -prostate-specific membrane antigen-1007 (^{18}F -PSMA-1007) (г–е). Prostate cancer after radical prostatectomy: a, г – PET-MIP (maximal intensity projection), frontal projection; б, д – CT, axial projection; в, е – PET/CT, axial projection. No tumor detection with ^{18}F -fluorocholine PET/CT (a–в), no lesions could be detected in prostate fossa, based on adjacent high activity retention in the urinary bladder. ^{18}F -PSMA-1007 (г–е) depicted pathologic PSMA-ligand uptake in the left wall of the urinary bladder (arrows)

заболевания, но и метастазы в мелкие лимфатические узлы малого таза диаметром 4–5 мм с накоплением РФЛП до SUV_{max} 3,13, а также очаговое накопление РФЛП в подвздошной кости и остистом отростке L1 до SUV_{max} 4,86, без видимых структурных изменений по данным КТ (рис. 2, 3).

Обсуждение

Данное исследование, являющееся пилотным в нашей стране, позволило оценить преимущества проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 по сравнению с ^{18}F -фторхолином для выявления причины роста уровня ПСА и подтверждения прогрессирования заболевания.

ПЭТ/КТ-исследования с РФЛП на основе холина и ПСМА показали свои преимущества перед традиционными методами обследования пациента, такими как КТ, МРТ и сцинтиграфия, однако недостаточной была чувствительность ПЭТ/КТ с препаратами холина при уровне ПСА $< 2,0$ нг/мл [5]. ПЭТ/КТ с различными лигандами ПСМА продемонстрировала большую чувствительность при низких значениях ПСА, поэтому

основной областью применения данного обследования стало рестадирование пациентов после радикальной простатэктомии или лучевой терапии. По результатам метаанализа F. E. von Eyben и соавт., ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА позволяет выявить прогрессирование заболевания примерно у 50 % пациентов с уровнем ПСА в пределах 0,5–1,0 нг/мл и у 75 % пациентов с уровнем ПСА $> 1,0$ нг/мл [6]. Результаты последних исследований РФЛП на основе ПСМА подтвердили возможность выявления рецидива заболевания при уровне ПСА в пределах от 0,2 до 0,5 нг/мл (значения опухолевого маркера, при которых наиболее эффективна спасительная терапия) [7]. Ретроспективный анализ результатов обследования 251 пациента с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии также показал высокий потенциал ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 в выявлении прогрессирования заболевания: частота обнаружения очагов составила 94,1; 90,1; 74,5 и 61,5 % соответственно уровням ПСА $\geq 2,0$; 1,0–2,0; 0,5–1,0 и 0,2–0,5 нг/мл [8].

В нашем исследовании минимальный уровень ПСА, при котором было выявлено прогрессирование

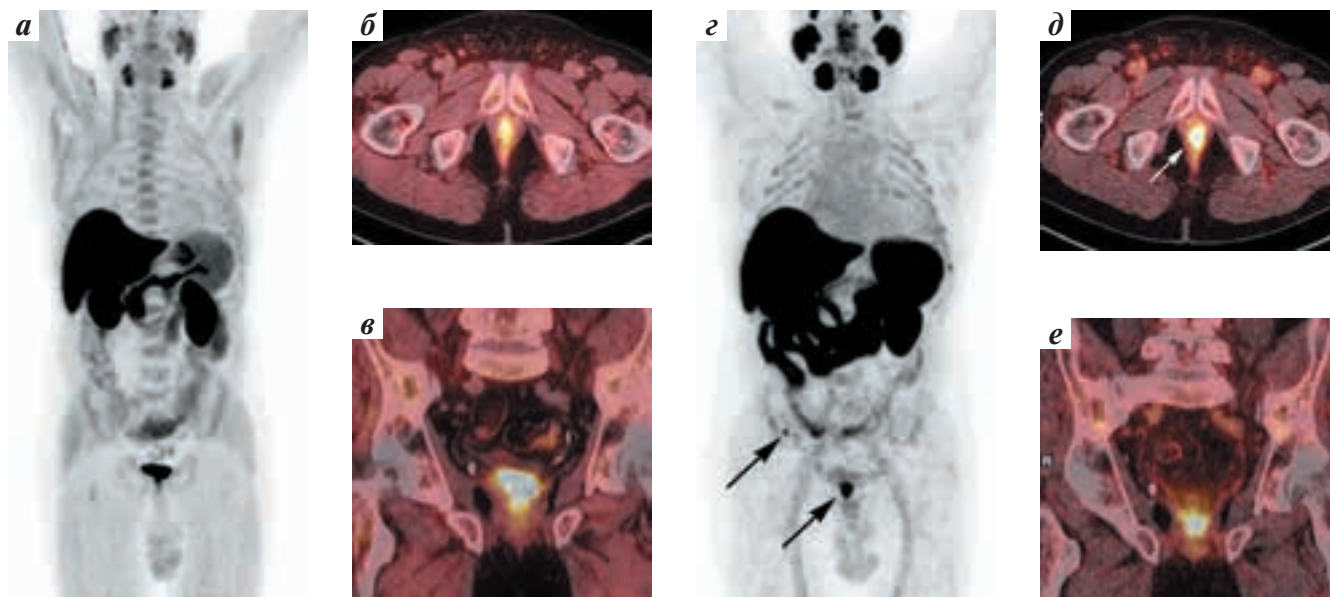


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с ^{18}F -фторхолином (а–в) и ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) (з–е). Рак предстательной железы, состояние после радикальной простатэктомии: а, з – ПЭТ-МІР (проекция максимальной интенсивности) во фронтальной проекции; б, д – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции; в, е – ПЭТ/КТ во фронтальной проекции. При исследовании с ^{18}F -фторхолином (а–в) на фоне физиологического распределения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) очагов патологического накопления не выявлено, визуализация ложа предстательной железы затруднена из-за интенсивного накопления ^{18}F -фторхолина в меченой моче. При исследовании с ^{18}F -ПСМА-1007 (з–е) отмечается очаговое патологическое накопление РФЛП в ложе удаленной предстательной железы, по ходу уретры, а также очаг гиперфиксации РФЛП в правой подвздошной кости (стрелки)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) of a whole body, using ^{18}F -fluorocholine (a–в) and ^{18}F -prostate-specific membrane antigen-1007 (^{18}F -PSMA-1007) (z–e). Prostate cancer after radical prostatectomy: a, z – PET-MIP (maximal intensity projection), frontal projection; б, д – PET/CT, axial projection; в, е – PET/CT, frontal projection. No tumor detection with ^{18}F -fluorocholine PET/CT (a–в), no lesions could be detected in prostate fossa based on adjacent high activity retention in the urinary bladder. ^{18}F -PSMA-1007 (z–e) depicted pathologic PSMA-ligand uptake in the prostate fossa and in the right ilium (arrows)

заболевания, составил 0,1 нг/мл. Однако с учетом отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ПСМА при уровне ПСА 0,23 и 9,06 нг/мл нам не удалось выявить пределы чувствительности данного исследования, что требует проведения дальнейших исследований на больших группах пациентов. При этом стоит помнить о ПСМА-негативных опухолях, которые хоть и составляют не более 10 % наблюдений, но могли встретиться и в данной выборке [9]. По результатам пилотного исследования, выполненного F. Giesel и соавт. в 2018 г., основанного на результатах обследования 12 пациентов с ростом уровня ПСА, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 показала ограниченные возможности при уровне ПСА <0,5 нг/мл [10]. В целом данные ограничения метода можно считать характерными для всех ПСМА-лигандов [11].

Ввиду более низкой позитронной энергии ^{18}F по сравнению с ^{68}Ga и, соответственно, большего пространственного разрешения, выдвинуто предположение о том, что чувствительность ПСМА-ПЭТ может быть увеличена за счет замещения ^{68}Ga изотопом ^{18}F , однако по результатам проведенных исследований на фантомах, оба изотопы в сочетании с ПСМА-лигандами показали схожие результаты [12]. Поэтому основными преимуществами ^{18}F -ПСМА-1007 перед

ПСМА-лигандами, меченными ^{68}Ga , остаются циклотронный синтез, больший период полураспада (при необходимости позволяющий использовать один синтез препарата для нескольких ПЭТ-центров), а также низкий мочевой клиренс, обеспечивающий лучшую визуализацию ложа предстательной железы и лимфатических узлов малого таза.

Внедрение ПСМА-лигандов позволило улучшить диагностику рецидивов РПЖ за счет большей чувствительности при низких уровнях ПСА, а дополнительная замена изотопа ^{68}Ga на ^{18}F обеспечила больший выход РФЛП при синтезе и, что самое важное, улучшила визуализацию ложа предстательной железы и лимфатических узлов малого таза за счет преимущественно гепатобилиарной экскреции данного РФЛП.

Основным ограничением большинства исследований, посвященных возможностям ПСМА-лигандов, в том числе и нашего, является недостаточно частая морфологическая верификация выявленных ПЭТ-положительных очагов. Отчасти это связано с небольшими размерами патологических очагов и/или недоступностью их для биопсии. При этом ПСМА-лиганды в целом характеризуются высокой положительной прогностической ценностью, что позволяет с большей

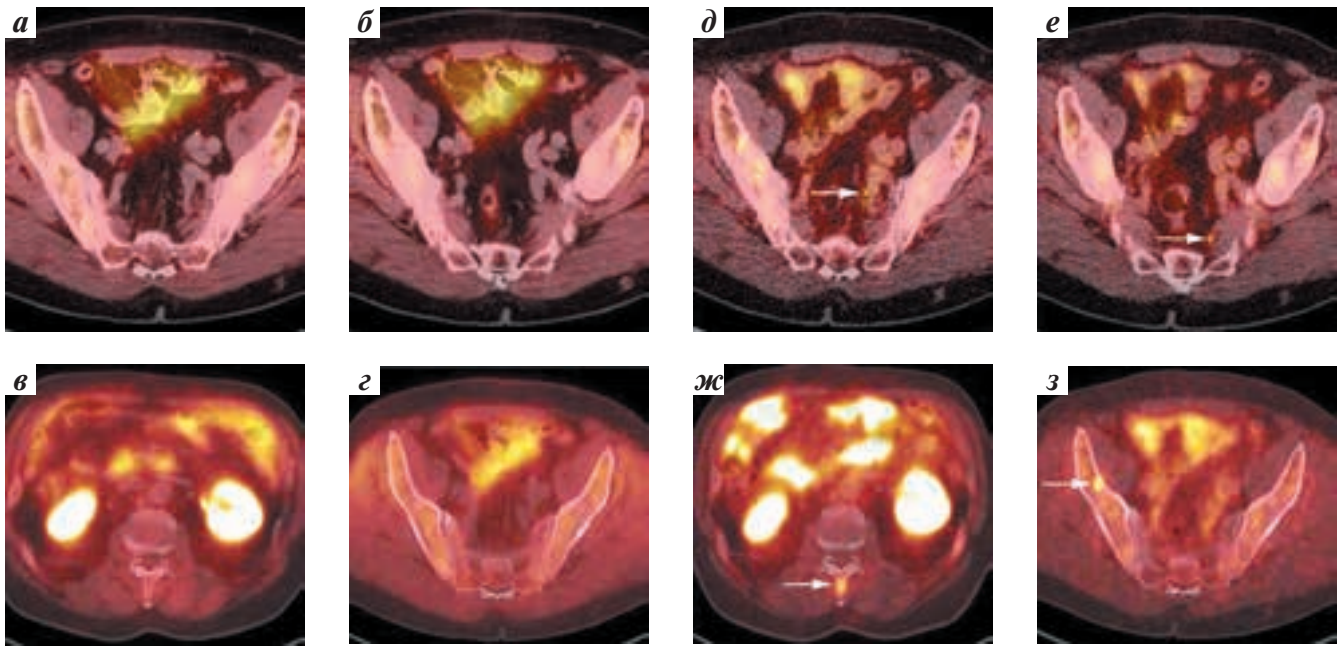


Рис. 3. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с ^{18}F -фторхолином (а–г) и ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) (д–з). Рак предстательной железы, состояние после радикальной простатэктомии. ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции. При исследовании с ^{18}F -фторхолином (а–г) на фоне физиологического распределения радиофармацевтического лекарственного препарата очагов патологического накопления не выявлено. При исследовании с ^{18}F -ПСМА-1007 (д–з) определяется очаговое патологическое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в лимфатических узлах малого таза диаметром до 4–5 мм (д, е), а также в остистом отростке L1-позвонка (ж) и в правой подвздошной кости (з) (стрелки)

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) of a whole body, using ^{18}F -fluorocholine (a–г) and ^{18}F -prostate-specific membrane antigen-1007 (^{18}F -PSMA-1007) (д–з). Prostate cancer after radical prostatectomy. PET/CT, axial projection. No tumor detection with ^{18}F -fluorocholine PET/CT (a–г). ^{18}F -PSMA-1007 (д–з) depicted pathologic PSMA-ligand uptake in the sub centimeter (4–5 mm) pelvic lymph nodes (д, е), in the spinous process of L1 (ж) and in the right ilium (з) (arrows)

долей вероятности судить об истинно-положительных результатах обследования [4].

Заключение

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 продемонстрировала высокий уровень выявления

патологических изменений при увеличении уровня ПСА в сыворотке крови, а также наглядно показала преимущества по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в обнаружении местного рецидива заболевания, пораженных, но не увеличенных в размерах, лимфатических узлов и в ранней диагностике костных метастазов.

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. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Eder M. et al. [^{68}Ga]Gallium labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(6):1085–6. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.
3. Morigi J.J., Stricker P.D., van Leeuwen P.J. et al. Prospective comparison of ^{18}F fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. J Nucl Med 2015;56(8):1185–90. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
4. Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. F18 labelled PSMA1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:678–88.
5. von Eyben F.E., Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun 2014;35(3):221–30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040.
6. von Eyben F.E., Picchio M., von Eyben R. et al. ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 2018;4(5):686–93. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.002.
7. Pfister D., Bolla M., Briganti A. et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol 2014;65(6):1034–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.013.
8. Giesel F.L., Knorr K., Will L. et al. Detection efficacy of ^{18}F -PSMA-1007

- PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Nucl Med 2019;60(3):362–8. DOI: 10.2967/jnumed.118.212233.
9. Budäus L., Leyh-Bannurah S.R., Salomon G. et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. Eur Urol 2016;69(3):393–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.
10. Giesel F.L., Will L., Kesch C. et al. Biochemical recurrence of prostate cancer: initial results with 18F-PSMA-1007 PET/CT. J Nucl Med 2018;59(4):632–5. DOI: 10.2967/jnumed.117.196329.
11. Dietlein F., Kobe C., Neubauer S. et al. PSA-stratified performance of ¹⁸F and ⁶⁸GaPSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. J Nucl Med 2017;58(6):947–52. DOI: 10.2967/jnumed.116.185538.
12. Kemerink G.J., Visser M.G., Franssen R. et al. Effect of the positron range of 18F, 68Ga and 124I on PET/CT in lung equivalent materials. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(5):940–8. DOI: 10.1007/s00259-011-1732-1.

Вклад авторов

Н.А. Мещерякова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, руководство исследованием;
 А.И. Пронин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 А.А. Оджарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Д.И. Невзоров: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions

N.A. Meshcheriakova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 M.B. Dolgushin, V.B. Matveev: developing the research design, research lead;
 A.I. Pronin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 A.A. Odzharova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 D.I. Nevzorov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Мещерякова/N.A. Meshcheriakova: <http://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
 М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
 А.И. Пронин/A.I. Pronin: <http://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
 В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <http://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А.А. Оджарова/A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
 Д.И. Невзоров/D.I. Nevzorov: <http://orcid.org/0000-0003-2969-0191>

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: 07.08.2019. **Принята к публикации:** 04.09.2019.

Article received: 07.08.2019. **Accepted for publication:** 04.09.2019.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-77

Рецензия на статью «ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Первый сравнительный опыт»

Review of the article “ ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience”

Статья, безусловно, актуальна как с научной, так и с клинической точки зрения, является пионерской для отечественной онкоурологии и радиологии.

Представлены первоначальные результаты клинического использования современного высокоспецифичного препарата ^{18}F -простатический специфический мембранный антиген-1007 (^{18}F -ПСМА-1007) для ранней диагностики рецидива рака предстательной железы методом позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

Несомненный интерес представляют данные, свидетельствующие о возможностях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 с высокой точностью диагностировать локальный рецидив, метастатическое поражение лимфатических узлов нормальных размеров, а также метастазы в кости у больных с низкими значениями простатического специфического антигена (ПСА). Результаты ПЭТ/КТ в данной подгруппе больных меняют традиционные представления о развитии рецидивного процесса, требуют изменения диагностических алгоритмов, помогают оптимизировать лечебную тактику.

Использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 в клинической практике позволит реализовать концепцию персонифицированного подхода к лечению рецидивов рака предстательной железы — точно идентифицировать группу пациентов с олигометастатическим

поражением на ранних этапах, имеющих преимущества при использовании локальных методов лечения, а также оценить его эффективность.

Целью исследования являлось сопоставление результатов ПЭТ/КТ с 2 препаратами, используемыми в современной ПЭТ-диагностике у больных с биохимическим рецидивом рака предстательной железы, — ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F -фторхолином. Небольшое число больных, представленное в работе, объясняется тем, что в анализ были включены только пациенты, обследование которых с применением ^{18}F -фторхолина не позволило диагностировать локализацию рецидивного процесса. Авторы исходили из концепции, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 имеет более высокие диагностические показатели по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином. Современные данные литературы подтверждают это, однако только у пациентов с низким уровнем ПСА (ниже 1,0–1,5 нг/мл). При более высоких уровнях ПСА точность метода с указанными препаратами соизмерима. В представленной группе больных определяется достаточно широкий разброс значений ПСА — от 0,1 до 9,1 нг/мл. Поэтому интерес представляют также больные, у которых результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 были отрицательными, а использование ^{18}F -фторхолина позволило диагностировать рецидивный процесс. Вероятно, эти данные будут представлены в последующих работах коллектива авторов статьи.

*О.В. Мухортова, д.м.н., старший научный сотрудник
(ПЭТ-центр отдела ядерной диагностики ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)*

Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации

О.Б. Карякин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Введение. В России в 2018 г. у 40,4 % пациентов с раком предстательной железы заболевание было выявлено в III–IV стадиях, при которых требуется комбинированное и комплексное лечение, в том числе гормональная терапия. В процессе лечения неизбежно опухоль приобретает черты кастрационно-резистентности. В настоящее время существует несколько лекарственных препаратов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), однако до сих пор нет стандартов по оптимальному выбору лекарственного препарата у таких пациентов, данных по нежелательным явлениям, продолжительности и качеству жизни больных.

Цель исследования — описать схемы лечения пациентов с мКРРПЖ, получающих химиотерапию/гормональную терапию в качестве 1-й и 2-й линий, характеристики пациентов и заболевания, обосновать выбор терапии, описать ответ опухоли на лечение, типы прогрессирования заболевания при химиотерапии и гормональной терапии, причины прекращения лечения, последовательность лечения, оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 341 пациента из 41 лечебно-профилактического учреждения России. Общая продолжительность наблюдения для каждого пациента составила до 24 мес, кроме случаев смерти больного или выбытия из-под наблюдения.

Результаты. На момент первичной диагностики рака предстательной железы у 198 (58,1 %) больных была выявлена IV стадия онкологического заболевания. Сумма баллов по шкале Глисона 8–10 определена у 118 (40,5 %) пациентов. Медиана уровня простатического специфического антигена составила 42,1 нг/мл (0,075–11 743 нг/мл). Медикаментозная кастрация проведена у 304 (89,1 %) пациентов. Андрогендепривационная терапия продолжительностью <6 мес применялась у 26 (7,6 %) больных, ≥6 мес <24 мес — у 138 (40,5 %), ≥24 мес — у 142 (41,6 %), не проводилась у 33 (9,7 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены у 101 (29,8 %) пациента, в кости — у 293 (86,4 %), в печень — у 12 (3,5 %), в легкое — у 24 (7,1 %), в мозг — у 3 (0,9 %), в другие локализации — у 29 (8,6 %). На момент окончания наблюдательного периода 158 (46,0 %) из 341 пациента живы, 97 (28,4 %) умерли и 73 (21,4 %) потеряны для последующего наблюдения. Результаты лечения с применением терапии 1-й линии были оценены у 317 пациентов. Лечение прервано в 163 (51,4 %) из 317 случаев. Основной причиной прекращения лечения (131/163, 80,3 %) стало прогрессирование заболевания. Терапия 2-й линии была начата у 124 пациентов. Лечение с использованием терапии 2-й линии прервано у 62 (50,8 %) пациентов. Причиной прекращения лечения у 41 (68,3 %) пациента стало прогрессирование заболевания, у 11 (17,7 %) — решение пациента, у 1 (1,6 %) — негематологическая токсичность, у 11 (17,7 %) — другие причины. Частота нежелательных явлений, о которых сообщалось в исследовании, была невысокой — зарегистрировано 6 случаев у 5 пациентов.

Заключение. Это исследование показывает эпидемиологические закономерности мКРРПЖ, подходы к лечению заболевания и результаты в реальной клинической практике в ходе диагностики и лечения мКРРПЖ в России. В российской популяции пациентов выявление рака предстательной железы остается на высоком уровне в IV стадии, при котором имеются отдаленные метастазы (58,1 % пациентов), при этом подтверждается высокая частота метастазирования рака предстательной железы в кости (86,4 % пациентов). Длительное лекарственное лечение мКРРПЖ возможно у меньшинства пациентов из тех, которые начинают химиотерапию 1-й линии; 2-я линия терапии начата только у 36,4 % больных.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, гормональная терапия, кабазитаксел, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид

Для цитирования: Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2019;15(3):78–88.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-78-88

The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation

O.B. Karyakin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. In Russia in 2018, prostate cancer in 40.4 % of patients was detected in stages III–IV, which requires combined and complex treatment, including hormone therapy. In the course of treatment, the tumor inevitably acquires the features of castration resistance. Currently, there are several drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), however, there are still no standards for the optimal drug choice in patients with mCRPC, data on adverse events, duration and quality of life of patients.

The study objective is describe treatment regimens for patients with mCRPC who are receiving chemotherapy/hormone therapy as the 1st and 2nd line of therapy, describe the characteristics of patients and diseases, justify the choice of therapy, describe the response of a tumor to the treatment, the types of disease progression during chemotherapy and hormone therapy, reasons for the discontinuation of treatment, treatment sequence, assessment of the overall and progression-free survival.

Materials and methods. The study included and analyzed 341 patients from 41 medical institutions in Russia. The total follow-up for each patient was up to 24 months, except of the cases of death of a patient or withdrawal from the observation.

Results. At the time of the initial diagnosis of prostate cancer in 198 patients (58.1 %) stage IV cancer was detected. The Gleason index of 8–10 points was determined in 118 (40.5 %) patients. The median prostatic specific antigen level (min–max) was 42.1 ng/ml (0.075–11 743 ng/ml). Medical castration was underwent in 304 (89.1 %) patients. Duration of androgen deprivation therapy <6 months – 26 (7.6 %) patients, ≥6 months <24 months – 138 (40.5 %), ≥24 months – 142 (41.6 %), not performed – 33 (9.7 %). Localization of metastases to regional lymph nodes was detected in 101 (29.8 %) patients, bones – 293 (86.4 %), liver – 12 (3.5 %), lung – 24 (7.1 %), brain – 3 (0.9 %), other localizations – 29 (8.6 %). At the end of the observation period, 158/341 (46 %) of the patients were alive, 97/341 (28.4 %) patients died and 73/341 (21.4 %) of the patients were lost for follow-up. The results of treatment using 1st line therapy were evaluated in 317 patients. The treatment was interrupted in 163/317 (51.4 %) cases. The main reason for the cessation of treatment (131/163, 80.3 %) was the progression of the disease. The 2nd line therapy was started in 124 patients. Treatment using the 2nd line therapy was discontinued in 62 patients (50.8 %). The reason for the cessation of the treatment in 41 patients (68.3 %) was the progression of the disease, in 11 patients (17.7 %) – the decision of the patient, in 1 patient (1.6 %) – non-hematological toxicity, in 11 patients (17.7 %) – other reasons.

Conclusion. This study shows the epidemiological patterns of mCRPC, the approaches to treating the disease and the results in real clinical practice during the diagnosis and treatment of mCRPC in the Russian Federation. In the Russian patient's population, the detection of prostate cancer remains at a high level in stage IV in which a patient has distant metastases (58.1 % of patients), while the high frequency of prostate cancer metastasis in bones is confirmed (86.4 % of patients). Long-term drug treatment of mCRPC is possible in the minority of patients, of all patients who start 1st line chemotherapy, the 2nd line of therapy is started only in 36.4 % of patients.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, hormone therapy, cabazitaxel, docetaxel, abiraterone, enzalutamide

For citation: Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):78–88.

Введение

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин в России с продолжающимся неуклонным ростом. Так, в 2008 г. на 100 тыс. населения было зарегистрировано 60 случаев заболевания, а в 2018 г. – 162,2 [1]. Всего в 2018 г. взяты на учет 41 577 мужчин. Остаются поздняя обращаемость и диагностика этого заболевания. Прогноз заболеваемости тесно связан со стадией. В 2018 г. распределение по стадиям было следующим: I – 13,5 %, II – 45,1 %, III – 21,5 %, IV – 18,9 %. Радикальное лечение возможно лишь при I–II стадиях. В более поздних стадиях требуются комбинированное и комплексное лечение и постоянная поддерживающая терапия.

Летальность на 1-м году жизни с момента установления диагноза составляет 7,8 % [1]. На протяжении многих лет основным видом лекарственного лечения распространенного рака предстательной железы остается гормональная терапия. Такой подход позволяет добиться ремиссии заболевания, улучшить качество жизни. Однако в процессе лечения заболевание неизбежно становится рефрактерным к кастрации.

Признаками кастрационно-рефрактерного рака являются: рост уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне кастрационного уровня тестостерона (менее 40 нг/дл), появление новых опухолевых очагов. Помимо указанных признаков отмечается ухудшение качества жизни пациента. Последующее прогрессирование заболевания неминуемо приводит к гибели больного. Лечение этих пациентов направлено на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Основным видом лечения является гормональная депривация андрогенов, или андроген-депривационная терапия, как в качестве базовой терапии, так и в сочетании с химиотерапией и гормональными препаратами 1-й и 2-й линий. Течение заболевания в большинстве случаев индивидуально и по срокам развития, и по клиническому течению. В связи с этим довольно трудно дать четкие рекомендации по лечению на различных этапах заболевания. Разработаны основные принципы лечения этих больных, что отражено в практических рекомендациях RUSSCO [2].

Возможны следующие варианты лечения: химиотерапия таксанопроизводными доцетакселом

или кабазитакселом, гормонотерапия абиратероном или энзалутамидом, радионуклидная терапия радием-223 (при метастазах в кости и отсутствии висцеральных метастаз), а также их различные последовательности.

С учетом вышесказанного было запланировано национальное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование PROSCA (номер исследования DIREGL06968), основной целью которого было получение информации о схемах лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в России, которым проводились 1-я и 2-я линии химиотерапии/гормонотерапии.

Был создан регистр для описания схем лечения мКРРПЖ в России. В регистр внесли пациентов, которым проводились химиотерапия, гормонотерапия, их различные последовательности в период лечения и наблюдения за этим заболеванием. Для исследования стандартов лечения мКРРПЖ в рутинной практике проведена выборка репрезентативной популяции для описания пациентов с этим заболеванием. Таким образом, участвующие центры также отражали общие стандарты лечения пациентов с мКРРПЖ. Это исследование было наблюдательным, что позволило исследователям предложить схемы лечения на основании их опыта и знаний.

Материалы и методы

Отбор центров и пациентов. Из крупнейших городов России в исследование был включен 41 центр (онкоурологи, химиотерапевты, онкологи). Были приняты во внимание врачебный опыт и число принимаемых пациентов. В исследование вошли больные, наблюдающиеся у врача-онколога амбулаторно в соответствии с критериями включения:

- морфологически подтвержденный метастатический рак предстательной железы;
- устойчивость к кастрации (прогрессирование после выполненной гормонотерапии (медицинская или хирургическая кастрация, максимальная блокада андрогенами);
- статус по шкале ECOG ≤ 2 ;
- намерение врача начать химиотерапию/гормональную терапию для лечения мКРРПЖ;
- подписанное информированное согласие;
- возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения:

- пациенты, уже получающие лечение по поводу мКРРПЖ;
- участие в другом клиническом исследовании, имеющем дизайн слепого.

Общая продолжительность наблюдения для каждого пациента составляла до 24 мес, кроме случаев смерти пациента или выбытия из-под наблюдения.

Исследование закончилось, когда все пациенты завершили наблюдение в соответствии с протоколом или выбыли из исследования. Число набранных пациентов составило 350. Целевое ожидаемое число пациентов на центр было 8–10.

Сбор данных. Не было запланировано проведение каких-либо специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, за исключением сбора данных с помощью бумажной Индивидуальной регистрационной карты (ИРК), которая использовалась для каждого участника исследования (пациента).

Сбор данных по безопасности: нежелательные явления. Информация обо всех нежелательных явлениях, о которых добровольно сообщалось пациентом, либо установленных исследователем при физическом осмотре или иным способом, была собрана и занесена в бланк отчета о случаях нежелательных явлений, а затем выполнена соответствующая проверка.

Управление данными, мониторинг исследования, валидация. В этом исследовании ИРК не выступали в качестве первичной документации. Все данные, внесенные в ИРК, были подтверждены по запросу записями в первичной документации. Бумажные ИРК были использованы для сбора данных. Мониторинг выполняли путем проведения дистанционных и локальных визитов в соответствии с Руководством для наблюдательных исследований версии 3.0 от 10.08.2017.

Общие статистические положения. В связи с тем, что исследование наблюдательное, все применяемые статистические методы являются описательными по своей природе и применяются в исследовательских целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы (ДИ). Все методы статистического анализа использовали при уровне значимости 5 %, применяя двусторонние тесты или двусторонние ДИ.

Анализ полученных данных является максимально описательным, однако внесены корректировки для множественных сравнений. Общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования оценивали с использованием метода Каплана–Майера. Медианы выживаемости приведены с соответствующими 95 % ДИ.

Результаты

Исследование было проведено в 41 центре России, общее число включенных пациентов составило 350. Данные 9 больных были исключены из окончательного анализа, 5 пациентов — из-за наличия критериев исключения (уже получали лечение по поводу мКРРПЖ), и для 4 пациентов не было возможности проверить данные. Таким образом, полный набор данных для анализа был основан на результатах лечения 341 пациента.

На момент окончания наблюдательного периода 158 (46,3 %) из 341 пациента живы, 97 (28,4 %) умерли и 73 (21,4 %) потеряны для последующего наблюдения. Исследователь контролировал состояние больного при каждом посещении.

Популяция пациентов ($n = 341$) включала мужчин, средний возраст которых составил 66 лет (38–86 лет), со средней массой тела 82 кг (52–140 кг) и средним ростом 174 см (155–190 см). Статус по шкале ECOG 1 имели большинство пациентов – 217 (63,6 %), ECOG 2 – 88 (25,8 %) больных, ECOG 0 – 36 (10,6 %) и ECOG 3–4 – 0 (0 %).

Наиболее частыми сопутствующими патологиями были сердечно-сосудистые заболевания (126/341, 37,0 %), хронические заболевания легких (27/341, 7,9 %) и сахарный диабет без осложнений (21/341, 6,2 %).

В начале исследования никаких симптомов заболевания не наблюдалось у 66 (19,4 %) пациентов, различные симптомы заболевания средней тяжести выявлены у 253 (74,2 %) больных, тяжелые симптомы проявления болезни – у 22 (6,5 %).

Не было необходимости в регулярном применении ненаркотических анальгетиков у 283 (83,0 %) пациентов. Неопиоидные анальгетики применяли нерегулярно 164 (48,1 %) пациента, бисфосфонаты – 188 (55,3 %). Уровень боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. У большинства пациентов на начальном этапе боли отсутствовали или были умеренными: у 62 (18,2 %) пациентов уровень по визуальной аналоговой шкале составил 0, у 70 (20,6 %) – 1, у 78 (22,9 %) – 2.

На момент первичной диагностики рака предстательной железы у 198 (58,1 %) больных была выявлена IV стадия онкологического заболевания, у 24 (7,1 %) пациентов обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1 и M0), а у 178 (52,5 %) – отдаленные метастазы (M1). У большинства пациентов гистологически подтверждена аденокарцинома. Нейроэндокринный компонент был диагностирован у 4 (2,0 %) пациентов.

Опухоль предстательной железы гистологически оценена по шкале Глисона на сумму баллов ≤ 7 у 173 (59,5 %) пациентов и на 8–10 – у 118 (40,5 %).

Медиана уровня ПСА составила 42,1 нг/мл (0,075–11743 нг/мл), среднее значение времени от момента постановки диагноза мКРПЖ до включения в исследование ($n = 336$) – 71,9 дней (95 % ДИ 48,1–95,8), медиана времени от момента постановки диагноза мКРПЖ до включения в исследование – 18 дней (17–3024 дней).

Среди всех пациентов, включенных в анализ, 304 (89,1 %) больных получали гормональную терапию в целях медикаментозной кастрации, включая 200 (58,7 %) пациентов только с лекарственной кастрацией

и 105 (30,8 %) пациентов, которым проведена как лекарственная, так и хирургическая кастрация.

Перед включением в исследование андрогендепривационная терапия продолжительностью < 6 мес применялась у 26 (7,6 %) больных, ≥ 6 мес и < 24 мес – у 138 (40,5 %), ≥ 24 мес – у 142 (41,6 %), не проводилась у 33 (9,7 %).

Последнее прогрессирование перед включением в исследование оценивалось по нескольким параметрам: повышение уровня ПСА – у 313 (92,1 %), клиническое прогрессирование (ухудшение симптомов или боль, связанная с заболеванием) – у 139 (40,9 %) и радиологическое прогрессирование – у 187 (55,0 %).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы исходно отмечены у 101 (29,8 %) больного, в кости – у 293 (86,4 %), в печень – у 12 (3,5 %), в легкое – у 24 (7,1 %), в мозг – у 3 (0,9 %), в другие локализации – у 29 (8,6 %).

Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Во время визита 1 исследователь планировал схему лечения и назначал препараты для терапии 1-й линии.

Согласно протоколу терапия 1-й линии была запланирована для всех включенных в исследование больных, однако фактически она была начата у 321 пациента. Отсутствуют данные 20 пациентов, которые не начали терапию 1-й линии. Результаты лечения с применением терапии 1-й линии были оценены у 317 больных. Лечение прервано у 163 (51,4 %) из 317 пациентов, основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания (131/163, 80,3 %). Прекращение лечения из-за гематологической токсичности было зарегистрировано у 7 (4,3 %) из 163 пациентов, из-за негематологической токсичности – у 2 (1,2 %), вследствие решения пациента – у 9 (5,6 %).

Выбор препаратов для терапии 1-й линии. Большинство пациентов (> 80 %) получали доцетаксел, митоксантрон или абиратерон. Схемы лечения выглядели следующим образом:

- доцетаксел вводили внутривенно в средней однократной дозе 75,0 мг/м². Медиана продолжительности лечения составила 25,3 нед (1,0–110,4 нед), медиана количества циклов лечения – 6 (1–36);
- митоксантрон вводили внутривенно в средней однократной дозе 12 мг/м² (9–14 мг/м²). Медиана продолжительности лечения – 15,9 нед (1,3–97,7 нед), медиана количества циклов лечения – 5,5 (1–17);
- абиратерон назначали в средней однократной дозе 1000 мг (1000–1250). Медиана продолжительности лечения – 54,3 нед (36,1–74,9 нед).

Выбор препаратов 1-й линии указан в табл. 2.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 341$)

Table 1. Baseline characteristics of the patients ($n = 341$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	66 (38–86)
Медиана массы тела (min–max), кг Median body mass (min–max), kg	82 (52–140)
Медиана роста (min–max), см Median height (min–max), cm	174 (155–190)
Исходный функциональный статус по шкале ECOG, n (%): Baseline ECOG performance status, n (%):	
0	36 (10,6)
1	217 (63,6)
2	88 (25,8)
3–4	0
Ранее проведенное лечение, n (%): Previous treatment, n (%):	
хирургическое (простатэктомия) surgical (prostatectomy)	46 (13,5)
лучевая терапия radiation therapy	89 (26,1)
брахитерапия brachytherapy	9 (2,6)
медикаментозное medications	308 (90,3)
гормональная терапия hormone therapy	304 (89,1)
химиотерапия chemotherapy	2 (0,6)
иммунотерапия immunotherapy	2 (0,6)
другое other	27 (7,9)
лечение не проводилось no treatment	8 (2,3)
Продолжительность андрогендепривационной терапии, n (%): Duration of androgen deprivation therapy, n (%):	
<6 мес <6 months	26 (7,6)
≥6 мес <24 мес ≥6 months <24 months	138 (40,5)
≥24 мес ≥24 months	142 (41,6)
не проводилась wasn't performed	2 (0,6)
нет данных no data	33 (9,7)
Исходная локализация метастазов, n (%): Baseline localization of metastases, n (%):	
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	101 (29,8)
кости bones	293 (86,4)
печень liver	12 (3,5)
легкое lung	24 (7,1)
мозг brain	3 (0,9)
другие локализации other locations	29 (8,6)

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана уровня простатического специфического антигена (min–max), нг/мл Median prostate-specific antigen level (min–max), ng/ml	42,1 (0,075–11 743)
Вид кастрации, <i>n</i> (%): Castration type, <i>n</i> (%):	
только медикаментозная only drug-induced	200 (58,7)
только хирургическая only surgical	35 (10,3)
медикаментозная и хирургическая drug-induced and surgical	105 (30,8)
неизвестно unknown	1 (0,3)

Таблица 2. Выбор препаратов для терапии 1-й линии

Table 2. Choice of drugs for 1st line therapy

Препарат Drug	<i>n</i>	%
Доцетаксел Docetaxel	239	74,5
Абиратерон Abiraterone	48	15,0
Митоксантрон Mitoxantrone	20	6,2
Кабазитаксел Cabazitaxel	3	0,9
Фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный Recombinant tumor necrosis factor – thymosin alpha-1	2	0,6
Паклитаксел Paclitaxel	2	0,6
Цисплатин Cisplatin	1	0,3
Октреотид Octreotide	2	0,6
Первичная гормональная терапия (гозерелин, бикалутамид, лейпрорелин) Primary hormone therapy (goserelin, bicalutamide, leuprorelin)	4	2,0
Всего Total	321	100

Снижение дозы было зарегистрировано у пациентов, получавших абиратерон (1/317, 0,3 %), митоксантрон (3/317, 0,9 %) и доцетаксел (26/317, 8,2 %). Основной причиной снижения дозы была гематологическая токсичность (у 21 пациента, получавшего доцетаксел, и у 1 пациента, получавшего абиратерон). Негематологическая токсичность наблюдалась у 5 пациентов, применявших доцетаксел.

Выбор препаратов для терапии 2-й линии. Терапию 2-й линии планировалось провести 135 больным (данные доступны по 132 пациентам). В течение периода наблюдения терапия 2-й линии была начата у 124 пациентов. Все они получали терапию 1-й линии (у 8 больных терапия не проводилась, причина неизвестна). Между визитом 2 (6 ± 1 мес после включения в исследование) и визитом 3 (12 ± 1 мес) 118 (59,9 %)

Таблица 3. Выбор препаратов для терапии 2-й линии

Table 3. Choice of drugs for 2nd line therapy

Препарат Drug	n	%
Абиратерон Abiraterone	36	29,0
Доцетаксел Docetaxel	33	26,6
Кабазитаксел Cabazitaxel	28	22,6
Митоксантрон Mitoxantrone	11	8,9
Паклитаксел Paclitaxel	1	0,8
Прочие (бикалутамид, дегареликс, гозерелин, трипторелин, винорельбин, гормоны) Other (bicalutamide, degarelix, goserelin, triptorelin, vinorelbine, hormones)	15	12,0
Всего Total	124	100

из 197 пациентов продолжали получать терапию 1-й линии, тогда как 28 (14,2 %) из 197 пациентов продолжали лечение 2-й линии; 51 (25,9 %) из 131 больного прекратил лечение 1-й линии и начал терапию 2-й линии. Между визитом 3 (12 ± 1 мес) и визитом 4 (18 ± 1 мес) 51 (38,9 %) из 131 пациента продолжал получать терапию 1-й линии, а 48 (36,6 %) из 131 пациента — терапию 2-й линии. Между визитами 4 (18 ± 1 мес) и 5 (22–24 мес) 28 (32,6 %) из 86 пациентов продолжали получать терапию 1-й линии, а 49 (57,0 %) из 86 пациентов — терапию 2-й линии.

Выбор препаратов 2-й линии указан в табл. 3.

Доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон являются наиболее часто используемыми препаратами терапии 2-й линии, на которые приходится более 80 % назначенных лекарств: из 124 пациентов доцетаксел применяли 33 (26,6 %), кабазитаксел — 28 (22,4 %), абиратерон — 36 (29,0 %) и митоксантрон — 11 (8,9 %).

Схемы и дозы применяемых препаратов были указаны ранее.

У 120 (98,4 %) из 124 пациентов во время терапии 2-й линии снижения дозы лекарственных препаратов не потребовалось, однако у 2 больных дозы препаратов были снижены: у одного — из-за гематологической токсичности, у другого — из-за негематологической токсичности. Лечение с использованием терапии 2-й линии было прервано у 62 (50,8 %) пациентов. Причиной прекращения лечения у 41 (68,3 %) пациента стало прогрессирование заболевания, у 11 (17,7 %) — решение пациента, у 1 (1,6 %) — негематологическая токсичность, у 11 (17,7 %) — другие причины.

В 2 случаях сообщалось о 2 типах причин прекращения лечения (прогрессирование/негематологическая токсичность и прогрессирование/решение пациента).

Медицинские специалисты, вовлеченные в планирование 1-й линии лечения 341 пациента, представлены в табл. 4.

Факторы, повлиявшие на выбор терапии 2-й линии ($n = 132$):

- состояние пациента (нет симптомов; умеренные симптомы; тяжелые симптомы): нет — 51 (38,6 %), да — 81 (61,4 %);
- биохимическая прогрессия (изолированный рост уровня ПСА): нет — 25 (18,9 %), да — 107 (81,1 %);
- изолированные костные метастазы: нет — 59 (44,7 %), да — 73 (55,3 %);
- продолжительность андрогендепривационной терапии: ($<12/>12$ мес): нет — 106 (80,3 %), да — 19 (14,4 %);
- другие факторы: нет — 117 (88,6 %), да — 15 (11,4 %).

Оценка опухолевого ответа в терапии 1-й линии. Через 6 мес наблюдения среди пациентов, получавших терапию 1-й линии, полный ответ отмечен у 19 (6,3 %), частичный ответ — у 93 (30,6 %), стабилизация заболевания — у 113 (37,2 %), прогрессирование заболевания — у 78 (25,7 %) (табл. 5).

Описание изменений статуса по шкале ECOG в течение исследования. Статус по шкале ECOG менялся с момента периода наблюдения до визита 5. На визите 2 (6 мес) из 301 пациента 162 (53,8 %) больных имели ECOG 1,

Таблица 4. Специалисты, вовлеченные в планирование терапии 1-й линии

Table 4. Specialists involved in planning of 1st line therapy

Участник междисциплинарной команды Member of a multidisciplinary team	Число пациентов, n Number of patients, n	%
Уролог Urologist	42	12,3
Хирург-онкоуролог/онкоуролог Surgeon-oncological urologist/oncological urologist	225	65,9
Онколог-химиотерапевт Oncologist-chemotherapist	262	76,8
Другие специалисты Other specialists		
Специалист по лучевой терапии Radiation therapy specialist	95	27,8
Хирург-онколог Surgical oncologist	2	0,6
Онколог Oncologist	2	0,6

Таблица 5. Оценка ответа на терапию 1-й линии через 6 мес наблюдения

Table 5. Evaluation of the response to 1st line therapy after six-month follow-up

Ответ Response	n	%
n = 304		
Полный Complete	19	6,3
Частичный Partial	93	30,6
Стабилизация заболевания Disease stabilization	113	37,2
Прогрессирование Progression	78	25,7
Данные неизвестны Unknown	1	0,3
n = 301		
По уровню простатического специфического антигена According to prostate-specific antigen level	209	69,4
n = 295		
По боли According to pain	209	70,8

83 (27,6 %) – ECOG 2. На визите 5 (после 22 мес наблюдательного периода) из 158 пациентов 58 (36,5 %) больных имели ECOG 1, 65 (40,9 %) – ECOG 2.

Оценка опухолевого ответа в терапии 2-й линии. Терапия 2-й линии оценена у 128 пациентов. Полный ответ зафиксирован у 4 (3,1 %) больных, частичный ответ – у 24 (18,8 %), стабилизация заболевания – у 33 (25,8 %), прогрессирование заболевания – у 61 (47,7 %). Ответ неизвестен или не оценивался у 6 (4,7 %) пациентов (табл. 6).

Из 125 пациентов ответ по уровню ПСА на терапию 2-й линии наблюдался у 75 (60 %), у 50 (40 %) больных отмечен рост уровня ПСА.

Из 124 пациентов снижение интенсивности боли наблюдалось у 75 (60,5 %), отсутствие эффекта – у 49 (39,5 %).

Таблица 6. Оценка ответа на терапию 2-й линии (n = 128)

Table 6. Evaluation of the response to 2nd line therapy (n = 128)

Ответ Response	n	%
Полный Complete	4	3,1
Частичный Partial	24	18,8
Стабилизация заболевания Disease stabilization	33	25,8
Прогрессирование Progression	61	47,7
Данные неизвестны Unknown	6	4,7

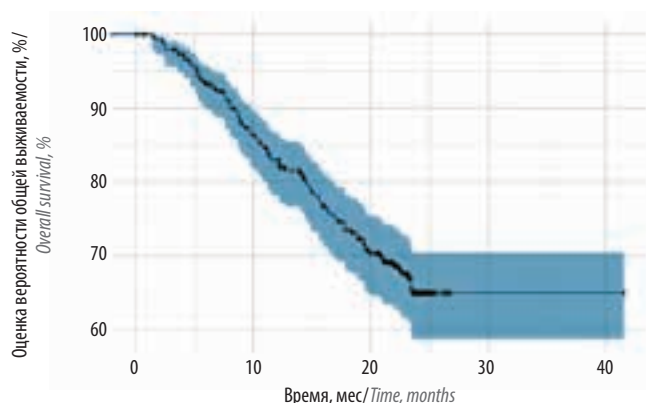


Рис. 1. Общая выживаемость
Fig. 1. Overall survival

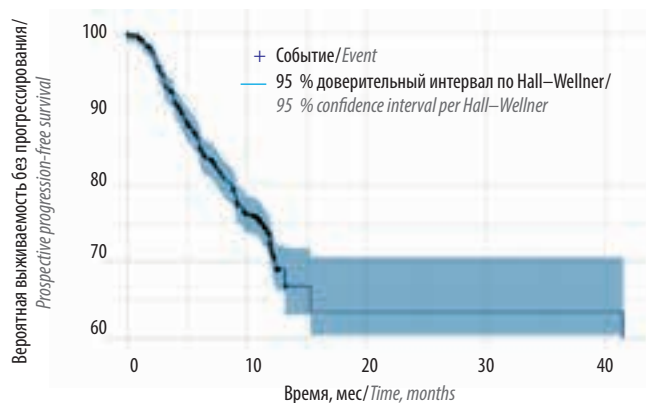


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования при использовании 1-й линии терапии
Fig. 2. Progression-free survival for 1st line therapy

Анализ выживаемости. В ходе исследования умерли 97 (28,4 %) из 341 пациента, включенного в исследование.

Медиана общей выживаемости не была определена из-за небольшого количества событий (рис. 1.)

Выживаемость без прогрессирования была проанализирована при использовании 1-й и 2-й линий терапии (на основании уровня ПСА, клинического и радиологического прогрессирования).

Выживаемость без прогрессирования после 1-й линии терапии составила 17,4 мес (95 % ДИ 14,8–18,4) (рис. 2). Медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования, клинического и радиологического прогрессирования не определена из-за небольшого количества событий.

Выживаемость без прогрессирования при использовании 2-й линии терапии составила 6,44 мес (95 % ДИ 4,44–7,92) (рис. 3).

При использовании терапии 2-й линии медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования составила 12,52 мес (95 % ДИ 11,30–18,43), медиана выживаемости без клинического прогрессирования – 20,24 мес

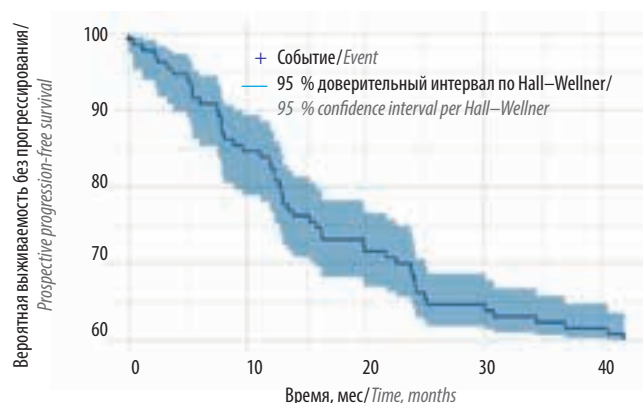


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования при использовании 2-й линии терапии
Fig. 3. Progression-free survival for 2nd line therapy

(95 % ДИ 12,09—нет данных), медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 20,93 мес (95 % ДИ 20,24—нет данных).

Нежелательные явления. Частота нежелательных явлений, о которых сообщалось в исследовании, была невысокой – зарегистрировано 6 случаев у 5 пациентов. Зафиксировано 4 случая диареи у 3 (0,88 %) из 341 пациента, диспепсия – у 1 (0,29 %), нейтропения – у 1 (0,29 %). Снижение дозы потребовалось в 1 случае (диарея). Дозировка была изменена у 1 пациента с диареей. Желудочно-кишечные расстройства и нейтропения были связаны с лечением доцетакселом в дозе 75 мг/м².

Обсуждение

Настоящий проспективный регистр, проведенный в России в 2014–2018 гг., представляет схемы лечения, обычно используемые в 1-й и 2-й линиях терапии при мКРПЖ, а также характеристику популяции пациентов, междисциплинарный подход и безопасность.

Следует подчеркнуть, что целью данного регистра было изучение эпидемиологии, подходов к лечению, а также результатов терапии мКРПЖ. С практической и научной точки зрения большое значение имеют данные о подходах к лечению, полученных результатах, качестве жизни, а также какие специалисты принимали участие в лечении этих больных. Очень важно, что исследование проводилось на большой территории с участием 41 центра, что позволило изучить и определить подходы к лечению. В рекомендациях RUSSCO сформированы основные принципы лечения этой патологии, однако до настоящего времени отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе указания по последовательности применения препаратов или их комбинаций.

Характеристика больных, включенных в исследование, совпадает с данными литературы по возрасту, распространенности заболевания, статусу по шкале ECOG.

Были указаны несколько вариантов лечения в зависимости от состояния пациентов при использовании 1-й линии терапии мКРРПЖ: доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223 [3], при этом в 1-й линии чаще использовалась химиотерапия по сравнению с гормональной терапией. Во 2-й линии применяли абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, митоксантрон. Следует отметить, что когда был начат текущий регистр, энзалутамид и радий-223 еще не были зарегистрированы в России.

Для лечения пациентов с мКРРПЖ нет установленной последовательности применения препаратов. Выбор терапии обычно зависит от состояния пациента, течения заболевания и предпочтений пациента и врача. Согласно данным регистра факторы, влияющие на выбор терапии 1-й линии, включают тяжесть симптомов (65,4 % случаев) и биохимическое прогрессирование (65,4 % случаев). Факторами, влияющими на выбор терапии 2-й линии, были биохимическое прогрессирование (81,1 % случаев), состояние пациента и наличие изолированных костных метастазов, которые влияли на решения в 61,4 и 55,3 % случаев соответственно.

Планирование стратегии лечения должно быть под контролем мультидисциплинарной команды [4]. Междисциплинарный подход, описанный в настоящем регистре, осуществлялся несколькими специалистами, в том числе урологами, онкологами, химиотерапевтами, специалистами по лучевой терапии.

Онкологи-химиотерапевты чаще других участвовали в планировании терапии 1-й (78,0 %) и 2-й (86,4 %) линий. Хирурги-онкологи (в том числе онкологи, онкологи-урологи) участвовали в 66,0 % случаев планирования терапии 1-й линии и в 55,0 % — 2-й линии. Эти данные согласуются с международными данными, которые были получены в условиях рутинной клинической практики [5].

Лечебные схемы были использованы в соответствии с отечественными и международными рекомендациями и назначались врачами на основании состояния больного и лабораторных показателей. Последовательность использования препаратов определялась в каждом центре консилиумом на основании решения ведущих специалистов индивидуально, поэтому выявить какую-либо закономерность назначения препаратов не представлялось возможным. Это правильный подход, который позволяет коллегиально определить тактику лечения. Необходимо подчеркнуть, что больные регулярно проходили контрольное обследование во время очередных визитов, что позволяло определить их состояние. У большинства больных прогрессирование заболевания отмечено по росту уровня ПСА. Следует отметить невысокую частоту нежелательных побочных эффектов, что вероятнее всего связано с ошибочной оценкой

состояния больных, данные явно ниже, чем приводятся в литературе: из 341 пациента, который участвовал в данном наблюдательном исследовании, только у 5 (1,5 %) больных развилось 6 нежелательных явлений. В регистрационных исследованиях доцетаксела, кабазитаксела, абиратерона и энзалутамида нежелательные явления всех степеней возникали как минимум у 47 % пациентов при лечении вышеуказанными препаратами [6–9].

Медиана выживаемости без прогрессирования в 1-й линии терапии составила 17,4 мес, что соответствует данным литературы [10, 11]. Однако при развитии второго и последующих рецидивов медиана выживаемости без прогрессирования пациентов становится короче, чем в 1-й линии терапии, что подтверждается в рандомизированных исследованиях, в которых пациентам проведено как минимум 2 линии лекарственного лечения мКРРПЖ [6–9]. Эта закономерность прослеживается и в этом исследовании: выживаемость без прогрессирования составила 6,44 мес. Таким образом, использование терапии 2-й линии менее эффективно по сравнению с терапией 1-й линии. К концу периода наблюдения зарегистрировано 28,4 % смертельных исходов из числа включенных пациентов, медиана общей выживаемости не была установлена в связи с небольшим количеством событий.

В ходе исследования было отмечено изменение состояния пациента: была тенденция к уменьшению доли пациентов со статусом ECOG 1 и увеличению доли пациентов со статусом ECOG 2.

Данные по качеству жизни в целом соответствуют исходному статусу и результатам лечения.

Заключение

Данное исследование является проспективным многоцентровым национальным наблюдательным неинтервенционным регистром пациентов с мКРРПЖ в России, которые получали химиотерапию/гормонотерапию 1-й или 2-й линии. Это исследование показывает эпидемиологические закономерности мКРРПЖ, подходы к лечению заболевания и результаты в реальной клинической практике в ходе диагностики и лечения мКРРПЖ в России.

Получены данные по диагностике, лечению и качеству жизни больных мКРРПЖ, которые соответствуют данным международной практики. Основными видами лечения были химиотерапия и гормональная терапия в различной их последовательности. Лечение было направлено на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Полученные результаты дают представление о распространенности заболевания и основных подходах к лечению, что может быть использовано как в практическом здравоохранении, так и в научном плане для разработки новых технологий лечения.

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: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. 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;8:458–70. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-458-470. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Malignant Tumors. RUSSCO Practical Guidelines #3s2 2018;8(3):440–6. (In Russ.)].
3. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов. РМЖ 2017;25(8):495–502. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: features of elderly patients management tactics. RMZh = RMJ 2017;25(8):495–502. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Дробязко А.А., Русаков И.Г. Междисциплинарные подходы в мультимодальном лечении рака предстательной железы. Практическая онкология 2015;16(2):44–8. [Mishutin S.V., Gritskovich A.A., Drobyazko A.A., Rusakov I.G. Interdisciplinary approaches in multimodal treatment of prostate cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(2):44–8. (In Russ.)].
5. Wen L., Valderrama A. et al. Real-world treatment patterns in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases. Am Health Drug Benefits 2019;12(3):142–9.
6. 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 randomized open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
7. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. NEJM 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
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. NEJM 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
10. 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.euro.2016.07.032.
11. Ryan C., 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.

Благодарность. Авторы выражают признательность за оказанную помощь при проведении данного исследования А.С. Мочаловой, Ю.В. Иванову, О.В. Романчук, А.В. Пильщикову, Е.В. Тювиновой, Н.А. Апольской, О.С. Виноградовой, В.С. Чайкову, И.Е. Баранникову, М.В. Шорину, Е.О. Клешеву, В.М. Рыжакову, Л.Н. Петровой, Р.В. Леоненкову, О.В. Гусеву, В.Н. Кривоцу, А.В. Архипову, И.И. Андреяшкиной, В.М. Чистякову, Д.В. Писареву, С.О. Герасименко, М.А. Зайцеву, О.А. Климовой, Н.С. Дорофеевой, Е.А. Сtryгиной, В.В. Король, Д.А. Шутину, А.С. Семкову, И.С. Миташок, В.Н. Тимину, А.А. Косулиной, С.А. Ткаченко, Е.М. Черняковой, Р.М. Исмакову, А.В. Бондареву, Д.О. Дашанову, Д.В. Нидбайкину, А.Н. Беляеву, Р.Д. Адамову, В.Н. Тивякову, Н.А. Навивочниковой, О.А. Коровину.

Acknowledgements. Authors are sincerely grateful to A.S. Mochalova, Yu.V. Ivanov, O.V. Romanchuk, A.V. Pilschikov, E.V. Tuvina, N.A. Apolskaya, O.S. Vinogradova, V.S. Chaikov, I.E. Barannikov, M.V. Shorin, E.O. Kleshev, V.M. Ryzhakov, L.N. Petrova, R.V. Leonenkov, O.V. Gusev, V.N. Krivtsov, A.V. Arkhipov, I.I. Andreyashkina, V.M. Chistyakov, D.V. Pisarev, S.O. Gerasimenko, M.A. Zaitsev, O.A. Klimova, N.S. Dorofeeva, E.A. Strygina, V.V. Korol, D.A. Shutov, A.S. Semkov, I.S. Mitashok, V.N. Timin, A.A. Kosulina, S.A. Tkachenko, E.M. Chernyakova, R.M. Ismakov, A.V. Bondarev, D.O. Dashanov, D.V. Nidbaykin, A.N. Belyaev, R.D. Adamov, V.N. Tivyakov, N.A. Nashivochnikova, O.A. Korovin for their help in conducting this study.

Вклад авторов

О.Б. Карякин: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;
С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

O.B. Karyakin: analysis of the obtained data, article writing;
A.D. Kaprin: developing the research design;
S.A. Ivanov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <http://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке компании Санофи.
Financing. The study was performed with the support of Sanofi.

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: 06.08.2019. **Принята к публикации:** 23.09.2019.
Article received: 06.08.2019. **Accepted for publication:** 23.09.2019.

Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В настоящее время препарат энзалутамид является стандартом лекарственной терапии при метастатическом и неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. При этом до недавнего времени отсутствовали данные по эффективности и безопасности энзалутамида при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. Результаты 2 крупных рандомизированных исследований ARCHES и ENZAMET продемонстрировали, что раннее назначение энзалутамида в комбинации со стандартной андрогендепривационной терапией позволяет значительно увеличить выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. В представленном обзоре освещены данные этих исследований и целесообразность назначения энзалутамида в комбинации с андрогендепривационной терапией в качестве 1-й линии терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я. Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Онкоурология 2019;15(3):89–101.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-89-101

New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

B. Ya. Alekseev

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

Currently, enzalutamide is the standard of pharmaceutical therapy of metastatic and non-metastatic castration-resistant prostate cancer. However, until recently there was no data on effectiveness and safety of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Results of 2 large randomized clinical trials ARCHES and ENZAMET showed that early prescription of enzalutamide in combination with standard androgen deprivation therapy allows to significantly increase survival of patient with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The review describes data of these trials and advisability of prescribing enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy as 1st line therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

For citation: Alekseev B. Ya. New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):89–101.

В течение последнего десятилетия возможности терапии больных метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) значительно расширились, а онкологические результаты лечения существенно улучшились. Впервые увеличение выживаемости было показано в когорте больных кастрационно-резистентным мРПЖ (мКРРПЖ) при применении химиотерапии доцетакселом [1]. Результаты последующих исследований показали высокую онкологическую эффективность, которая также транслировалась в увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов

с мКРРПЖ, препаратов с антиандрогенным механизмом действия — абиратерона и энзалутамида, причем как в 1-й линии терапии, так и после использования доцетаксела [2–5]. В стандарты терапии больных на стадии развития кастрационной резистентности вошли также препараты кабазитаксел (после доцетаксела) и радия хлорид (Ra-223) (при наличии только костных метастазов) [6, 7].

В то же время стандартом терапии больных с первично выявленным мРПЖ или больных, у которых метастазы развились после лечения локализованного

или местно-распространенного процесса, несколько десятилетий являлась андрогендепривационная терапия (АДТ) в варианте хирургической или медикаментозной кастрации (кастрационная терапия). Для обозначения процесса у больных мРПЖ, которые не получали АДТ (за исключением неoadъювантной или адъювантной гормонотерапии в составе комбинированного лечения), обычно используют термин «гормоночувствительный» мРПЖ (мГЧРПЖ). Несмотря на то что АДТ у больных мГЧРПЖ может приводить к купированию симптомов заболевания, регрессии опухолевых очагов, снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА), в крупных исследованиях не было получено данных о достоверном увеличении выживаемости пациентов при проведении немедленной кастрационной терапии. Попытки улучшить результаты лечения путем добавления к АДТ стероидных и нестероидных антиандрогенов 1-го поколения (флутамид, нилутамид, ципротерон) не привели к успеху: рандомизированные исследования со схожим дизайном демонстрировали различные результаты в отношении выживаемости больных, а метаанализ 27 протоколов показал, что комбинированная или максимальная андрогенная блокада приводит к увеличению 5-летней выживаемости всего на 1,8 %, но при этом значительно увеличивает частоту побочных реакций [8].

Первым вариантом комбинированного подхода к лечению больных мГЧРПЖ, который показал достоверное и значительное увеличение выживаемости, явилась комбинация АДТ и 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В исследовании CHAARTED добавление доцетаксела к стандартной кастрационной терапии привело к увеличению медианы ОВ на 16,8 мес (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79; $p < 0,001$) в группе больных с высокой метастатической нагрузкой [9]. Результаты исследования STAMPEDE показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела в отношении ОВ пациентов как с мГЧРПЖ, так и с неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) группы высокого риска прогрессирования [10]. В то же время комбинированная химиогормональная терапия приводила к увеличению частоты нежелательных явлений (НЯ), прежде всего гематологических: частота развития фебрильной нейтропении составила 6 и 15 % в исследованиях CHAARTED и STAMPEDE соответственно.

В исследовании LATITUDE изучали эффективность комбинации АДТ с абиратероном — препаратом, ингибирующим синтез андрогенов во всех органах и тканях организма больного, включая клетки опухоли [11]. В протокол включали больных с первично выявленным мГЧРПЖ и наличием 2 из 3 неблагоприятных факторов прогноза: наличие 3 и более костных метастазов, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие

висцеральных метастазов. В группе сравнения пациенты получали стандартную кастрационную терапию. Комбинация АДТ с абиратероном привела к значительному улучшению онкологических результатов лечения: медиана ОВ составила 53,3 мес в группе комбинированного лечения и 36,5 мес в группе АДТ как монотерапии (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,77; $p < 0,0001$), выживаемость без биохимического и радиологического прогрессирования также была достоверно выше в группе больных, получавших абиратерон. В то же время частота НЯ III–IV степеней тяжести была выше в группе больных, получавших комбинированную терапию (26,8 %), чем в группе АДТ (19,9 %), в основном за счет проявлений гиперминералокортицизма (артериальная гипертензия, гипокалиемия, задержка жидкости). Увеличение выживаемости при добавлении абиратерона к АДТ у больных как мГЧРПЖ, так и РПЖ с лимфогенными метастазами и местно-распространенным РПЖ высокого риска прогрессирования, было подтверждено в исследовании STAMPEDE [12]. После публикации результатов данных исследований применение абиратерона, как и доцетаксела, в комбинации с АДТ рекомендовано как стандартный вариант лечения мГЧРПЖ.

Еще одним препаратом с гормональным механизмом действия, показавшим высокую эффективность в лечении кастрационно-резистентного РПЖ, является энзалутамид. В исследовании PREVAIL энзалутамид показал достоверное увеличение ОВ и безпрогрессивной выживаемости по сравнению с плацебо у больных мКРПЖ с отсутствием симптомов или с минимальной симптоматикой, не получавших химиотерапии [3]. В протоколе AFFIRM назначение энзалутамида во 2-й линии терапии мКРПЖ после доцетаксела также было ассоциировано с достоверным увеличением медианы ОВ и безпрогрессивной выживаемости [4]. Кроме этого, в исследовании PROSPER препарат существенно увеличил медиану времени до развития метастатического процесса у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [13]. Таким образом, энзалутамид является одним из препаратов выбора для 1-й и 2-й линий терапии мКРПЖ и для лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Препарат имеет определенное преимущество перед другими вариантами терапии, связанное с его более низкой токсичностью и лучшей переносимостью. Энзалутамид не обладает гематологической токсичностью, как доцетаксел и кабацитаксел, не вызывает явления гиперминералокортицизма, как абиратерон, и не требует назначения преднизолона.

Высокая эффективность и хорошая переносимость энзалутамида явились предпосылками его применения для лечения больных мГЧРПЖ. В 2019 г. получены первые результаты 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучали

Таблица 1. Исходные демографические характеристики

Table 1. Baseline demographic characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70 (46–92)	70 (42–92)
Возрастная категория, n (%): Age category, n (%):		
<65 лет <65 y. o	148 (25,8)	152 (26,4)
65–74 года 65–74 y. o	256 (44,6)	255 (44,3)
≥75 лет ≥75 y. o	170 (29,6)	169 (29,3)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):		
Европа Europe	341 (59,4)	344 (59,7)
Азиатско-Тихоокеанский регион Asian-Pacific area	104 (18,1)	113 (19,6)
Северная Америка North America	86 (15,0)	77 (13,4)
Южная Америка South America	32 (5,6)	30 (5,2)
Другой Other	11 (1,9)	12 (2,1)
Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG в 1-й день, n (%): The performance status of the cancer patient on the ECOG scale on day 1, n (%):		
0	448 (78,0)	443 (76,9)
1	125 (21,8)	133 (23,1)
Сумма баллов по шкале Глисона при постановке диагноза, n (%): Total of Gleason score at diagnosis, n (%):		
<8	171 (29,8)	187 (32,5)
≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
Подтвержденные метастазы при скрининге, n (%): Confirmed metastases during screening, n (%):		
да yes	536 (93,4)	531 (92,2)
нет no	34 (5,9)	45 (7,8)
неизвестно unknown	4 (0,7)	0
Локализация подтвержденных метастазов при скрининге, n (%): Localization confirmed metastases at screening, n (%):		
только кости bones only	268 (46,7)	245 (42,5)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (8,9)	45 (7,8)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (37,8)	241 (41,8)
Отдаленные метастазы при первоначальном диагнозе, n (%): Distant metastases at initial diagnosis, n (%):		
M1	402 (70,0)	365 (63,4)
M0	83 (14,5)	86 (14,9)
MX/неизвестно MX/unknown	88 (15,3)	125 (21,7)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Степень распространенности заболевания, n (%): Disease volume, n (%): высокая high низкая low	354 (61,7) 220 (38,3)	373 (64,8) 203 (35,2)
Предшествующее радикальное лечение, n (%): Previous radical treatment, n (%): радикальная простатэктомия radical prostatectomy лучевая терапия radiation therapy	72 (12,5) 73 (12,7)	89 (15,5) 72 (12,5)
Количество циклов предшествующей терапии доцетакселом, n (%): Number of cycles of previous therapy with docetaxel, n (%): 0 1–5 6	471 (82,1) 14 (2,4) 89 (15,5)	474 (82,3) 11 (1,9) 91 (15,8)
Предшествующее применение АДТ, n (%): Previous administration of ADT, n (%): не было absence ≤3 мес ≤3 month >3 мес >3 month неизвестно unknown	39 (6,8) 414 (72,1) 121 (21,1) 0	61 (10,6) 394 (68,4) 120 (20,8) 1 (0,2)
Медиана продолжительности предшествующей АДТ (диапазон), мес The median duration of prior ADT (range), month	1,6 (0,03–55,3)	1,6 (0,03–198,8)
Предшествующее применение антиандрогенов, n (%) Prior administration of antiandrogen, n (%)	205 (35,8)	229 (39,9)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/ml	5,4 (0–4823,5)	5,1 (0–19000,0)
Оценка синдромов со стороны мочевыводящих путей по модифицированному опроснику QLQ-PR25, среднее число баллов (СО) Assessment of syndromes from the urinary tract using the modified questionnaire QLQ-PR25, the average number of points (SD)	35,2 (25,3)	35,8 (25,4)
Оценка по FАСТ-Р, среднее число баллов (СО) Score by FАСТ-Р, average number of points (SD)	113,9 (19,8)	112,7 (19,0)
Пункт 3 опросника ВРІ-SF (наихудшая боль), среднее число баллов (СО) Point 3 of the questionnaire ВРІ-SF (the most severe pain), average score (SD)	1,8 (2,4)	1,8 (2,3)
Оценка тяжести боли по опроснику ВРІ-SF, среднее число баллов (СО) Assessment of pain severity according to the ВРІ-SF questionnaire, average number of points (SD)	1,4 (1,8)	1,4 (1,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; ПСА – простатический специфический антиген; QLQ-PR25 – опросник по качеству жизни при заболеваниях предстательной железы; СО – стандартное отклонение; FАСТ-Р – функциональная оценка противоопухолевой терапии – предстательная железа; ВРІ-SF – краткий опросник оценки выраженности болевого синдрома.

Note. Here and in tables 2–4: ADT – androgen-deprivation therapy; ECOG – Eastern United cancer group; PSA – prostatic specific antigen; QLQ-PR25 – questionnaire on quality of life in prostate diseases; SD – standard deviation; FАСТ-Р – functional assessment of antitumor therapy – prostate; ВРІ-SF – brief questionnaire to assess the severity of pain syndrome.

эффективность и токсичность комбинации энзалутамида и АДТ у больных мГЧРПЖ, не получавших ранее гормонального лечения, в сравнении с АДТ.

В исследование ARCHES включили 1150 больных мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания [14]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы АДТ + энзалутамид и АДТ + плацебо. Хотя бы 1 дозу исследуемого препарата получили 1146 больных. Демографические характеристики больных представлены в табл. 1. К моменту начала исследования применение доцетаксела в комбинации с АДТ уже являлось стандартом лечения больных мГЧРПЖ, в связи с чем в исследование можно было включать больных, которые уже получили химиотерапию. Больных стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе химиотерапии доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая распространенность). Высокая распространенность оценивалась по критериям CHAARTED: 4 и более костных метастаза, один из которых находится вне осевого скелета (позвоночник и кости таза), или наличие висцеральных метастазов. Из рандомизированных больных высокая распространенность метастатического процесса отмечена у 61,7 % в группе энзалутамида и у 64,8 % в группе плацебо. Доцетаксел до включения в протокол получили 17,9 и 17,7 % больных в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Энзалутамид назначали в стандартной дозе: 160 мг перорально ежедневно. Лечение энзалутамидом и плацебо проводили непрерывно до развития радиологического прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования (рВБП), определенная как время с момента рандомизации до первых объективных данных радиологического прогрессирования заболевания или смерти (определена как смерть по любой причине в течение 24 нед после прекращения применения исследуемого препарата), в зависимости от того, какое событие наступит раньше. Основными вторичными конечными точками были время до ПСА-прогрессии, время до инициации новой противоопухолевой терапии (включая цитотоксическую и гормональную), частота встречаемости не поддающегося обнаружению уровня ПСА, частота развития объективного ответа, время до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей и ОВ. Другие вторичные конечные точки включали время до первого осложнения со стороны костной системы с клиническими проявлениями, время до развития кастрационной резистентности, время до ухудшения качества жизни и время до прогрессирования боли.

На момент первичного анализа данных исследования ARCHES медиана времени наблюдения за больными составила 14,4 мес. К этому моменту 377 (32,8 %) пациентов досрочно прекратили лечение, из них 135 (23,5 %) в группе энзалутамида и 242 (42,0 %) в группе плацебо. Основной причиной досрочного прекращения лечения было прогрессирование заболевания (65 (11,3 %) больных в группе энзалутамида, 171 (29,7 %) больной в группе плацебо). Прогрессирование заболевания по данным радиологического обследования или смерть зарегистрированы у 91 (15,9 %) больного в группе энзалутамида и у 201

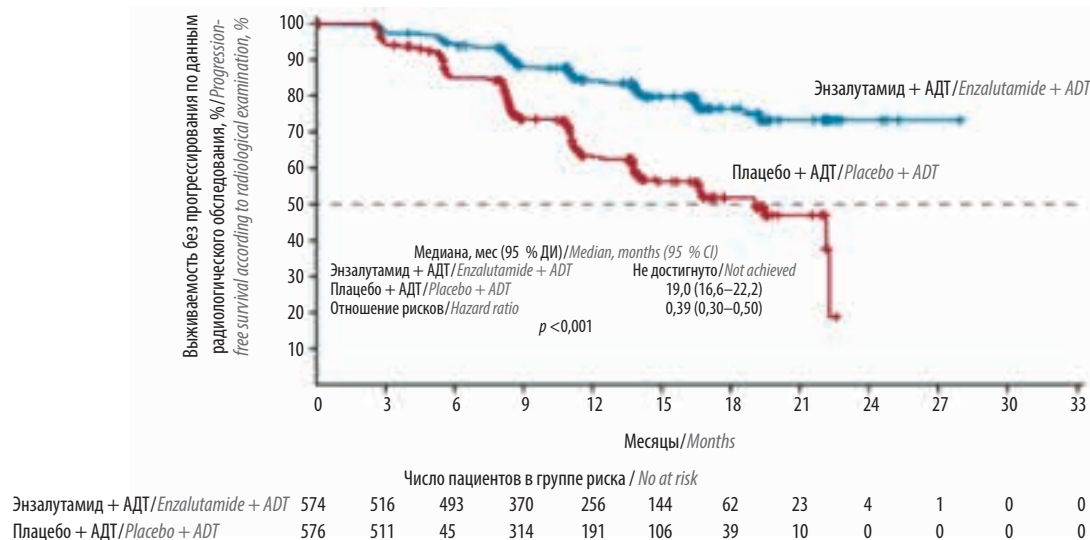


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в группах энзалутамид + АДТ и плацебо + АДТ. АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Progression-free survival according to radiological examination in the groups administered enzalutamide + ADT and placebo + ADT. ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в различных подгруппах больных
Table 2. Progression-free survival according to radiological examination in various patient subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид + АДТ, n (C) Enzalutamide + ADT, n (E)	Плацебо + АДТ, n (C) Placebo + ADT, n (E)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
Все пациенты All patients	574 (91)	576 (201)		0,39 (0,30–0,50)
Возраст, лет: Age, years				
<65	148 (21)	152 (58)		0,29 (0,17–0,47)
≥65	426 (70)	424 (143)		0,44 (0,33–0,58)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):				
Европа Europe	341 (55)	344 (122)		0,42 (0,31–0,58)
Северная Америка North America	86 (14)	77 (29)		0,30 (0,16–0,57)
остальные страны мира other countries of the World	147 (22)	155 (50)		0,40 (0,24–0,66)
Состояние по шкале ECOG исходно: Initial ECOG value:				
0	448 (67)	443 (146)		0,38 (0,29–0,51)
1	125 (24)	133 (55)		0,43 (0,27–0,70)
Сумма баллов по шкале Глисона при первоначальном диагнозе: Total of Gleason score at initial diagnosis:				
<8	171 (21)	187 (47)		0,42 (0,25–0,70)
≥8	386 (65)	373 (151)		0,36 (0,27–0,48)
Локализация заболевания исходно: Localization of the disease initially:				
только кости bones only	268 (35)	245 (82)		0,33 (0,22–0,49)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (5)	45 (12)		0,42 (0,15–1,20)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (50)	241 (104)		0,42 (0,30–0,60)
Значение уровня ПСА исходно: The initial value of the PSA level:				
на уровне или ниже медианы equal or below the median level	293 (41)	305 (96)		0,38 (0,26–0,54)
выше медианы above the median	279 (50)	269 (104)		0,41 (0,30–0,58)
Степень распространенности заболевания: Disease volume				
низкая low	220 (14)	203 (47)		0,25 (0,14–0,46)
высокая high	354 (77)	373 (154)		0,43 (0,33–0,57)
Предшествующая терапия доцетакселом: Prior therapy with docetaxel:				
нет no	471 (70)	474 (166)		0,37 (0,28–0,49)
да yes	103 (21)	102 (35)		0,52 (0,30–0,89)
Предшествующее применение АДТ или орхэктомия: Prior use of ADT or orchiectomy:				
да yes	535 (88)	515 (179)		0,41 (0,32–0,53)
нет no	39 (3)	61 (22)		0,19 (0,06–0,62)

Примечание. C — количество событий.
Note. E — No. of events.

В пользу комбинации
энзалутамид + АДТ
In favor of the enzalutamide
+ ADT combination

В пользу комбинации
плацебо + АДТ
In favor of the placebo + ADT
combination

Таблица 3. Вторичные конечные точки исследования

Table 3. Secondary endpoints of the study

Конечная точка Endpoint	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Основные вторичные конечные точки <i>The main secondary endpoints</i>				
Медиана времени до прогрессирования уровня ПСА, мес Median time before PSA progression, months	НД NA	НД NA	0,19 (0,13–0,26)	<0,001
Медиана времени до инициации новой противоопухолевой терапии, мес Median time before initiation of new antitumor therapy, months	30,2	НД NA	0,28 (0,20–0,40)	<0,001
Частота неопределяемого уровня ПСА (<0,2 нг/мл), n (%) Frequency of undetectable PSA level (<0.2 ng/ml), n (%)	348 (68,1)	89 (17,6)		<0,001
Частота объективного ответа, n (%) Frequency of objective response, n (%)	147 (83,1)	116 (63,7)		<0,001
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	65 (36,7)	42 (23,1)		
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	82 (46,3)	74 (40,7)		
Стабильное заболевание, n (%) Stable disease, n (%)	17 (9,6)	43 (23,6)		
Прогрессирование заболевания, n (%) Disease progression, n (%)	7 (4,0)	9 (4,9)		
Не применимо/Не поддается оценке Not Applicable/Not Assessable	6 (3,4)	14 (7,7)		
Медиана времени до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей, мес Median time to worsening of urinary tract symptoms, months	НД NA	16,8	0,88 (0,72–1,08)	0,2162
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	НД NA	НД NA	0,81 (0,53–1,25)	0,3361
Другие вторичные конечные точки <i>Other secondary endpoints</i>				
Медиана времени до первого явления со стороны костей с клиническими проявления- ми, мес Median time till a first clinical manifestation of bones, months	НД NA	НД NA	0,52 (0,33–0,80)	0,0026
Медиана времени до кастрационной рези- стентности, мес Median time till to castration resistance, months	НД NA	13,8	0,28 (0,22–0,36)	<0,001
Медиана времени до ухудшения качества жизни, мес Median time till to worsened quality of life, months	11,3	11,1	0,96 (0,81–1,14)	0,6548
Медиана времени до прогрессирования боли, мес Median time to pain progression, months	8,3	8,3	0,92 (0,78–1,07)	0,2715
Предварительно установленные анализы чувствительности времени до прогрессирования боли из плана статистическо- го анализа исхода, сообщенного пациентом <i>Pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from a patient statistical outcome analysis plan</i>				
Медиана времени до наихудшей боли (пункт 3), мес Median time till to worst pain (point 3), months	14,1	11,1	0,82 (0,69–0,98)	0,0322
Медиана времени до тяжести боли, мес Median time till to pain severity, months	19,4	16,8	0,79 (0,65–0,97)	0,0209

Примечание. НД — не достигнуто.

Note. NA — not achieved.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов

Table 4. Baseline patient characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 562) Standard treatment (n = 562)
Возраст, лет: Age, year: средний average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	68,9 ± 8,1 69,2 (63,2–74,5)	68,8 ± 8,3 69,0 (63,6–74,5)
Регион, n (%): Region, n (%): Австралия Australia Канада Canada Ирландия Ireland Новая Зеландия New Zealand Великобритания UK Соединенные Штаты Америки USA	324 (58) 97 (17) 38 (7) 20 (4) 63 (11) 20 (4)	321 (57) 107 (19) 43 (8) 19 (3) 50 (9) 22 (4)
Запланированное раннее применение доцетаксела, n (%) Planned early use of docetaxel, n (%)	254 (45)	249 (44)
Степень распространенности заболевания, n (%): Volume of disease, n (%): высокая high низкая low	291 (52) 272 (48)	297 (53) 265 (47)
Висцеральные метастазы, n (%): Visceral metastases, n (%): среднее количество average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	62 (11) 2,9 ± 6,9 1,9 (0,9–2,8)	67 (12) 3,1 ± 7,2 1,9 (1,0–2,8)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): ≤7 8–10 данные отсутствуют no data	152 (27) 335 (60) 76 (13)	163 (29) 321 (57) 78 (14)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%): адъювантная АДТ adjuvant ADT антиандрогены antiandrogens агонист или антагонист лютеинизирующего гормона agonist or antagonist of luteinizing hormone releasing hormone билатеральная орхиэктомия bilateral orchiectomy доцетаксел docetaxel	58 (10) 285 (51) 411 (73) 5 (1) 95 (17)	40 (7) 316 (56) 418 (74) 8 (1) 83 (15)

(34,9 %) пациента в группе плацебо. Таким образом, добавление энзалутамида к АДТ у больных с мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска прогрессирования или смерти на 61 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1). Как видно из рис. 1, медиана рВВП в группе энзалутамид + АДТ еще не достигнута, а в группе плацебо + АДТ она составила 19 мес. При подгрупповом анализе результатов лечения выявлено достоверное увеличение выживаемости при назначении энзалутамида во всех предварительно определенных подгруппах больных, в том числе у больных, получавших и не получавших химиотерапию доцетакселом, и у больных с высокой и низкой степенью распространенности опухолевого процесса (табл. 2).

При анализе вторичных точек исследования комбинация энзалутамид + АДТ показала достоверное преимущество перед плацебо + АДТ в отношении времени до прогрессирования по уровню ПСА, частоты снижения уровня ПСА до неопределяемых значений, частоты развития объективного ответа, времени до назначения новой противоопухолевой терапии, времени до развития первого костного осложнения и времени до развития кастрационной резистентности (табл. 3). На момент промежуточного анализа ОВ умерли только 84 больных, включенных в исследование: 39 – в группе энзалутамид + АДТ и 45 – в группе плацебо + АДТ. Медиана ОВ не достигнута ни в одной подгруппе. Комбинация энзалутамида с АДТ не приводила к ухудшению качества жизни больных по сравнению только с АДТ.

При оценке безопасности применения энзалутамида в комбинации с АДТ не выявлено непредвиденных НЯ. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 24,3 и 25,6 % в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Серьезные НЯ, связанные с приемом препарата, зарегистрированы у 3,8 % больных в группе энзалутамид + АДТ и у 2,8 % больных в группе плацебо + АДТ. НЯ, приведшие к смерти, отмечены у 14 (2,4 %) больных в группе энзалутамида, при этом ни одно из них, по мнению исследователей, не было связано с лечением, и у 10 (1,7 %) больных в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были приливы, утомляемость, артралгия, артериальная гипертензия. Следует отметить, что частота развития судорог не различалась в подгруппах больных, получавших энзалутамид и плацебо (0,3 %).

Таким образом, исследование ARCHES показало высокую эффективность энзалутамида в комбинации с АДТ у больных с мГЧРПЖ в отношении увеличения времени до прогрессирования заболевания. Применение энзалутамида приводило к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 61 % по сравнению с плацебо. При этом добавление энзалутамида к кастрационной терапии не приводило

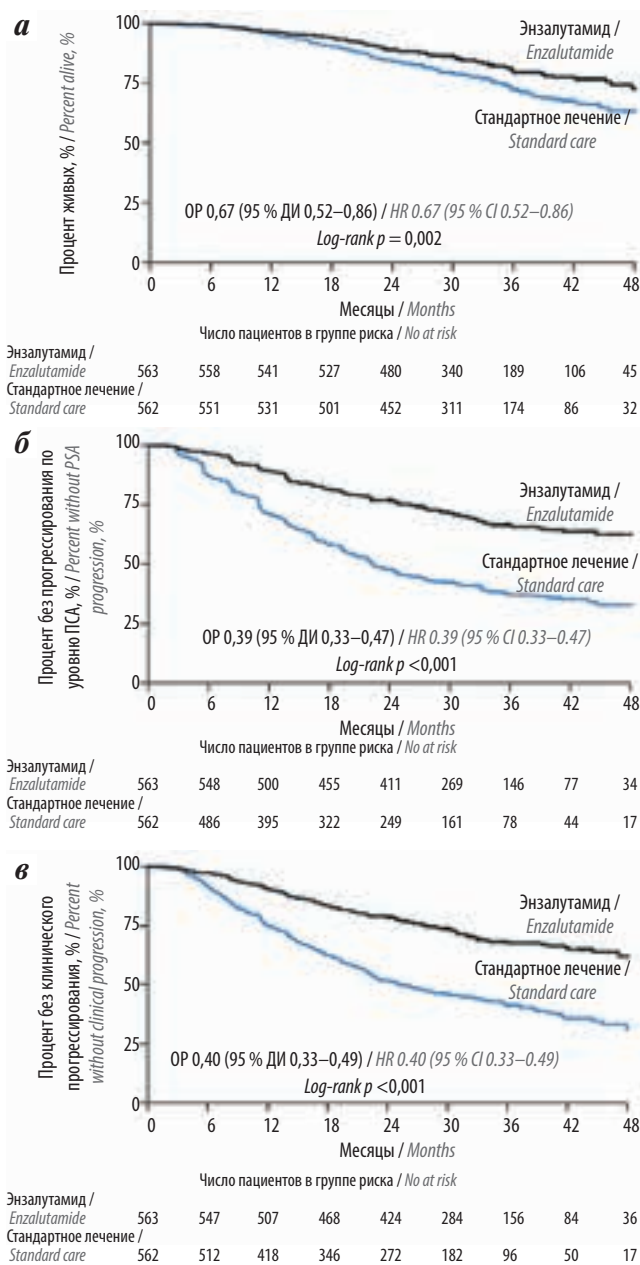


Рис. 2. Общая выживаемость (а) и выживаемость без биохимического (б) и клинического (в) прогрессирования. ПСА – простатический специфический антиген; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. The overall survival (a), survival without biochemical (b), and clinical (c) progression. PSA – specific prostatic antigen; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

к ухудшению качества жизни больных и увеличению частоты побочных эффектов. Для оценки различий ОВ необходим более длительный период наблюдения за больными.

В другое крупное открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы ENZAMET, посвященное изучению эффективности раннего назначения энзалутамида, также включали больных

Таблица 5. Общая выживаемость больных в различных подгруппах
Table 5. Overall survival of patients in various subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид, n/N Enzalutamide, n/N	Стандартное лечение, n/N Standard treatment, n/N	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p для взаимодействия p for interaction	Скорректированное p p adjusted
Все пациенты All patients	102/563	143/562	0,67 (0,52–0,86)		
Степень распространенности заболевания: Volume of disease:				0,04	0,14
низкая low	22/272	46/265	0,43 (0,26–0,72)		
высокая high	80/291	97/297	0,80 (0,59–1,07)		
Запланированное раннее применение доцетаксела: Planned early use of docetaxel:				0,04	0,14
да yes	52/254	55/249	0,90 (0,62–1,31)		
нет no	50/309	88/313	0,53 (0,37–0,75)		
Количество баллов по шкале оценки сопутствующей патологии ACE-27: The number of points on the assessment scale of concomitant pathology ACE-27:				0,73	0,81
2 или 3 2 or 3	31/141	42/143	0,73 (0,46–1,16)		
0 или 1 0 or 1	71/422	101/419	0,65 (0,48–0,88)		
Антирезорбтивная терапия: Antiresorptive therapy:				0,006	0,06
да yes	17/55	11/58	1,77 (0,83–3,77)		
нет no	85/508	132/504	0,59 (0,45–0,77)		
Регион: Region:				0,25	0,42
Ирландия и Великобритания Ireland and UK	22/102	22/93	1,04 (0,57–1,88)		
Северная Америка North America	21/117	31/129	0,72 (0,41–1,25)		
Австралия и Новая Зеландия Australia and New Zealand	59/344	90/340	0,58 (0,42–0,81)		
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				0,66	0,81
≤7 8–10	13/152 55/335	23/163 84/321	0,59 (0,30–1,16) 0,70 (0,50–0,96)		
Общее состояние по шкале ECOG: Performance status on the ECOG scale:				0,96	0,96
1 или 2 1 or 2	44/158	59/157	0,66 (0,45–0,98)		
0	58/405	84/405	0,66 (0,47–0,92)		
Возраст, лет: Age, year				0,16	0,33
≥70 <70	47/257 55/306	79/257 64/305	0,56 (0,39–0,81) 0,81 (0,56–1,15)		
Висцеральные метастазы: Visceral metastases				0,16	0,33
да yes	18/62	18/67	1,05 (0,54–2,02)		
нет no	84/501	125/495	0,62 (0,47–0,82)		
Предшествующее радикальное лечение: Pre-radical treatment:				0,72	0,81
да yes	39/238	49/235	0,72 (0,47–1,09)		
нет no	63/325	94/327	0,65 (0,47–0,89)		
			0,2 0,6 1,0 2,0		
			В пользу энзалутамида In favor of enzalutamide	В пользу стандартного лечения In favor of the standard treatment	

Примечание. N – число пациентов; n – число явлений.
Note. N – number of patients; n – number of events.

Таблица 6. Нежелательные явления

Table 6. Adverse events

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 558) Standard treatment (n = 558)
Любое нежелательное явление, n (%): Any adverse event, n (%):		
I степени I degree	40 (7)	77 (14)
II степени II degree	202 (36)	230 (41)
III степени III degree	277 (49)	194 (35)
IV степени IV degree	38 (7)	40 (7)
V степени V degree	6 (1)	7 (1)
Серьезное нежелательное явление: Serious adverse event:		
число пациентов, n (%) number of patients, n (%)	235 (42)	189 (34)
число явлений number of event	385	297
частота во время лечения (95 % доверительный интервал) frequency during treatment (95 % confidence interval)	0,34 (0,29–0,40)	0,33 (0,28–0,39)
нежелательное явление, приводящее к досрочному прекращению лечения в любой момент времени, n an undesirable phenomenon leading to early termination of treatment at any time, n	33	14
Нежелательное явление степени III–V, n (%): Adverse event III–V degree, n (%):		
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
артериальная гипертензия arterial hypertension	43 (8)	25 (4)
снижение числа нейтрофилов neutrophil reduction	31 (6)	16 (3)
устоляемость fatigue	31 (6)	4 (1)
обморок fainting	20 (4)	6 (1)
хирургическая или терапевтическая процедура surgical or therapeutic procedures	13 (2)	10 (2)
анемия anemia	4 (1)	5 (1)
падение fall	6 (1)	2 (<1)
тромбоэмболическое явление thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
острый коронарный синдром acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
инфаркт миокарда myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
боль в грудной клетке по причине нарушения со стороны сердца chest pain due to a heart disorder	3 (1)	2 (<1)
инсульт stroke	1 (<1)	2 (<1)
судороги cramps	2 (<1)	0
делирий delirium	0	1 (<1)

мГЧРПЖ, не получавших самостоятельной АДТ (допускалось применение адъювантной гормонотерапии, если она была завершена не менее, чем за 1 год до включения пациента в исследование) [15]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы: АДТ в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг и АДТ в комбинации с нестероидным антиандрогеном предыдущего поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид). Терапию энзалутамидом или антиандрогеном проводили до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Критерии включения больных согласно 2-й версии протокола допускали проведение 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В связи с этим больных стратифицировали согласно применению доцетаксела (да или нет), степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая по критериям CHAARTED) и количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии (ACE-27).

Первичной целью исследования ENZAMET являлась оценка влияния раннего назначения энзалутамида в комбинации с АДТ на ОВ больных мГЧРПЖ. Вторичными конечными точками протокола были выживаемость без клинического прогрессирования (по данным радиологических методов обследования и симптоматики), выживаемость без прогрессирования по данным ПСА-мониторинга и частота развития НЯ.

В исследование ENZAMET были включены 1125 больных мГЧРПЖ, их характеристики представлены в табл. 4. Высокая степень распространенности опухолевого процесса выявлена у 52 и 53 % больных в группах энзалутамида и контроля. Полный курс химиотерапии доцетакселом получили 159 (65 %) из 243 больных в группе энзалутамида и 181 (76 %) из 238 больных в группе контроля.

Первый промежуточный анализ ОВ выполнен после регистрации 245 смертей больных, включенных в исследование. При медиане наблюдения 34 мес в группе АДТ + энзалутамид умерли 102 больных, в группе АДТ + стандартный антиандроген — 143 (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,52–0,86; $p = 0,002$). Трехлетняя ОВ по методу Каплана–Майера составила 80 % в группе энзалутамида и 72 % в группе контроля. Выживаемость без клинического и биохимического прогрессирования также была достоверно лучше в группе больных, получавших энзалутамид (рис. 2).

При подгрупповом анализе было выявлено, что влияние энзалутамида на увеличение ОВ было менее значимым и статистически недостоверным у больных с высокой распространенностью метастатического процесса

и у больных, получивших химиотерапию доцетакселом (табл. 5). В то же время при анализе выживаемости без клинического прогрессирования выявлено достоверное преимущество раннего назначения энзалутамида у больных с высокой опухолевой нагрузкой и у пациентов, получивших доцетаксел. Возможно, с увеличением периода наблюдения увеличится преимущество энзалутамида в данных подгруппах и в отношении ОВ.

При оценке безопасности лечения частота развития НЯ III–V степеней тяжести в группе энзалутамида составила 57 %, в группе контроля — 43 % (табл. 6). Частота развития фебрильной нейтропении не различалась значимо в 2 группах лечения (37 случаев в группе энзалутамида и 32 — в группе контроля), и все случаи фебрильной нейтропении, кроме 2 (67 из 69), возникли во время раннего лечения доцетакселом. Судороги возникали чаще среди пациентов группы энзалутамида (7 по сравнению с 0). По причине судорог применение энзалутамида прекратили 6 пациентов, по причине клинического прогрессирования до явления судорог — 1. Утомляемость любой степени была более распространена при применении энзалутамида, чем при применении стандартного лечения (465 и 363 пациента соответственно). Утомляемость II степени (клинически значимая) была зарегистрирована у 142 (25 %) пациентов группы энзалутамида и у 80 (14 %) пациентов группы контроля.

Таким образом, комбинация энзалутамида с АДТ по данным исследования ENZAMET привела к достоверному увеличению ОВ, выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной терапией (комбинация АДТ с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения). Влияние энзалутамида на ОВ было меньше у больных, получивших химиотерапию доцетакселом. Добавление энзалутамида к АДТ было ассоциировано с некоторым увеличением частоты НЯ, в частности утомляемости и судорог.

В заключение следует отметить, что 2 крупных рандомизированных исследования ARCHES и ENZAMET продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения энзалутамида в комбинации со стандартной АДТ у больных мГЧРПЖ, которая транслируется в увеличение ОВ и рВБП. С учетом улучшения онкологических результатов и невысокой частоты побочных реакций при применении данного препарата в ближайшее время следует ожидать включение энзалутамида в стандарты лечения больных мРПЖ, не получавших гормональной терапии.

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. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2010;368(2):138–48.
3. 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.
4. 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.
5. 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, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
6. 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.
7. 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.
8. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491–8.
9. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
10. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
11. Fizazi K., Tran M.P., Fein L. et al. Abiraterone acetate and prednisone in patients with newly diagnosed high risk metastatic castrate-sensitive prostate cancer (LATITUDE) final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2019;5:686–700.
12. James N.D., de Bono I.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900.
13. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
14. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00799.
15. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.

ORCID автора/ORCID of author

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.08.2019. Принята к публикации: 20.09.2019.

Article received: 05.08.2019. Accepted for publication: 20.09.2019.

Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

С.А. Красный¹, И.Л. Масанский²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной;

²УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 220089 Минск, проспект Независимости, 64

Контакты: Игорь Леонидович Масанский masansky@mail.ru

Цель исследования — сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной трансуретральной резекции (МБТУР) и стандартной трансуретральной резекции (сТУР) в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и изучение их влияния на отдаленные показатели рецидивирования и прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. В совокупности 914 пациентов с диагнозом первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря были пролечены методом трансуретральной резекции мочевого пузыря в Минском городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2016 г. Для окончательного анализа выполнена бесповторная стратифицированная многоступенчатая случайная выборка из общей базы пациентов. Рандомизация была проведена по полу, возрасту, категории Т, степеням дифференцировки опухолей, группам риска по шкале EORTC. В общей сложности отобраны 273 пациента: 136 в группу нового метода МБТУР (основная группа) и 137 в группу сТУР (контрольная группа). Основой нового метода МБТУР является использование импульсов тока высокой частоты, подаваемых на активный электрод резектоскопа, управляя в процессе операции их импульсной последовательностью и длительностью отдельных импульсов в интервале от 0,1 до 1 с. Были проанализированы 5-летние результаты хирургического лечения.

Результаты. При применении нового метода МБТУР не зарегистрировано периоперационных осложнений и случаев конверсии. Послеоперационные осложнения наблюдались с меньшей частотой в основной группе по сравнению с контрольной. Наблюдалось статистически значимое преимущество нового метода МБТУР по показателям медианы времени до развития рецидива ($p = 0,032$) и прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$) и выживаемости до прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней опухолевоспецифической выживаемости ($p = 0,033$) и общей выживаемости ($p = 0,045$) пациентов.

Заключение. Новый метод МБТУР немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря более эффективен по сравнению с методом сТУР в снижении риска интра- и послеоперационных осложнений и в то же время был применим во всех клинических случаях, независимо от локализации опухоли в мочевом пузыре, ее размера, васкуляризации, характера роста. Новый метод МБТУР также значительно улучшил отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с диагнозом первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, стандартная трансуретральная резекция, моноблочная трансуретральная резекция

Для цитирования: Красный С.А., Масанский И.Л. Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(3):102–12.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-102-112

Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer

S.A. Krasny¹, I.L. Masanskiy²

¹N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus;

²Minsk City Clinical Oncologic Dispensary; 64 Nezavisimosti Prospekt, Minsk 220089, Republic of Belarus

Objective: to compare the safety and efficacy of the new method of en-bloc transurethral resection (TUR) and conventional TUR in management of primary non-muscle-invasive bladder cancer, and investigate long-term effects on tumour recurrence and progression.

Materials and methods. A total of 914 patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer were treated using TUR of bladder at the Minsk City Clinical Oncologic Dispensary in 2005 to 2016. For final analysis the data was underwent many-stage random sampling. Randomization was stratified according to sex and age, category T, tumour grade, EORTC risk groups. In total, 273 patients were selected: 136 in the new method of en-bloc TUR group (a study group) and 137 in the conventional TUR group (a control group). The new method of en-bloc TUR is based on using impulses of high-frequency current applied to the active electrode of the resectoscope. The impulse sequence and individual impulse duration within the interval from 0.1 to 1 second are controlled in the course of the operation. Five-year follow-up data of operative management were analyzed.

Results. In event of the new method of en-bloc TUR there were no perioperative complications and no cases of conversion to conventional TUR. Postoperative complications were less frequently observed in the new method group compared with conventional TUR group. There were significant differences with major priority to the new method of en-bloc TUR in median time to recurrence ($p = 0.032$) and progression ($p = 0.001$), 5-year survival to recurrence ($p = 0.0001$) and progression ($p = 0.001$), 5-year cancer-specific survival ($p = 0.033$) and overall survival ($p = 0.045$) of patients.

Conclusion. The new method of en-bloc TUR of non-muscle-invasive bladder cancer was more effective than conventional TUR in reducing rates of intra- and postoperative complications, and at the same time was applicable in all clinical cases, regardless of the tumor location in the bladder lumen, its size, vascularization, and growth pattern. The new method of en-bloc TUR also significantly improved the long-term cancer treatment results in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, conventional transurethral resection, en-bloc transurethral resection

For citation: Krasny S.A., Masanskiy I.L. Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):102–12.

Введение

Рак мочевого пузыря занимает 2-е место по частоте встречаемости среди онкоурологических заболеваний и 7-е — среди всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. К немышечно-инвазивным относят опухоли, не прорастающие мышечный слой мочевого пузыря, а именно папиллярные (Ta, T1) и преинвазивную (Tis) карциномы. Особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НИРМП) являются, с одной стороны, редкое развитие метастазов на фоне высоких показателей выживаемости, с другой — большой процент развития рецидивов и прогрессии в мышечно-инвазивную форму опухоли [2]. Высокая частота местного рецидивирования заболевания требует длительного интенсивного наблюдения за пациентами и частого проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур, курсов химио- и иммунотерапии, что приводит к ощутимым экономическим затратам, делая НИРМП одним из самых дорогостоящих в плане диагностики и лечения среди всех злокачественных новообразований [3].

Современным и активно разрабатываемым методом хирургического лечения НИРМП является так называемая моноблочная трансуретральная резекция (МБТУР) опухолей, которая во многом лишена недостатков метода стандартной трансуретральной резекции (сТУР) мочевого пузыря. К настоящему времени описано большое количество хирургических техник выполнения данного вида операции. В качестве используемой энергии предложены монополярный и биполярный электроды высокой частоты, различные типы лазеров (гольмиевый, тулиевый, калий-титанил-фосфатный), водоструйная препаровка [4–6].

Несмотря на неоспоримые преимущества МБТУР над сТУР в отношении безопасности, соблюдения онкологических принципов оперирования, качества получаемого для последующего морфологического исследования операционного материала, различий между двумя методами в показателях безрецидивной выживаемости пациентов как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операций получено не было [7–9]. При этом считается, что все известные методы МБТУР, в отличие от сТУР, могут быть применены только в 60–70 % случаев НИРМП [10]. Таким образом, до настоящего времени в лечении НИРМП не были изучены возможности метода МБТУР, который во всех клинических случаях позволил бы обеспечить абластичное удаление опухолей любой формы, размеров и локализации в пределах стенки мочевого пузыря, включая поражения зон устьев мочеточников, без применения общей анестезии и мышечной релаксации, с контролируемым риском послеоперационных осложнений. Также остаются открытыми вопросы влияния МБТУР на отдаленные (не менее 5 лет наблюдения) онкологические результаты лечения пациентов с НИРМП, а именно на безрецидивную выживаемость, выживаемость до прогрессирования, опухолевоспецифическую и общую выживаемость.

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности нового метода МБТУР мочевого пузыря в лечении пациентов с НИРМП в сравнении с методом сТУР.

Материалы и методы

Для проведения исследования использовали ретроспективную базу данных, содержащую все случаи

трансуретрального хирургического лечения пациентов с первичным НИРМП методом трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря на базе онкохирургического отделения № 3 Минского городского клинического онкологического диспансера за период с 2005 по 2016 г. Из анализа были исключены случаи повторных ТУР мочевого пузыря по поводу рецидива либо резидуальных опухолей, сопутствующих синхронных и метакронных опухолей верхних мочевых путей, макроскопически неполная ТУР мочевого пузыря, случаи подтвержденной мышечной инвазии, выполнения цистэктомии. Всего отобраны 914 пациентов, 136 из которых были прооперированы с применением нового метода МБТУР [11].

Для формирования групп сравнения и последующего окончательного анализа проведена бесповторная стратифицированная многоступенчатая случайная выборка из общего числа пациентов: деление на группы (МБТУР (основная группа) и сТУР (контрольная группа)) и подгруппы (пол, возраст, группы риска по шкале EORTC) [12] с последующим отбором по таблице случайных чисел. В результате в контрольную группу вошли 137 пациентов, у которых опухоли были удалены методом сТУР. Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Основная и контрольная группы статистически не различались по полу, возрасту, категориям Т [13], степеням гистологической дифференцировки опухолей (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973), группам риска рецидивирования и прогрессирования по шкале EORTC, длительности сроков наблюдения. В группе МБТУР статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, встречались множественные опухоли ($p = 0,023$), а также опухоли большего размера ($p = 0,0001$). При этом в контрольной группе опухоли чаще локализовались на боковых стенках мочевого пузыря ($p = 0,012$) и значительно реже встречалось поражение устьев мочеточников ($p = 0,002$).

Все сТУР выполнялись 4 онкологами-хирургами, имеющими достаточный опыт проведения эндоурологических операций. МБТУР выполнены 1 хирургом по общим для всех пациентов с НИРМП показаниям с использованием стандартной техники, которая была описана нами ранее [11]. Операции пациентам в обеих группах проводились в литотомическом положении, под спинальной анестезией, с помощью монополярного резектоскопа с постоянным (контрольная группа), а также постоянным и периодическим (основная группа) промыванием. Все МБТУР выполнены без применения общей анестезии и миорелаксантов, тогда как из-за выраженности обтурационного синдрома у 26 (18,9 %) пациентов контрольной группы операцию удалось завершить только под общей анестезией с использованием миорелаксантов короткого действия.

Курсы адъювантной иммуно- или химиотерапии были проведены 26 (19,1 %) пациентам основной и 18 (13,1 %) пациентам контрольной группы ($p = 0,069$). При этом однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий влияния проведенной адъювантной терапии на медиану времени до развития рецидивов заболевания в основной ($p = 0,196$) и контрольной ($p = 0,676$) группах.

Наблюдение за пациентами выполняли с использованием цистоскопии и ультразвукового исследования. За рецидив принимали выявление гистологически верифицированной опухоли в мочевом пузыре или в простатическом отделе уретры. Прогрессирование устанавливали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре либо появления регионарных или отдаленных метастазов. Пациенты без рецидива или прогрессирования были цензурированы датой последнего контроля.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS® 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Все количественные признаки представляли в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)) и обрабатывали с применением U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения с помощью Z-критерия Колмогорова–Смирнова выявило отличия от нормального ($p < 0,05$). Анализ статистических различий качественных переменных проводили с помощью χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера. Оценку выживаемости и длительности периода наблюдения выполняли по методу Каплана–Майера. Сравнение данных осуществляли с использованием *log-rank*-теста. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для расчета кумулятивного риска развития рецидива и прогрессирования использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки пропорциональных рисков применяли метод максимального правдоподобия (*log-likelihood*, -2LL в SPSS). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе ни в одном случае не было конверсии в сТУР. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 2. Наличие мышечных волокон детрузора в удаленном препарате подтверждено морфологами в 98,5 % случаев после выполнения МБТУР и только в 48,2 % случаев после сТУР ($p = 0,0001$). Положительный край резекции выявлен в 0,8 % случаев в основной группе и в 16,9 % – в контрольной ($p = 0,00001$). Послеоперационные осложнения регистрировали значительно чаще в контрольной группе ($p = 0,007$), при этом

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	p
Пол, n: Sex, n:			
мужской male	96	96	0,926
женский female	40	41	
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	60,5 (53,0–70,75)	63,0 (53,5–71,0)	0,419
Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median follow-up duration (range), months	69,5 (50,25–99,75)	73,0 (45,0–109,0)	0,564
Категория Т, n (%): T-category, n (%):			
Ta	13 (9,5)	14 (10,2)	0,837
T1	123 (90,4)	123 (89,8)	0,956
Гистологическая дифференцировка опухоли, n (%): Histological differentiation of the tumor, n (%):			
G ₁	49 (36,1)	58 (42,3)	0,692
G ₂	67 (49,3)	61 (44,6)	0,753
G ₃	20 (14,6)	18 (13,1)	0,891
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении: Size of the exophytic part of the tumor in the largest dimension:			
медиана (диапазон), см median (range), cm	2,9 (2,0–3,5)	2,0 (1,5–2,9)	
≤1 см, n (%)	11 (8,1)	26 (18,9)	0,0001
>1 и ≤3 см, n (%)	74 (54,4)	90 (65,7)	
>3 см, n (%)	51 (37,5)	21 (15,4)	
Характер роста опухоли, n (%): Character of tumor growth, n (%):			
солитарный solitary	97 (71,3)	114 (83,2)	0,039
мультифокальный (максимум 8) multifocal (8 maximum)	39 (28,7)	23 (16,8)	
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):			
передняя стенка anterior wall	11 (8,1)	9 (6,6)	0,721
боковые стенки lateral walls	60 (44,1)	95 (69,1)	0,012
задняя стенка и верхушка posterior wall and the apex	26 (19,1)	17 (12,4)	0,036
шейка и треугольник Льюто neck and the trigone	9 (6,6)	9 (6,6)	0,812
устье мочеточника ureter lumen	30 (22,1)	7 (5,1)	0,002
Распределение опухолей по группам риска по шкале EORTC, n (%): Distribution of tumors per risk groups according to the EORTC scale, n (%):			
low	4 (2,9)	6 (4,4)	0,731
intermediate	8 (5,7)	8 (5,8)	0,971
high	111 (81,6)	114 (83,2)	0,914
highest	13 (9,6)	9 (6,6)	0,712

Таблица 2. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Results of treatment of patients in the treatment and control groups

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	p
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	2 (1,4)	16 (19,5)	0,007
Наличие волокон детрузора в препарате, n (%) Presence of detrusor fibers in the sample, n (%)	134 (98,5)	66 (48,2)	0,0001
Количество операций с оценкой состояния края резекции, n (%) Number of surgeries with evaluation of the resection margin, n (%)	129 (94,9)	89 (65,0)	0,0001
Положительный край резекции, n (%) Positive resection margin, n (%)	1 (0,8)	15 (16,9)	0,00001
Число пациентов с рецидивом заболевания за 5 лет наблюдения, n (%) Number of patients with recurrence in 5 years of follow up, n (%)	50 (36,7)	88 (64,2)	0,0001
Из них пациенты с 2 и более рецидивами заболевания, n (%) Among them patients with 2 or more recurrences, n (%)	20 (40)	41 (46,6)	0,01
Рецидив в зоне резекции первичной опухоли, n (%) Recurrence in the zone of resection of the primary tumor, n (%)	7 (14,0)	78 (88,6)	0,0001
Медиана времени до развития рецидива (диапазон), мес Median time to recurrence (range), months	17,5 (11,0–34,25)	12,0 (6,25–25,75)	0,032
Число пациентов с прогрессированием заболевания за 5 лет наблюдения, n (%) Number of patients with disease progression in 5 years of follow up, n (%)	4 (2,94)	19 (13,87)	0,002
Медиана времени до прогрессирования (диапазон), мес Median time to progression (range), months	53,5 (21,75–67,25)	23,0 (14,0–42,0)	0,001
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %	62,1 ± 4,5	34,3 ± 4,3	0,0001
5-летняя выживаемость до прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %	97,2 ± 1,6	86,4 ± 3,1	0,001
5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость, % 5-year tumor-specific survival, %	99,2 ± 0,8	91,6 ± 2,6	0,033
5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	89,2 ± 2,8	75,4 ± 3,7	0,045

в основной группе ранних послеоперационных осложнений не отмечено ни у одного пациента. В основной группе у статистически значимо меньшего числа пациентов развились рецидивы ($p = 0,0001$) и прогрессирование заболевания ($p = 0,002$), а также оказались значимо большими медианы времени до развития рецидива ($p = 0,032$) и прогрессирования ($p = 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Новый метод МБТУР по сравнению со сТУР мочевого пузыря позволил получить статистически значимо более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$), 5-летней выживаемости

до прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней опухолевоспецифической выживаемости ($p = 0,033$) и общей выживаемости ($p = 0,045$) пациентов с НИРМП. Показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования за 5 лет наблюдения в зависимости от характеристик первичной опухоли в основной и контрольной группах представлены в табл. 3 и 4. Преимущества в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов основной группы оказались статистически значимыми при солитарном ($p = 0,001$) и мультифокальном ($p = 0,0001$) характерах роста опухолей, локализации на боковой стенке ($p = 0,017$),

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость пациентов за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах в зависимости от характеристик первичной опухоли

Table 3. Recurrence-free survival in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups depending on the characteristics of primary tumor

Характеристика опухоли Tumor characteristic	5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %		p
	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	
Характер роста: Growth character:			
солитарный solitary	62,0 ± 5,3	40,5 ± 4,9	0,001
мультифокальный multifocal	62,0 ± 8,1	4,6 ± 4,5	0,0001
Локализация: Localization:			
передняя стенка anterior wall	90,0 ± 9,5	44,4 ± 16,6	0,059
боковые стенки lateral walls	55,4 ± 6,8	38,5 ± 5,3	0,017
задняя стенка и верхушка posterior wall and the apex	63,9 ± 10,5	25,2 ± 10,9	0,004
шейка и треугольник Льюто neck and the trigone	100	14,8 ± 13,3	0,001
устье мочеточника ureter lumen	52,5 ± 9,8	14,3 ± 13,2	0,002
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении, см: Size of the exophytic part of the tumor in the largest dimension, cm:			
≤1	100	51,9 ± 10,1	0,020
>1 и ≤3	64,3 ± 6,1	32,3 ± 5,2	0,0001
>3	49,8 ± 7,4	16,4 ± 9,9	0,005
Степень гистологической дифференцировки опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973): Histological differentiation grade (per the World Health Organization, 1973):			
G ₁	74,1 ± 6,5	36,4 ± 6,7	0,0001
G ₂	56,0 ± 6,5	34,0 ± 6,4	0,003
G ₃	44,3 ± 14,6	26,7 ± 11,8	0,026
Группа риска по шкале EORTC: EORTC risk group:			
low	66,7 ± 27,2	25,0 ± 20,4	0,284
intermediate	87,5 ± 11,7	37,5 ± 17,1	0,035
high	62,3 ± 4,8	35,1 ± 4,7	0,0001
highest	43,3 ± 16,1	20,8 ± 17,1	0,137

задней стенке и верхушке мочевого пузыря ($p = 0,004$), шейке и треугольнике Льюто ($p = 0,001$), в проекции устья мочеточника ($p = 0,002$), при размере опухолей менее 1 см ($p = 0,02$), от 1 до 3 см ($p = 0,0001$), а также более 3 см ($p = 0,005$). Пациенты основной группы по сравнению с пациентами контрольной также имели статистически значимо более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при G₁ ($p = 0,0001$), G₂ ($p = 0,003$) и G₃ ($p = 0,026$) степенях гистологической

дифференцировки удаленных опухолей, а также в группах промежуточного ($p = 0,035$) и высокого ($p = 0,0001$) риска по шкале EORTC. Кроме этого, анализируемый показатель заметно выше был у пациентов основной группы по сравнению с контрольной при локализации первичной опухоли на передней стенке и опухолях, относящихся к низкой и наивысшей группам риска по шкале EORTC, однако данные различия не являются статистически значимыми.

Таблица 4. Выживаемость пациентов до прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах в зависимости от характеристик первичной опухоли

Table 4. Survival prior to progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups depending on the characteristics of primary tumor

Характеристика опухоли Tumor characteristic	5-летняя выживаемость до прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %		p
	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	
Характер роста: Growth character:			
солитарный solitary	96,0 ± 2,3	86,7 ± 3,3	0,011
мультифокальный multifocal	100	85,0 ± 8,1	0,023
Степень гистологической дифференцировки опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973): Histological differentiation grade (per the World Health Organization, 1973):			
G ₁	100	96,2 ± 2,7	0,379
G ₂	98,5 ± 1,5	85,9 ± 4,6	0,005
G ₃	83,0 ± 11,3	56,0 ± 12,8	0,025
Группа риска по шкале EORTC: EORTC risk group:			
low	100	100	—
intermediate	100	87,5 ± 11,7	0,317
high	99,1 ± 0,9	87,3 ± 3,3	0,001
highest	77,9 ± 14,1	63,5 ± 16,9	0,178

Анализ показателя выживаемости пациентов до прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной ТУР мочевого пузыря в основной и контрольной группах выявил статистически значимые преимущества нового метода МБТУР при солитарном ($p = 0,011$) и мультифокальном ($p = 0,023$) характерах роста первичных опухолей, при G₂ ($p = 0,005$) и G₃ ($p = 0,025$) степенях гистологической дифференцировки опухолей, а также в группе высокого риска по шкале EORTC ($p = 0,001$).

Кумулятивный риск развития рецидива и прогрессирования НИРМП с высокой степенью статистической значимости был ниже у пациентов основной

группы по сравнению с таковым в контрольной группе (табл. 5, рис. 1, 2).

Обсуждение

По данным литературы, 5-летний показатель частоты рецидивов у пациентов с НИРМП составляет 50–70 %, а прогрессирования заболевания — 10–30 % [14]. Основным методом лечения НИРМП до настоящего времени остается ТУР мочевого пузыря, поскольку она обладает малой травматичностью и большим диапазоном диагностических и лечебно-оперативных возможностей [15]. ТУР мочевого пузыря относится

Таблица 5. Кумулятивный риск рецидивирования и прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах

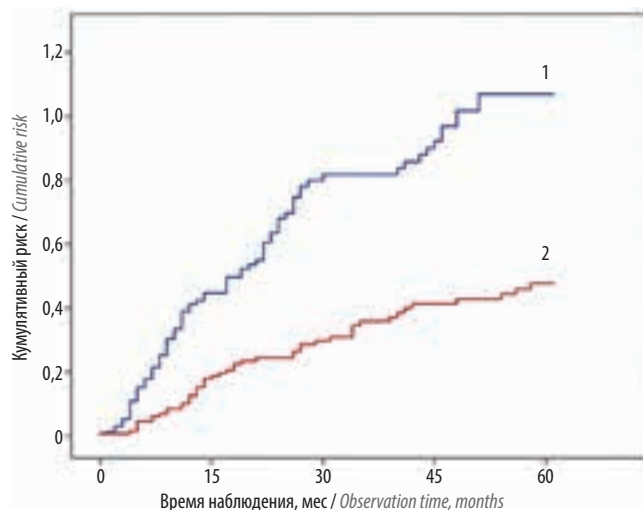
Table 5. Cumulative risk of recurrence and progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups

Показатель кумулятивного риска Cumulative risk	Основная группа (n = 136) (95 % доверительный интервал) Treatment group (n = 136) (95 % confidence interval)	Контрольная группа (n = 137) (95 % доверительный интервал) Control group (n = 137) (95 % confidence interval)	p
Рецидивирования Recurrence	0,45 (0,35–0,61)	1,04 (0,83–1,29)	0,0001
Прогрессирования Progression	0,03 (0,01–0,07)	0,14 (0,09–0,23)	0,001

к одной из наиболее распространенных операций в урологии, и от качества ее выполнения зависит частота развития рецидивов НИРМП [16, 17]. Однако результаты такой операции в лечении даже немышечно-инвазивного рака остаются неудовлетворительными. Высокая частота развития рецидивов после ТУР мочевого пузыря может быть связана с диффузным характером неопластических изменений в слизистой оболочке мочевого пузыря, наличием участков карциномы *in situ*, возможностью имплантации опухолевых клеток во время эндоскопической операции и ее радикальностью, так как в ходе этого вмешательства явно нарушаются базовые онкологические принципы [14]. Существует несколько суррогатных маркеров, позволяющих оценить радикальность выполнения ТУР мочевого пузыря, такие как наличие мышц детрузора в препарате, состояние края резекции, морфологические результаты рестадирующей ТУР мочевого пузыря и, наконец, частота развития рецидива заболевания в месте выполнения первичной ТУР, достигающая по результатам некоторых исследований 81 % от общего числа всех выявленных рецидивов НИРМП [19]. Современные технологии, улучшающие визуализацию и обнаружение опухолей в процессе выполнения ТУР мочевого пузыря (PDD, NBI, IMAGE 1 S, confocal laser endomicroscopy и др.), по мнению ряда авторов, не оказали значимого влияния на результаты лечения пациентов с НИРМП [20].

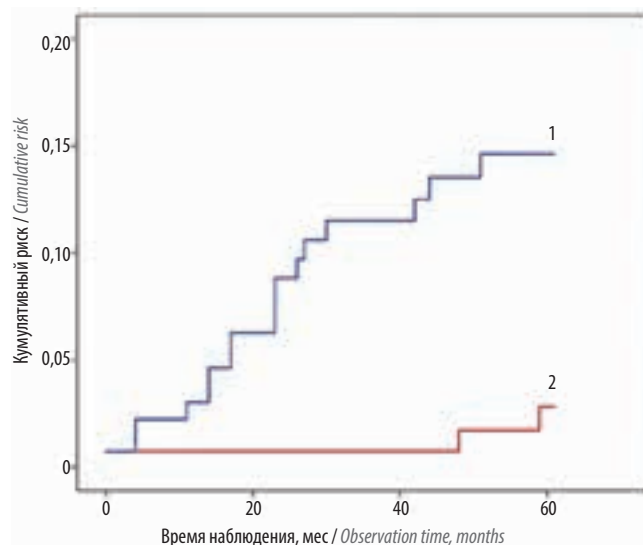
С учетом значительного риска оставления резидуальных опухолей, а также риска недооценки стадии заболевания в отношении мышечно-инвазивного РМП после первичной ТУР [21] повторная рестадирующая ТУР мочевого пузыря была внесена в рекомендации большинства урологических сообществ [16]. В последних систематических обзорах указывается, что резидуальные опухоли при рестадирующей ТУР мочевого пузыря выявляют у 67 % пациентов с НИРМП категории Та и у 71 % категории Т1. При этом данные о влиянии рестадирующей ТУР мочевого пузыря на показатели частоты рецидивов и опухолевоспецифической смертности также остаются весьма противоречивыми [21]. Более того, на практике рекомендации в отношении рестадирующей ТУР мочевого пузыря выполняются урологами не более чем в 25–75 % случаев [22].

Считается, что адьювантная химио- и особенно иммунотерапия НИРМП после выполнения визуально полной ТУР опухоли способны улучшить онкологические результаты лечения [14]. Однако по тем или иным причинам далеко не всем пациентам, которым это лечение показано, удается его провести в необходимом объеме. Так, в хорошо спланированном североамериканском мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании только 16 % пациентов получили полный 3-летний курс иммунотерапии [23].



1 – Пациенты контрольной группы ($n = 137$); кумулятивный риск 1,04; 95 % ДИ 0,83–1,29 / Patients in the control group ($n = 137$); cumulative risk is 1.04; 95 % CI 0.83–1.29
2 – Пациенты основной группы ($n = 136$); кумулятивный риск 0,45; 95 % ДИ 0,35–0,61 / Patients of the treatment group ($n = 136$); cumulative risk is 0.45; 95 % CI 0.35–0.61

Рис. 1. Кумулятивный риск рецидивирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах. ДИ – доверительный интервал
Fig. 1. Cumulative risk of recurrence in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups. CI – confidence interval



1 – Пациенты контрольной группы ($n = 137$); кумулятивный риск 0,14; 95 % ДИ 0,09–0,23 / Patients in the control group ($n = 137$); cumulative risk is 0.14; 95 % CI 0.09–0.23
2 – Пациенты основной группы ($n = 136$); кумулятивный риск 0,03; 95 % ДИ 0,01–0,07 / Patients of the treatment group ($n = 136$); cumulative risk is 0.03; 95 % CI 0.01–0.07

Рис. 2. Кумулятивный риск прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах. ДИ – доверительный интервал
Fig. 2. Cumulative risk of progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups. CI – confidence interval

В похожем европейском исследовании 50 % пациентов, рандомизированных на 3-летний поддерживающий курс

иммунотерапии, получали назначенное лечение не более 1 года ввиду его неэффективности [24]. По нашим данным, адъювантную терапию в 2 группах в совокупности удалось провести только 16,1 % пациентов, что не оказало статистически значимого влияния на онкологические результаты лечения.

При этом ТУР мочевого пузыря ассоциирована с высоким риском периоперационных осложнений, таких как перфорация стенки мочевого пузыря, стриктура устья мочеточника при его резекции, интраоперационные и послеоперационные кровотечения и развитие обтураторного синдрома [25]. Известно, что для уменьшения количества осложнений и повышения качества операций методом сТУР требуется длительная отработка хирургом своих практических навыков [17].

Метод МБТУР впервые был предложен в 1980 г. в качестве попытки преодоления потенциальных недостатков сТУР мочевого пузыря [26]. Интерес к операции среди урологов значительно возрос за последние 10 лет в связи с совершенствованием эндоскопического оборудования и развитием новых технологий в эндоурологии. Главная цель МБТУР мочевого пузыря при НИРМП определена как улучшение качества резекции, уменьшение количества периоперационных осложнений, частоты развития рецидивов и повторных ТУР мочевого пузыря [10]. Результаты последних исследований показали, что МБТУР увеличивает частоту выявления в препарате мышц детрузора (>95 %), позволяет получить материал для морфологического исследования более высокого качества, снижает частоту периоперационных осложнений [10]. Однако проведенные проспективные рандомизированные исследования не смогли продемонстрировать преимуществ известных методов МБТУР над сТУР мочевого пузыря в общей частоте рецидивов, которая оказалась сходной при обоих видах вмешательства и составила около 20 % за 2-летний период наблюдения [8, 9]. По нашему мнению, причинами этого являются объективные ограничения в воспроизводимости известных методов МБТУР. По заключению экспертов группы по уротехнологиям Европейской ассоциации урологов (ESUT) выполнение МБТУР приблизительно в 30 % случаев НИРМП может создавать технические проблемы и требовать модификации методики либо конверсии в стандартную операцию [27]. В мультицентровом европейском исследовании, проводившем сравнение безопасности, эффективности и исходов лазерной и электрорезекции опухолей мочевого пузыря единым блоком, авторы указывают на то, что у 41 (26,3 %) из 156 пациентов в процессе операции выполнена конверсия в сТУР [28]. Другие авторы утверждают, что расположение опухоли в области устья мочеточника делает ее удаление единым блоком весьма опасным в плане травмы

и последующего развития стриктуры при облитерации устья мочеточника [29], что полностью опровергается результатами применения нового метода МБТУР в нашем исследовании. В более крупном метаанализе авторы также сделали вывод о том, что МБТУР, в отличие от сТУР, может быть применена только в 60–70 % всех случаев НИРМП [10].

Качество резекции мочевого пузыря у пациентов с НИРМП, которое демонстрирует новый метод МБТУР, достигается описанными ранее [11] физическими характеристиками применяемого режима электрорезекции с опорой на анатомофизиологические особенности послойного строения стенки мочевого пузыря в зависимости от степени его наполнения. Применение импульсного режима подачи тока высокой частоты на активный электрод-петлю резектоскопа позволяет выполнять контролируемую диссекцию тканей стенки мочевого пузыря в пределах заданного слоя в условиях устойчивого гемостаза и отсутствия риска развития клинически значимой стимуляции запирательного нерва. Кроме этого, дополнительными преимуществами нового метода МБТУР, в отличие от широко пропагандируемой лазерной ТУР единым блоком, являются знакомый и удобный в использовании инструментарий, возможность быстрого и безопасного рассечения тканей, узнаваемость рассекаемых слоев стенки мочевого пузыря и внутритканевой анатомии. Сторонники лазерной техники МБТУР, апеллируя малой глубиной проникновения лазера, также считают, что используемый ими метод безопасный и заслуживает внимания в отношении качества выполнения операции [6–8, 29]. Однако ими упускается очень важный момент: лазер настолько меняет структуру тканей на границе контакта с оптоволоком, что в процессе операции быстро теряются важные ориентиры внутритканевой анатомии. Это обстоятельство не мешает относительно качественно удалять единым блоком опухоли небольших размеров. Однако лазерная МБТУР опухолей размером ≥ 3 см в наибольшем измерении уже не является такой прецизионной и безопасной, поэтому редко встречается в отчетах клиник, практикующих данный метод лечения [6–8, 29, 30]. Также при выборе метода операции достаточно важным остается вопрос стоимости проводимого лечения, в том числе оборудования и расходных материалов, используемых для ТУР мочевого пузыря — одной из самых часто выполняемых среди всех онкоурологических операций [3].

В нашей работе мы продемонстрировали, что метод МБТУР может быть применен во всех клинических случаях первичного НИРМП без риска конверсии в сТУР со значительным, статистически значимым улучшением профиля безопасности и отдаленных онкологических результатов лечения.

Новый метод МБТУР при первичном НИРМП ассоциирован с достоверно более низким уровнем периоперационных осложнений по сравнению с методом сТУР, включая риск развития стриктуры устья мочеточника после его резекции.

Признаками большей радикальности нового метода по сравнению со сТУР служат статистически значимые различия между 2 методами в пользу МБТУР в частоте выявления мышц детрузора в удаленном препарате, опухоли в образцах тканей края резекции, резидуальных опухолей при выполнении рестадирующей ТУР и рецидива в месте резекции первичной опухоли.

Результаты настоящего ретроспективного исследования продемонстрировали статистически значимое положительное влияние нового метода МБТУР не только на 5-летние показатели безрецидивной выживаемости, но и на показатели выживаемости без прогрессирования, опухолевоспецифической выживаемости, общей выживаемости пациентов

с первичным НИРМП, а также на кумулятивные риски рецидивирования и прогрессирования заболевания, которые были статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными результатами лечения методом сТУР.

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер и фактор влияния хирурга, так как операции методом сТУР выполнялись 4 различными хирургами. Необходимо проведение больших по мощности, проспективных мультицентровых исследований для валидации результатов настоящего исследования.

Заключение

Мы считаем, что достигнутые результаты позволяют рекомендовать новый метод МБТУР к широкому внедрению в клиническую практику для хирургического лечения пациентов с первичным НИРМП наряду со сТУР по общим для обоих методов показателям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
2. Heney N., Ahmed S., Flanagan M. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130(6): 1083–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)51695-X.
3. Svatek R.S., Hollenbeck B.K., Holmang A. et al. The economics of bladder cancer: cost and considerations of caring for this disease. Eur Urol 2014;66(2):253–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.006.
4. Maurice M., Vricella G., MacLennan G. et al. Endoscopic snare resection of bladder tumors: evaluation of an alternative technique for bladder tumor resection. J Endourol 2012;26(6):614–7. DOI: 10.1089/end.2011.0587.
5. Fritsche H., Otto W., Eder F. et al. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study. J Endourol 2011;25:1599–603. DOI: 10.1016/s1569-9056(11)60529-0.
6. Wolters M., Kramer M., Becker J. et al. Tm: YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. World J Urol 2011;29:429–32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z.
7. Liu H., Wu J., Xue S. et al. Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. J Int Med Res 2013;41(4):984–92. DOI: 10.1177/0300060513477001.
8. Chen X., Liao J., Chen L. et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. World J Urol 2015;33:989–95. DOI: 10.1007/s00345-014-1342-1.
9. Sureka S., Agarwal V., Agnihotri S. et al. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study. Indian J Urol 2014;30(2):144–9. DOI: 10.4103/0970-1591.126887.
10. Kramer M., Altiery V., Hurl R. et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. Eur Urol Focus 2017;3(6):567–76. DOI: 10.1016/j.euf.2016.12.004.
11. Масанский И.Л., Красный С.А. Новый метод моноблочной трансуретральной резекции в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: особенности хирургической техники и оценка непосредственных результатов. Инновационные технологии в медицине 2018;6(2):162–71. [Masanskiy I.L., Krasny S.A. The new en bloc transurethral resection in treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: features of surgical technique and assessment of the immediate results. Innovatsionnye tekhnologii v meditsine = Innovative Technology Medicine 2018;6(2):162–71. (In Russ.)].
12. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49(3):466. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
13. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, Chichester, 2009.
14. Martin-Doyle W., Leow J.J., Orsola A. et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol 2015;33(6):643–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967.
15. Koch M.O., Smith Jr. Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Chapter 26. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1996. Pp. 405–415.
16. Woldu S.L., Bagrodia A., Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2017;119(3):371–80. DOI: 10.1111/bju.13760.
17. Rolevich A., Minich A., Nabebina T. et al. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. Cent European J Urol 2016;69(2):170–7. DOI: 10.5173/ceju.2016.795.
18. Wilby D., Thomas K., Ray E. et al. Bladder cancer: new TUR techniques. World

- J Urol 2009;27(3):309–12. DOI: 10.1007/s00345-009-0398-9.
19. Herr H.W., Donat S.M. A restaging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1197–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(18)33065-9.
20. Liem E.I., de Reijke T.M. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2017;27(2):149–55. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000370.
21. Cumberbatch M.G.K., Foerster B., Catto J.W.F. et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018;73(6):925–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.014.
22. Hendricksen K., Aziz A., Bes P. et al. Discrepancy between European Association of Urology Guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: results of European survey. *Eur Urol* 2016;15(3):216. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.002.
23. Lamm D., Blumenstein B., Crissman J. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9. DOI:10.1016/s0022-5347(05)67707-5.
24. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU Cancer Group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in intermediate- and high- risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
25. Xishuang S., Deyong Y., Xiangyu C. et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24(1):69–73. DOI: 10.1089/end.2009.0171.
26. Kitamura K., Kataoka K., Fujioka H. et al. Transurethral resection of a bladder tumor by the use of a polypectomy snare. *J Urol* 1980;124(6):808–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55675-x.
27. Bach T., Muschter R., Herrman T.R. et al. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) expert meeting and current and future pers. *BJU Int* 2015;115:14–23. DOI: 10.1111/bju.12664.
28. Kramer M., Rassweiler J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6.
29. Мартон Ф.Г., Ергакон Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онкоурология* 2015;11(1):41–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-41-49. [Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A. et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(1):41–9. (In Russ.)].
30. Naselli A., Puppo P. En Bloc Transurethral resection of bladder tumors: a new standard? *J Endourol* 2017;31(S1):20–4. DOI: 10.1089/end.2016.0534.

Вклад авторов

С.А. Красный: разработка дизайна исследования, научное консультирование;
И.Л. Масанский: получение данных для анализа, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.A. Krasny: developing the research design, scientific advice;
I.L. Masanskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.А. Красный/S.A. Krasny: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>
И.Л. Масанский/I.L. Masanskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0656-642X>

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: 10.03.2019. Принята к публикации: 18.06.2019.

Article received: 10.03.2019. Accepted for publication: 18.06.2019.

Опыт использования атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, В.А. Ребрикова

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

В статье представлены 2 клинических примера применения ингибитора PD-L1 атезолизумаба в терапии уротелиального рака. В 1-м клиническом случае рака мочевого пузыря при невозможности проведения какой-либо платиносодержащей химиотерапии ввиду сопутствующей патологии за 9 мес лечения атезолизумабом достигнуто уменьшение целевых очагов на 55 % и отмечено значительное улучшение со стороны общего состояния пациента: снизилась интенсивность боли, уменьшились проявления дизурии, нормализовался аппетит. Во 2-м клиническом случае уротелиального рака достигнут полный ответ на терапию за 10 мес лечения. Интенсивность болей значительно уменьшилась, дизурические явления купированы. Оба пациента продолжают иммунотерапию атезолизумабом, каких-либо нежелательных явлений не отмечено. Таким образом, применение современных онкоиммунологических препаратов вошло в клиническую практику и позволяет добиться хорошего терапевтического эффекта при сохранении высокой безопасности лечения.

Ключевые слова: иммунотерапия, атезолизумаб, уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, анти-PD-L1, ингибитор контрольных точек

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Ребрикова В.А. Опыт использования атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке. Онкоурология 2019;15(3):113–19.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-113-119

Experience of using atezolizumab in 1st line therapy of metastatic urothelial cancer

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, V.A. Rebrikova

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

The article presents 2 clinical examples of using a PD-L1 inhibitor atezolizumab in treatment of urothelial cancer. In the 1st clinical case of bladder cancer, due to concomitant pathology any platinum-containing therapy was impossible. After 9 months of treatment with atezolizumab target lesions decreased by 55 %, and the patient's condition improved significantly: pain intensity decreased, dysuria frequency decreased, appetite became normal. In the 2nd clinical case of urothelial cancer, complete response to therapy was achieved after 10 months of treatment. Pain intensity decreased significantly, dysuria was cured. Both patients continue atezolizumab immunotherapy without any adverse events. Therefore, use of up-to-date oncoimmunological medications has entered clinical practice and allows to achieve good therapeutic effect with high treatment safety.

Key words: immunotherapy, atezolizumab, urothelial cancer, bladder cancer, anti PD-L1, checkpoint inhibitor

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Rebrikova V.A. Experience of using atezolizumab in 1st line therapy of metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):113–19.

В течение 30 лет не было сделано значимых прорывов в лечении местно-распространенного и метастатического уротелиального рака (УР). Химиотерапия на основе препаратов платины много лет оставалась стандартом, хотя подобные схемы обеспечивают частоту объективных ответов на уровне 50 % и часто сопровождаются высокой токсичностью [1–3]. Кроме этого, примерно в половине случаев пациенты имеют противопоказания к назначению цисплатинсодержащих схем терапии и вынуждены получать менее эффективные карбоплатинсодержащие режимы [4, 5].

Уротелиальный рак представляет собой иммунночувствительный тип, на что в том числе указывает активность вакцины БЦЖ (бацилла Кальмета–Герена) [6]. Механизмы уклонения УР от иммунного ответа помимо прочего включают использование иммунной контрольной точки PD-L1 (лиганд рецептора программируемой гибели клеток 1), что обуславливает воздействие на PD-1 и B7.1 [7, 8].

Ингибиторы PD-1 и его лиганда (PD-L1) произвели революцию в лечении УР [9, 10]. На сегодняшний день в России для терапии местно-распространенного

и метастатического УР зарегистрированы 3 ингибитора контрольных точек: атезолизумаб (ингибитор PD-L1), а также ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1) [11]. Эти препараты работают путем блокирования различных звеньев пути PD-1 — PD-L1. Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное анти-PD-L1-антитело, которое селективно воздействует на PD-L1. При этом блокада PD-L1 обладает преимуществами с точки зрения нормализации процесса активации Т-клеток и сохранения механизма защиты нормальных тканей за счет сохранения взаимодействия PD-1 с лигандом PD-L2 [8, 12–15]. Это подтверждается данными метаанализа 125 клинических исследований, включающих 20 128 пациентов, в котором было продемонстрировано, что риск развития нежелательных явлений III степени тяжести и выше на терапии ингибиторами PD-1 на 58 % выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [16].

Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек изучались в большом количестве клинических исследований (КИ). В частности, в КИ атезолизумаба IMvigor210 в популяции PD-L1-положительных пациентов с противопоказаниями к цисплатинсодержащей химиотерапии атезолизумаб позволил добиться частоты объективных ответов на уровне 28 % [17]. В КИ SAUL (фаза IIIb) у пациентов с прогрессированием УР после предшествующей химиотерапии в популяции пациентов, соответствующих критериям включения в КИ IMvigor211 (общая популяция минус симптоматическое метастатическое поражение центральной нервной системы, состояние по шкале ECOG >1, аутоиммунные заболевания, неуротелиальное гистологическое строение, неадекватная функция почек), частота контроля над заболеванием (частота объективного ответа + стабилизация) составила 41 %, медиана общей выживаемости — 10 мес [18].

Приводим 2 клинических примера из реальной практики использования ингибитора PD-L1 атезолизумаба. Оба пациента получали препарат в дозе 1200 мг каждые 3 нед.

Клинический случай 1

Пациент П., 80 лет, обратился в клинику урологии Российского научного центра рентгенорадиологии в июне 2018 г. с жалобами на выраженную слабость, боль в низу живота, примесь крови в моче, учащенное мочеиспускание вялой струей, ночное мочеиспускание до 20 раз, резь в мочеиспускательном канале, потерю массы тела на 15 % за последний месяц. При этом функциональный статус больного был снижен по шкале ECOG до 2–3.

Из анамнеза известно, что в 2013 г. впервые диагностирован рак мочевого пузыря, выполнена операция — трансуретральная резекция мочевого пузыря. Результат гистологического исследования: УР, G₃, с инвазией

в мышечный слой. Дополнительное лечение не проводилось. В 2014 г. диагностирован локализованный рак предстательной железы, проведена криоабляция, в последующем выполнялась андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В 2017 г. дважды отмечался рецидив заболевания рака мочевого пузыря, по поводу чего проводилась комбинированная терапия (трансуретральная резекция мочевого пузыря + курс внутривезикулярной химиотерапии митомицином).

У пациента были следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени; риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени; атеросклеротическая болезнь сердца; атеросклероз аорты, коронарных артерий, проксимальных отделов верхней брыжеечной, почечных, подвздошных артерий; хронический бронхит; эмфизема; посттуберкулезный пневмофиброз; бронхолит; остеопороз; компрессионные переломы тел Th4, L1; чрезвертельный перелом правого бедра в 2017 г.; анемия III степени. Также у больного был длительный стаж (45 лет) курения (15–20 сигарет в день).

При дообследовании по данным остеосцинтиграфии признаков очагового поражения костей скелета не выявлено. При мультиспиральной компьютерной томографии данных о наличии метастатического поражения органов грудной клетки и брюшной полости не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза имелись целевые опухолевые очаги, суммарно составившие 88 мм (передняя стенка мочевого пузыря с распространением на паравезикальную клетчатку и шейку мочевого пузыря с инвазией в предстательную железу) и метастазы в лимфатические узлы малого таза, расцененные как нецелевые.

Анализируя эти данные, мы пришли к выводу о том, что пациенту было показано проведение системной терапии. С учетом общего статуса, сопутствующих заболеваний, анемии III степени он относился к группе больных, которым невозможно проведение любой химиотерапии, в том числе на основе платины (цисплатин, карбоплатин). Пациенту был назначен на тот момент единственно возможный вариант лечения — ингибитор PD-L1 атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

С августа 2018 г. больному начата иммунотерапия. На фоне лечения, буквально после первой инфузии атезолизумаба, пациент стал отмечать улучшение общего состояния, снизилась интенсивность боли, уменьшилась дизурия, появился аппетит, пациент стал набирать массу тела. Через 2 мес после начала иммунотерапии выполнена контрольная МРТ органов малого таза, отмечено уменьшение целевых опухолевых очагов на 18 %. После 4 мес лечения целевые очаги уменьшились на 28 %, а через 7 мес — на 55 % (частичный ответ по критериям RECIST 1.1.) (табл. 1, рис. 1). Помимо улучшения клинической картины заболевания и данных МРТ отмечено

Таблица 1. Динамика изменений целевых очагов по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в процессе лечения

Table 1. Dynamics of target lesions per magnetic resonance imaging of the pelvic organs during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value			
	12.06.2018	12.10.2018	24.12.2018	11.03.2019
Размер очагов в передней стенке мочевого пузыря, мм Lesion size in the anterior bladder wall, mm	45	39	36	28
Размер очагов в шейке мочевого пузыря с распространением на предстательную железу, мм Lesion size in the bladder neck with advancement to the prostate, mm	43	32	28	12
Суммарный размер очагов, мм Total lesion size, mm	88	72	64	40
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными, % Decrease in lesion size compared to the baseline, %	0	–18	–28	–55

Таблица 2. Динамика клинических изменений в процессе лечения

Table 2. Dynamics of clinical changes during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value	
	Июнь 2018 г. June 2018	Март 2019 г. March 2019
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	2–3	1
Общее состояние General condition	Средняя степень тяжести Intermediate severity	Удовлетворительное Satisfactory
Слабость Fatigue	III степень Grade III	I степень Grade I
Боль внизу живота Pain in lower abdomen	Да Yes	Нет No
Учащенное мочеиспускание вялой струей Frequent micturition with weak flow	Да Yes	Нет No
Ночное мочеиспускание Micturition at night	20 раз за ночь 20 times per night	3 раза за ночь 3 times per night
Резь при мочеиспускании Cutting pain during urination	Да Yes	Нет No
Макрогематурия Macrohematuria	Да Yes	Нет No
Изменение массы тела, % Body mass change, %	–15	+20
Показатели крови <i>Blood characteristics</i>		
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/l	64	112
Уровень общего простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen level, ng/ml	9,3	0,1

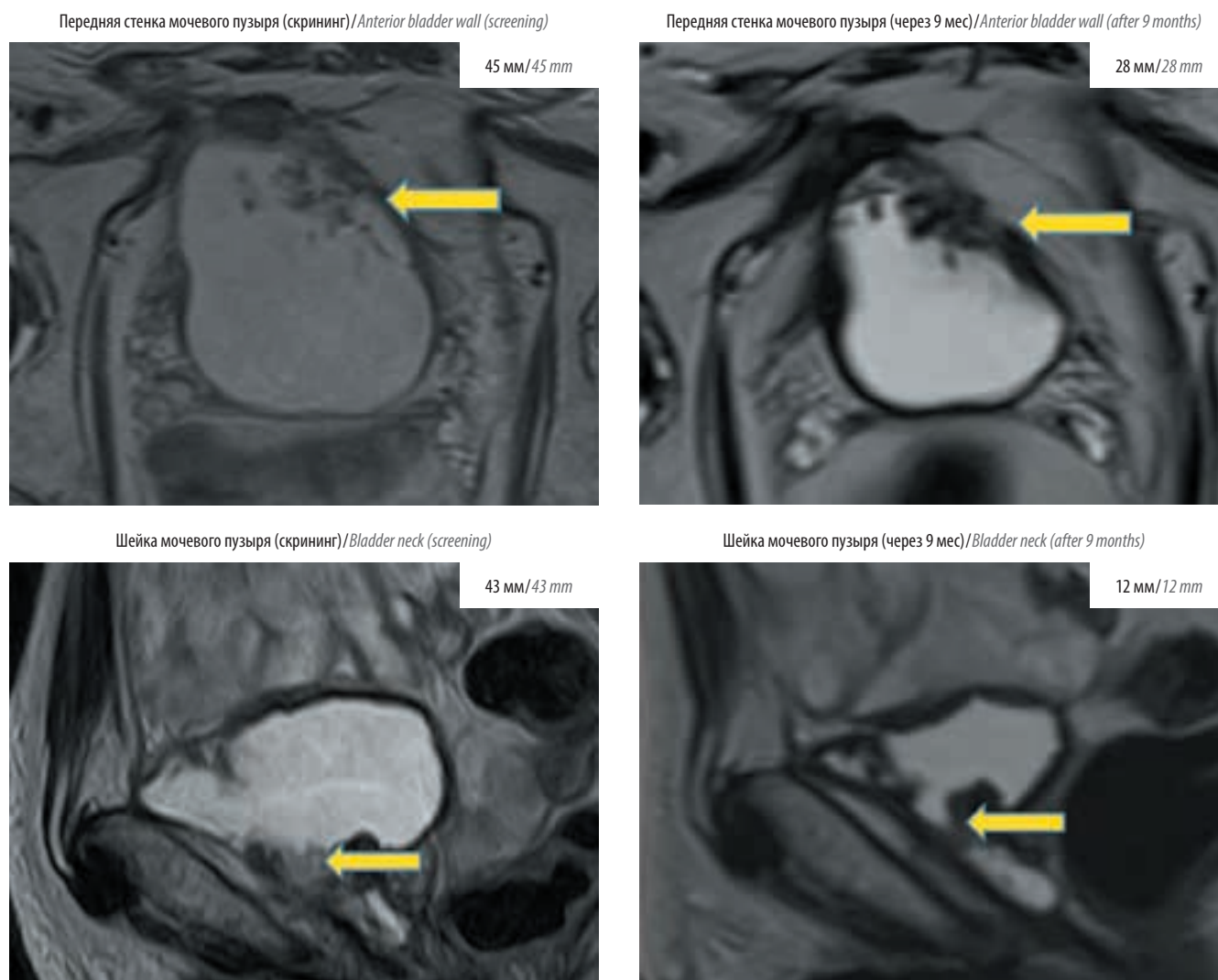


Рис. 1. Изменения целевых очагов (стрелки) по данным магнитно-резонансной томографии малого таза в процессе лечения пациента П.
Fig. 1. Changes in target lesions (arrows) per magnetic resonance imaging of the lower pelvis during treatment of male patient P.

улучшение показателей крови: уровень гемоглобина увеличился с 64 до 112 г/л, уровень общего простатического специфического антигена снизился с 9,3 до 0,1 нг/мл (табл. 2), что косвенно могло говорить о том, что атезолизумаб оказывал лечебный эффект не только на УР, но и на рак предстательной железы.

В настоящее время пациент продолжает иммунотерапию атезолизумабом, лечение переносит хорошо, каких-либо нежелательных явлений не отмечено.

Клинический случай 2

Пациент И., 74 лет, обратился в клинику урологии Российского научного центра рентгенорадиологии в августе 2018 г. с жалобами на учащенное мочеиспускание вялой струей, ночное мочеиспускание до 2 раз, боль в низу живота. В июне 2018 г. при ультразвуковом исследовании выявлены изменения в мочевом пузыре, 21 июня 2018 г. выполнены цистоскопия,

биопсия мочевого пузыря. Результат гистологического исследования: низкодифференцированная уротелиальная карцинома.

У пациента были сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени.

При дообследовании по результатам мультиспиральной компьютерной томографии данных о наличии метастатического поражения органов грудной клетки и брюшной полости не получено. По данным МРТ органов малого таза отмечена картина диффузной инфильтративной опухоли мочевого пузыря с инвазией предстательной железы, устьев мочеточника, переходной складки брюшины. Толщина опухоли 20–30 мм, протяженность более 150 мм. Обнаружены метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон. Таким образом, был выявлен 1 целевой очаг размером 30 × 150 мм в мочевом пузыре, измененные

Таблица 3. Динамика изменений целевых очагов по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в процессе лечения
Table 3. Dynamics of target lesions per magnetic resonance imaging of the pelvic organs during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value		
	03.08.2018	24.12.2018	19.06.2019
Размер опухоли мочевого пузыря с инвазией в предстательную железу, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку, мм Size of bladder tumor with invasion into the prostate, ureteral openings, peritoneal reflection, paravesical cellular tissue, mm	150	93	0
Суммарный размер очагов, мм Total lesion size, mm	150	93	0
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными, % Decrease in lesion size compared to the baseline, %	0	–62 %	–100 %

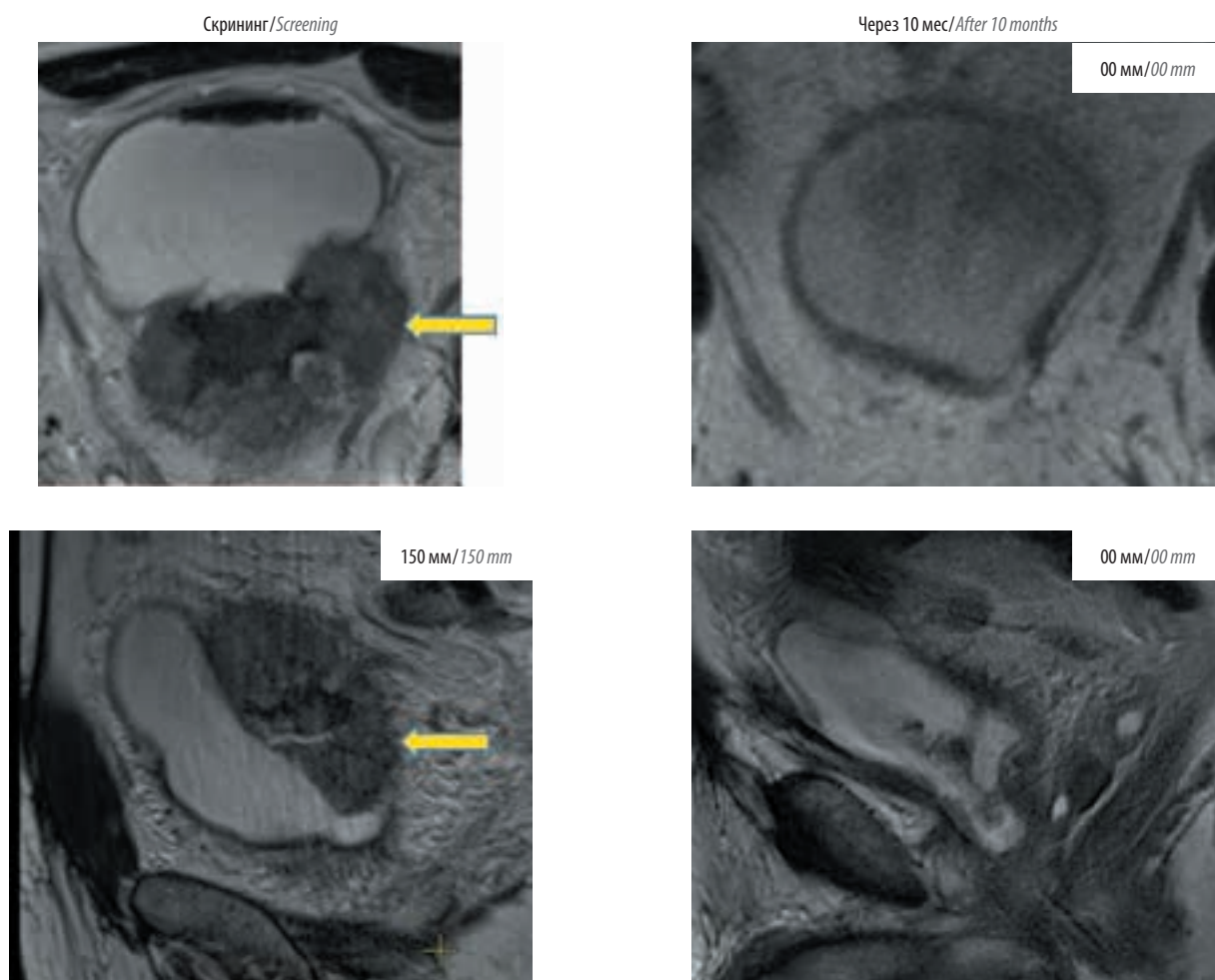


Рис. 2. Изменения целевых очагов (стрелки) по данным магнитно-резонансной томографии малого таза в процессе лечения пациента И.
Fig. 2. Changes in target lesions (arrows) per magnetic resonance imaging of the lower pelvis during treatment of female patient I.

лимфатические узлы малого таза были расценены как не целевые.

В отличие от клинического случая 1 пациент был более сохраненный, в удовлетворительном состоянии, но у него

имелись противопоказания для проведения режимов химиотерапии на основе цисплатина (сердечная недостаточность III степени). Стоял выбор проводить химиотерапию на основе режима с карбоплатином или

назначить лечение атезолизумабом. Также нами были получены результаты исследования опухолевых блоков, где была выявлена положительная экспрессия PD-L1 в 10 % иммунных клеток, что повлияло на выбор характера терапии. Пациенту был назначен ингибитор PD-L1 атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

С сентября 2018 г. больному начата иммунотерапия. На фоне лечения у пациента уменьшился болевой синдром, перестало беспокоить расстройство мочеиспускания. По данным контрольных МРТ органов малого таза отмечалось постепенное уменьшение размера целевого опухолевого очага в мочевом пузыре (табл. 3). При исследовании в июне 2019 г. был зарегистрирован полный ответ, опухолевый очаг в мочевом пузыре не определялся, лимфатические узлы в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения (рис. 2).

Этот пациент также продолжает иммунотерапию атезолизумабом, лечение переносит хорошо, каких-либо нежелательных явлений не отмечено.

Таким образом, назначение атезолизумаба было обосновано и являлось единственно правильным решением у обоих больных. Первый случай пациента с плохим функциональным статусом и невозможностью проведения любой химиотерапии привел сначала к стабилизации опухоли, а в последующем к частичному ответу. Это значительно улучшило качество жизни и привело к увеличению возможной продолжительности жизни пациента.

Во втором случае решался вопрос о выборе между химиотерапией на основе режимов с карбоплатином и иммунотерапией атезолизумабом. Определяющим фактором в выборе лечения была положительная экспрессия PD-L1 в 10 % иммунных клеток. На фоне лечения атезолизумабом был отмечен полный ответ со стороны опухоли.

Атезолизумаб показал благоприятный профиль переносимости в обоих случаях. Нежелательных явлений, связанных с терапией, не зафиксировано.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Choueiri T.K., Ross R.W., Jacobus S. et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(5):507–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7002.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
- von der Maase H.J., Hansen S.W., Robert 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. *Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433.
- 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.
- Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette–Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008;179(1):53–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012;18(24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
- Li X., Shao C., Shi Y., Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):31. DOI: 10.1186/s13045-018-0578-4.
- Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086.
- Данные Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 25.07.2019). [Data from the State Register of Medicines (07.25.2019). (In Russ.)].
- Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
- Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563–7. DOI: 10.1038/nature14011.
- Schmid P., Hegde P., Zou W. et al. Association of PD-L2 expression in human tumors with atezolizumab activity. *J Clin Oncol* 2016(abstr 11506).
- 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;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- Balar A.V. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. ASCO 2018(abstr 4523):poster 349.
- Merseburger A.S. Primary results from SAUL, a prospective multinational single-arm study of atezolizumab for locally advanced or metastatic urothelial or non-urothelial carcinoma of the urinary tract. EAU 2019. Plenary Session — Plenary Session 5 BN: Breaking news session.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
В.А. Ребрикова: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
V.A. Rebrikova: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.А. Гафанов/R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
А.Г. Дзидзария/A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

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.

Тактика лечения рака молочной железы у пациентки с почечным трансплантатом

А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, Р.М. Идигова, А.Д. Каприн, К.М. Ньюшко

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

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Цель исследования — выбор тактики лечения рака молочной железы у реципиента почечного трансплантата.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 51 года с клиническим диагнозом: рак левой молочной железы IIA стадии pT2N0M0G3; тройной негативный тип. По поводу хронической почечной недостаточности 10 лет назад пациентке была выполнена трансплантация почки.

Развитие трансплантологии расширило применение в клинической практике иммуносупрессивной терапии. В результате риск развития вторичных опухолей, в том числе рака молочной железы, возрастает.

Ключевые слова: рак молочной железы, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, хирургическое лечение, хроническая почечная недостаточность

Для цитирования: Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Идигова Р.М. и др. Тактика лечения рака молочной железы у пациентки с почечным трансплантатом. Онкоурология 2019;15(3):120–4.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-120-124

Approaches for breast cancer treatment in kidney transplant recipient

A.D. Zikiryahodzhaev, E.A. Rasskazova, R.M. Idigova, A.D. Kaprin, K.M. Nyushko

P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Objective — the choice of tactics for the treatment of breast cancer in a kidney transplant recipient.

The article presents a clinical case of a 51-year-old patient with a clinical diagnosis: left breast cancer IIA stage pT2N0M0G3; triple-negative type. About chronic renal failure 10 years ago the patient was kidney transplantation was performed.

The development of transplantation has expanded the use of immunosuppressive therapy in clinical practice. As a result, the risk the development of secondary tumors, including breast cancer, increases.

Key words: breast cancer, kidney transplantation, immunosuppressive therapy, surgical treatment, chronic renal failure

For citation: Zikiryahodzhaev A.D., Rasskazova E.A., Idigova R.M. et al. Approaches for breast cancer treatment in kidney transplant recipient. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):120–4.

Введение

Риск развития злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации почки в несколько раз выше, чем в общей популяции [1, 2]. Наиболее часто после трансплантации почки выявляют злокачественные новообразования кожи (23,6 %), солидные опухоли (19,8 %) и гематологические злокачественные новообразования (10,6 %) [3].

Длительный период иммуносупрессии повышает вероятность успешного приживления трансплантата и выживаемость пациентов, в то же время в результате длительной иммуносупрессии увеличивается риск возникновения опухолевых процессов. Одним из частых злокачественных новообразований у реципиентов

донорских органов является рак молочной железы (РМЖ) [4].

Иммуносупрессивная терапия, получаемая пациентами после пересадки органов, существенно увеличивает риск возникновения онкологических заболеваний. Частота развития многих опухолей *de novo* существенно превышает таковую в общей популяции. Еще больший риск отмечается в отношении рецидива или прогрессии предшествующих онкологических заболеваний. Тем не менее принципиальные изменения в качестве жизни, получаемые в результате трансплантации по сравнению с программным диализом, создают условия для определенного компромисса в принятии решения о выполнении операции [5].

Как демонстрируют результаты исследований, РМЖ после трансплантации почки диагностируют чаще в молодой возрастной группе пациенток по сравнению с общей популяцией, а молекулярно-биологический тип и прогноз РМЖ сопоставимы с таковыми в общей когорте. Иммунодепрессанты не влияют на прогноз РМЖ [6].

Ежегодные скрининговые тесты (маммография) направлены на раннюю диагностику РМЖ. Своевременное лечение РМЖ может привести к хорошему прогнозу у реципиентов почечного трансплантата [7].

Ниже приведено клиническое наблюдение пациентки, которой выполнено хирургическое лечение по поводу РМЖ, выявленного через 10 лет после трансплантации почки.

Клинический случай

Пациентка Х., 51 года, диагноз: РМЖ IIA стадии pT2N0M0G3; тройной негативный тип.

В анамнезе у пациентки острый пиелонефрит с исходом в хронический. В течение года развилась хроническая почечная недостаточность, по поводу чего больная находилась на гемодиализе в течение 3 лет с 2006 по 2009 г. На фоне гемодиализа был диагностирован гепатит С.

В НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова 27.08.2009 выполнена трансплантация донорской почки. В дальнейшем пациентка неоднократно лечилась в стационаре в связи с хроническим антителоопосредованным отторжением трансплантата (плазмаферез, иммуноглобулин антитимоцитарный, ритуксимаб).

В 2018 г. был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (уровень глюкозы в пределах 4–8 ммоль/л), для коррекции которого пациентка принимает глиптин в дозе 50 мг/сут.

Больной проводилась следующая иммунодепрессивная терапия: такролимус, азатиоприн, метилпреднизолон.

В марте 2019 г. пациентка самостоятельно обнаружила узловое образование в левой молочной железе и обратилась в поликлинику МНИОИ им. П.А. Герцена. По результатам комплексного обследования диагностирован РМЖ IIA стадии cT2N0M0G3; тройной негативный тип.

После диагностики РМЖ отменен азатиоприн, добавлен препарат эверолимус. В настоящий момент с иммунодепрессивной целью пациентка принимает метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут и эверолимус в дозе 10 мг/сут.

Клинически в левой молочной железе в верхненаружном квадранте определяется узловое образование размером 30 × 25 мм, плотное при пальпации, кожные симптомы отрицательные, сосково-ареолярный комплекс не изменен. В правой молочной железе узловые

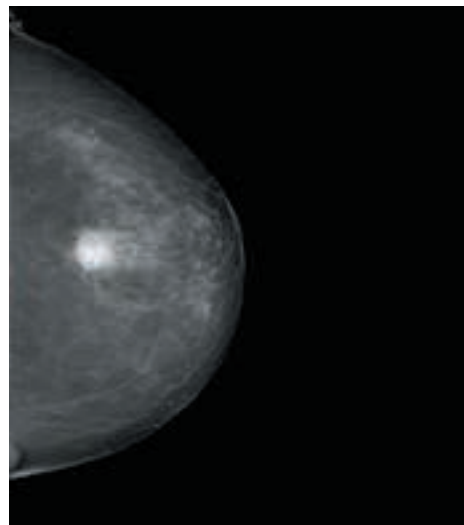


Рис. 1. Маммография слева, прямая проекция
Fig. 1. Mammography, a left mamma, in direct projection

образования не выявлены. В аксиллярных областях увеличенные лимфатические узлы не пальпируются.

По данным маммографии на фоне двусторонней фиброзно-жировой инволюции в левой молочной железе на уровне 20 мм от соска в верхненаружном квадранте определяется образование неправильной формы размером 25 × 20 мм (рис. 1). При ультразвуковом исследовании обеих молочных желез отмечается картина фиброзно-жировой инволюции, на фоне которой слева в верхненаружном квадранте определяется опухолевый узел размером 28,7 × 13,5 × 15,7 мм, плотно прилежит опухолевый узел размером 9,7 × 9,2 мм. Рядом визуализируется киста размером 8,5 × 6,6 мм с уплотненными стенками. Лимфатические узлы в аксиллярной области без видимых структурных изменений.

При рентгенографии органов грудной клетки (27.02.2019) справа наблюдается усиление легочного рисунка. Синусы свободны.

По данным остеосцинтиграфии костей скелета (11.03.2019) убедительных скинтиграфических признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено.

По результатам динамической нефросцинтиграфии (19.03.2019) отмечена тяжелая степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции правой и левой почек. Степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции трансплантированной почки ближе к тяжелой. Присутствуют косвенные признаки хронической почечной недостаточности (рис. 2).

Заключение цитологического исследования (пункт образования левой молочной железы): низкодифференцированный рак без признаков специфичности.

Заключение гистологического исследования (узел левой молочной железы): инвазивный неспецифицированный рак левой молочной железы III степени злокачественности по Ноттингемской системе.

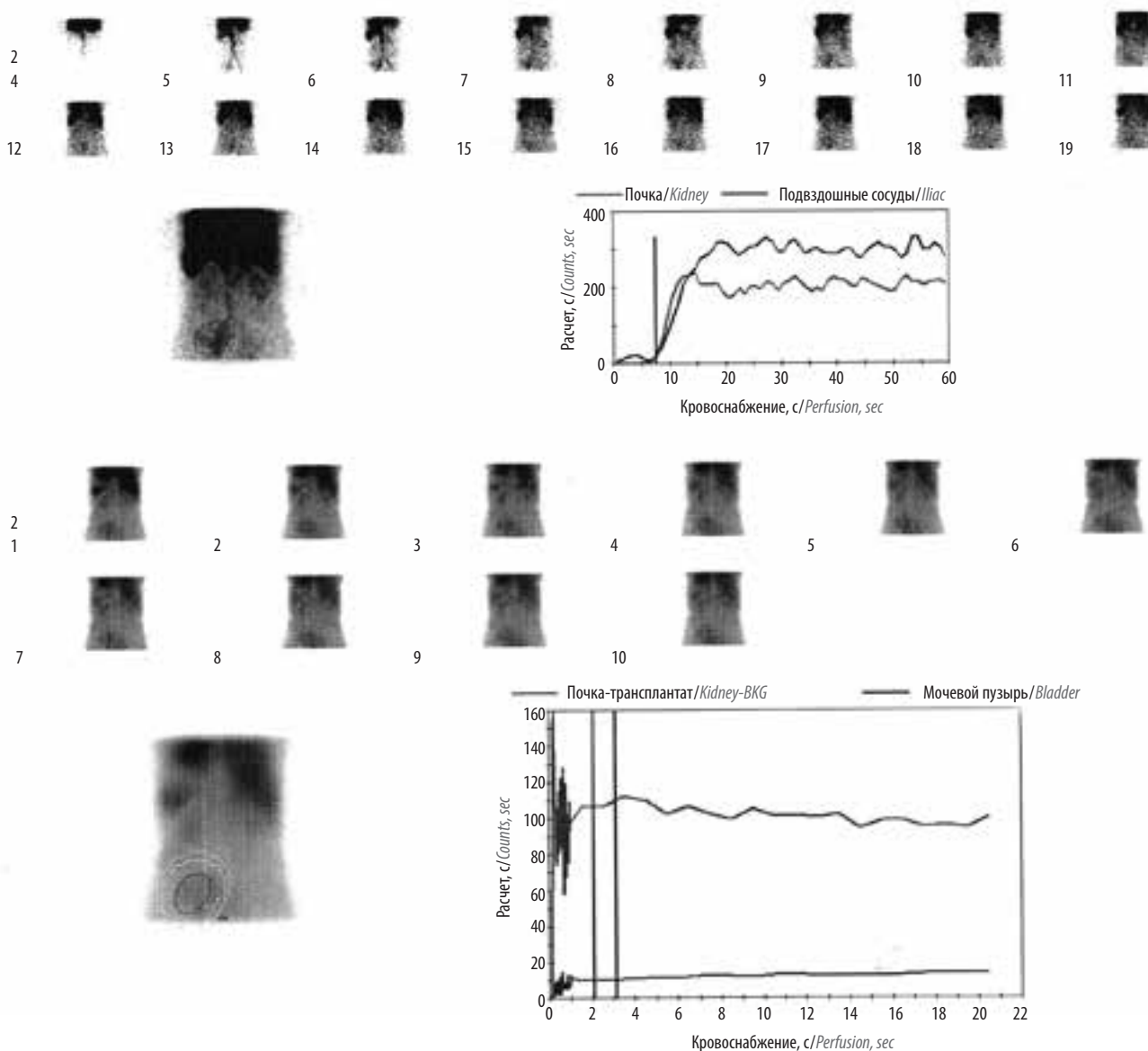


Рис. 2. Нефросцинтиграфия

Fig. 2. Renal scintigraphy

Заключение иммуногистохимического исследования: ER 0, PR 0, Her2/neu 0, Ki-67 64 %, Cytokeratin 5/6: 30 % в опухоли.

По данным генетического исследования (12.03.2019) мутации в генах BRCA1, -2 и CHEK2 не выявлены.

По результатам консилиума с участием химиотерапевта, радиолога и хирурга (14.03.2019) пациентке рекомендовано хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева, так как диагностирована хроническая почечная недостаточность и проведение неoadъювантной лекарственной терапии не возможно.

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена 27.03.2019 больной была выполнена

операция: радикальная мастэктомия слева. Хирургических осложнений не зафиксировано.

В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня белка крови с 64 до 50 г/л. Пациентка консультирована врачом-трансплантологом, рекомендована инфузия альбумина 5 % 100 мл в течение 5 дней, после лечения отмечена положительная динамика (уровень белка 65 г/л).

Пациентка выписана на 6-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение (рис. 3).

Результат послеоперационного гистологического исследования. Макроскопическое описание: молочная железа размером 20 × 13 × 3 см с регионарной клетчаткой. Сосок не изменен. На разрезе, в ткани железы в центральной части — плотный опухолевый узел серого цвета



Рис. 3. Вид пациентки, 6-е сутки после операции радикальной мастэктомии слева

Fig. 3. Patient, 6 days after a surgery of the left side, radical mastectomy

размером $35 \times 25 \times 30$ мм, границы размыты. На остальном протяжении ткань молочной железы представлена дольчатой жировой тканью с тонкими фиброзными прослойками. Из регионарной клетчатки выделено 12 эластичных лимфатических узлов диаметром 5–20 мм.

Микроскопическое описание: инфильтративный РМЖ без признаков специфичности III степени злокачественности (9 баллов) с массивными очагами некрозов, периваскулярным ростом, незначительной лимфоидной инфильтрацией по периферии опухоли. В ткани молочной железы, взятой вблизи от опухоли, — единичные структуры внутрипротоковой карциномы, на остальном протяжении — фиброзно-кистозные изменения, склерозирующий аденоз долек, дистрофические изменения паренхимы. В крупных протоках соска отмечаются внутрипротоковые папилломы без атипии. В 12 исследованных лимфатических узлах — гистиоцитоз синусов, выраженный липоматоз, без метастазов.

По результатам консилиума с участием химиотерапевта, радиолога и хирурга с учетом тяжелой сопутствующей патологии пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

У пациентки объем хирургического вмешательства определялся стадией РМЖ, неблагоприятным молекулярно-биологическим типом опухолевого узла и наличием почечного трансплантата, а также хронической почечной недостаточности.

Наличие почечного трансплантата и хронической почечной недостаточности играло решающую роль в определении тактики лечения. При их отсутствии лечение пациентки должно было быть следующим: на I этапе проведение неоадьювантной полихимиотерапии, далее в зависимости от регрессии опухолевого узла в молочной железе возможно выполнение органосохраняющей операции и лучевой терапии (III этап) или радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией аутоотканями или эндопротезом в сочетании с лучевой терапией.

После планового гистологического исследования операционного материала тактика лечения пациентки была обсуждена на консилиуме с участием химиотерапевта, радиолога и хирурга, рекомендовано наблюдение с учетом гистологической структуры опухолевого узла и уровня биохимических анализов крови, сопутствующих заболеваний.

Напротив, в случае удовлетворительных биохимических показателей крови возможно назначение лекарственной терапии в полном объеме.

При контрольном обследовании данных о наличии местного рецидива и отдаленных метастазов у пациентки не выявлено.

Заключение

Риск развития злокачественных опухолей, в том числе РМЖ, увеличивается на фоне длительного периода иммуносупрессии после трансплантации почек. Объем лечения РМЖ зависит от уровня биохимических показателей крови, возраста пациенток, прогностических факторов риска, в частности от молекулярно-биологического типа опухоли. Прогноз РМЖ у пациенток с трансплантацией почки сопоставим с таковым у женщин без трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heo J., Noh O.K., Oh Y.T. et al. Cancer risk after renal transplantation in South Korea: a nationwide populationbased study. BMC Nephrology 2018;19:311–7. DOI: 10.1186/s12882-018-1110-3.
2. Villeneuve P.J., Schaubel D.E., Fenton S.S. et al. Cancer Incidence among canadian kidney transplant recipients. Am J Transplant 2007;7:941–8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01736.x.
3. Roussel J.C., Baron O., Périgaud Ch. et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. J Heart Lung Transplant 2008;27(5):486–93. DOI: 10.1016/j.healun.2008.01.019.
4. Self M., Dunn E., Cox J. et al. Managing breast cancer in the renal transplant patient: a unique dilemma. Breast Cancer Renal Transplant 2006;72(2):150–3.
5. Перлин Д.В., Даренков С.П. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря после трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2010;12(2):61–6. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-2-61-66. [Perlin D.V., Darenkov S.P. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov 2010;12(2):61–6. [D.V. Perlin, S.P. Darenkov. Treatment of an invasive Urine Bladder cancer, after renal transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2010;12(2):61–6. (In Russ)].

6. Jeong I.Ji., Lee S.G., Kim Y.H. et al. Characteristics and prognosis of breast cancer after liver or kidney transplantation. Breast Cancer Renal Transplant 2018;167(1):101–6. DOI: 10.1007/s10549-017-4504-1.
7. Kato T., Kakuta Y., Yamanaka K. et al. Early diagnosis and treatment of breast cancer in Japanese kidney transplant recipients: a single center experience. Springer Plus 2015;4:196–200. DOI: 10.1186/s40064-015-0946-2.

Вклад авторов

А.Д. Зикиряходжаев, А.Д. Каприн: редактирование статьи;
 Е.А. Рассказова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
 Р.М. Идигова: сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
 К.М. Ньюшко: написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Zikiryahodzhaev, A.D. Kaprin: article editing;
 E.A. Rasskazova: development of research conception and design, material collection and processing, article writing;
 R.M. Idigova: material collection and processing, article writing;
 K.M. Nyushko: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Д. Зикиряходжаев/A.D. Zikiryahodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
 Е.А. Рассказова/E.A. Rasskazova: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>
 Р.М. Идигова/R.M. Idigova: <https://orcid.org/0000-0003-4954-3666>
 А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 К.М. Ньюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 29.07.2019. **Принята к публикации:** 23.08.2019.

Article received: 29.07.2019. **Accepted for publication:** 23.08.2019.

Рецензия на статью «Тактика лечения рака молочной железы у пациентки с почечным трансплантатом»

Review of the article “Approaches for breast cancer treatment in kidney transplant recipient”

Прогрессивное увеличение числа пациентов с пересаженными органами привело к повышению актуальности диагностики и лечения онкологических заболеваний у этой категории пациентов. Риск развития онкологических заболеваний на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии существенно превышает таковой в общей популяции и прогрессивно увеличивается с ее продолжительностью [1]. По данным литературы, среди них преобладают онкологические заболевания кожи, затем следуют солидные образования внутренних органов и далее — заболевания крови [2, 3].

Результаты нашего собственного опыта наблюдения и лечения пациентов с саркомой Капоши, плоскоклеточным раком кожи, раком мочевого пузыря, предстательной железой, почки, тонкой кишки и лимфомой после трансплантации почки в целом совпадают с литературными данными.

Описанный в статье клинический случай представляет большой интерес с точки зрения подтверждения общих закономерностей и выработки конкретных рекомендаций по лечению рака молочной железы у пациентов после трансплантации органов. Представленное наблюдение также подтверждает данные некоторых исследований, свидетельствующих о повыше-

нии риска развития онкологических заболеваний даже через много лет после применения поли- или моноклональных антител как для индукции иммуносупрессии, так и для лечения острого отторжения (как в приведенном в статье случае).

Другим последствием острого или хронического отторжения стало снижение функции трансплантата. Это нередко ограничивает возможность химиотерапии. Поэтому выполнение радикальной операции нередко может быть единственным возможным путем лечения солидных новообразований у этой категории пациентов. При этом результаты лечения рака молочной железы и прогноз могут существенно не отличаться от таковых у пациентов без иммуносупрессии [4].

В статье поднята еще одна важная проблема. Пациентка самостоятельно обнаружила новообразование в молочной железе, при этом проходила регулярные обследования как реципиент пересаженного органа. Несмотря на повышенный риск развития онкологических заболеваний, в протокол наблюдения пациентов после трансплантации не входят специализированные мероприятия, направленные на их поиск. Это может стать предметом обсуждения внесения определенных изменений в протоколы ведения пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Birkeland S., Storm H., Lamm L. et al. Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964–1986. *Int J Cancer* 1995;60(2): 183–9. DOI: 10.1002/ijc.2910600209.
2. Wisgerhof H., van der Geest L., de Fijter J. et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol* 2011;35(2):105–11. DOI: 10.1016/j.canep.2010.07.002.
3. García J., Suárez-Varela M., Vilata J. et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a spanish population in the mediterranean region. *Acta Dermato Venereologica* 2013;93(4):422–7. DOI: 10.2340/00015555-1525.
4. Jeong I., Lee S., Kim Y. et al. Characteristics and prognosis of breast cancer after liver or kidney transplantation. *Breast Cancer Res Treat* 2017;167(1):101–6. DOI: 10.1007/s10549-017-4504-1.

Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой

Ю.И. Османов^{1, 2}, Е.А. Коган¹, Л.О. Севергина¹, Л.М. Рапопорт³,
Н.С. Александров¹, Д.Г. Цариченко³, Д.О. Королёв³

¹Кафедра патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1;

²отделение патологической анатомии Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 84;

³НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Юсиф Исламович Османов osmanovyouseef@yandex.ru

В структуре онкологической заболеваемости почечно-клеточная карцинома занимает 10-е место среди злокачественных новообразований. Рост заболеваемости наблюдается с возраста 35–40 лет и достигает максимума к 65–70 годам. Среди всех опухолей почки светлоклеточная почечно-клеточная карцинома по частоте встречаемости занимает 1-е место. При этом из-за высокой гетерогенности группы почечно-клеточных карцином со светлой цитоплазмой возникают существенные сложности как в морфологической верификации этих новообразований, так и в проведении дифференциальной диагностики. В статье представлена характеристика всех нозологических форм опухолей почки со светлой цитоплазмой, приведены наиболее полные данные по известным базам иммуногистохимических маркеров, адаптированным для каждой конкретной нозологической единицы.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, опухоль почки, иммуногистохимическая диагностика

Для цитирования: Османов Ю.И., Коган Е.А., Севергина Л.О. и др. Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. Онкоурология 2019;15(3):126–31.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-126-131

Clinical and morphological features, immune profile of renal cell tumors with clear cytoplasm

Yu.I. Osmanov^{1, 2}, E.A. Kogan¹, L.O. Severgina¹, L.M. Rapoport³, N.S. Aleksandrov¹, D.G. Tsarichenko³, D.O. Korolyov³

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

²Department of Pathology, Scientific Clinical Center, Russian Railway; 84 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

In the structure of oncological morbidity, renal cell carcinoma takes the 10th place among malignant neoplasms. The increase in incidence is observed from the age of 35–40 years and reaches a maximum at the age of 65–70 years. In terms of frequency of occurrence, clear cell renal cell carcinoma is ranked first among all kidney tumors. Meanwhile, due to the high heterogeneity of renal cell carcinomas with clear cytoplasm group, significant differential diagnostic difficulties arise in the morphological verification of these tumors. The article presents all nosological forms of kidney tumors with clear cytoplasm and provides a database of already known immunohistochemical markers for each nosological unit.

Key words: renal cell carcinoma, renal tumors, immunohistochemical diagnosis

For citation: Osmanov Yu.I., Kogan E.A., Severgina L.O. et al. Clinical and morphological features, immune profile of renal cell tumors with clear cytoplasm. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):126–31.

В общей структуре онкологической патологии почечно-клеточная карцинома (ПКК) занимает 10-е место среди всех злокачественных новообразований. Рост заболеваемости наблюдается с возраста 35–40 лет и достигает максимума к 65–70 годам. Мужчины страдают данной патологией в 2 раза чаще, чем женщины. Несмотря

на то что стандартом лечения ПКК является хирургическое удаление опухоли, до сих пор не решены некоторые вопросы по лечебной тактике, которые напрямую связаны с ее прогнозом. Поэтому на сегодняшний день большой клинический интерес представляет изучение зависимости поведения опухоли от ее гистологического

варианта [1–3]. Оценку прогностической значимости также усложняет высокая гетерогенность группы ПКК со светлой цитоплазмой. Из-за этого возникают определенные сложности в дифференциальной диагностике и корректной морфологической верификации этих новообразований [4–6].

Светлоклеточная ПКК (СПКК) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль почки, составляет примерно 70–75 % всех ПКК. На I и II стадиях заболевания выявляют около 50 % светлоклеточных карцином, на IV стадии — менее 5 %. Прорастание опухоли в окологерничную клетчатку и/или вращение в почечную вену обнаруживаются примерно в 45 % случаев. Нередко наблюдается сочетание гематогенного и лимфогенного метастазирования [7–10]. Гистологически в большинстве случаев паренхима классической СПКК представлена кубическими клетками с оптически пустой цитоплазмой, которая имеет такой вид вследствие накопления в ней гликогена и липидов. Следует отметить, что одной из важных особенностей СПКК является наличие тонкостенных микрососудов в интрасептальных пространствах, которые формируют структуры, подобные «проволочной сетке». Для этой опухоли характерна пролиферация атипичных клеток в виде солидных, псевдоальвеолярных, тубулярных, папиллярных, фолликулярных, микро- и макрокистозных структур, иногда возможно сочетание 2 или более вышеуказанных формаций. Степень злокачественности СПКК определяется по системе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. от G₁ до G₄, являющейся, по сути, упрощенным вариантом градации Фурмана. Нередко в СПКК, особенно при ядерной градации G₄, на фоне разрастания саркоматоидных клеток светлоклеточный компонент визуализируется в ограниченных фокусах. В зернисто-клеточном (эозинофильном) и рабдоидном вариантах СПКК с ядерными градациями G₃ и G₄ соответственно опухолевые кластеры со светлой цитоплазмой могут и вовсе отсутствовать [11–13]. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в СПКК обычно выявляется экспрессия GST-α, CA9, S100A1, CD10, PAX2, PAX8, EMA, AE1/AE3, CK8, CK18, CK19, CAM5.2, RCCm и виментина. В то же время на сегодняшний день не существует универсального набора ИГХ-маркеров для верификации отдельных гистологических форм СПКК. В дифференциальной диагностике макрокистозной, папиллярной, светлоклеточной папиллярной ПКК-подобной и хромофобной ПКК-подобной форм СПКК используются разные панели антител. Из-за перекрестной экспрессии некоторых антител в различных вариантах ПКК учитывается также локализация экспрессии конкретного белка в клетках (ядерная, цитоплазматическая или мембранная) [14–17].

Папиллярная ПКК (ППКК) в структуре опухолей почки занимает 2-е место и составляет 10–15 % всех

ПКК. В отличие от СПКК клинически опухоль менее агрессивна. В литературе метастатические поражения описаны лишь у 5–12 % больных. Микроскопически паренхима опухоли представлена тонкими тубулярно-папиллярными структурами, выстланными однослойным кубическим эпителием. В отдельных опухолевых клетках визуализируется отложение внутрицитоплазматического гемосидерина. В инфильтрате стромы часто определяются пенистые макрофаги и псаммомные тельца. Опухоль обычно четко ограничена и имеет развинутое псевдокапсулу. Карциномы с вышеуказанной морфологической картиной в классификации ВОЗ обозначены как ППКК 1-го типа. ППКК 2-го типа характеризуется наличием псевдомногослойного цилиндрического эпителия. Эти новообразования, в отличие от ППКК 1-го типа, протекают более агрессивно. При этом в опухолевой ткани нередко обнаруживается сочетание обоих типов. По данным литературы, в обоих типах ППКК встречаются участки из опухолевых клеток со светлой цитоплазмой, и очень редко, особенно в ППКК 1-го типа, опухоль может состоять только из светлых клеток. Ряд исследователей описывают ППКК 1-го типа со светлой цитоплазмой, которые на светооптическом уровне были ошибочно интерпретированы как СПКК и/или «смешанная опухоль»/неклассифицируемая ПКК [18–20]. ППКК экспрессирует AMACR, MUC1, виментин, PanCK, PAX2, PAX8, CK7, CK8, CK18, CK19, EMA и CD117. В настоящее время к этому ряду добавились NapsinA и S100A1, характеристика которых изучена недостаточно [21–23].

Хромофобная ПКК (ХПКК) в структуре опухолей почки занимает 3-е место и составляет 5–7 % всех ПКК. В отличие от предыдущих вариантов ПКК она имеет наиболее благоприятное клиническое течение. В дифференциально-диагностическом плане среди эозинофильной и классической ХПКК последняя также представляет немалый интерес. Микроскопически классическая ХПКК состоит из 3 клеточных типов: 1-й — относительно мелкие клетки со слабо-зернистой эозинофильной цитоплазмой; 2-й — клетки с перинуклеарным гало, слабо оксифильной, «хлопьевидной» цитоплазмой; 3-й — относительно крупные клетки с пенистой цитоплазмой и утолщенной клеточной мембраной. Следует отметить, что классическая ХПКК всегда представлена всеми 3 типами клеток в разных пропорциях [24, 25]. В отдельных случаях, когда в популяции опухолевых клеток доминирует 3-й тип, дифференциальная диагностика ХПКК и хромофобной ПКК-подобной формы СПКК усложняется. ИГХ-профиль ХПКК характеризуется экспрессией CK7, CK8, CK18, Е-кадгерина, клаудина 7, кавеолина 1, парвальбумина, EpCAM, CD10, CD117, COX, DOG1, EMA и MUC1 [26, 27].

Светлоклеточная ППКК (СППКК) составляет 1–3 % всех ПКК. Представляет собой индолентную опухоль, случаи с метастазами до сих пор не зарегистрированы.

Микроскопически карцинома состоит из кистозных полостей разного диаметра с ареалами разрастания кубических клеток со светлой цитоплазмой в виде солидных и/или тубулопапиллярных пластов. Имеет фиброзную псевдокапсулу, в некоторых случаях за счет выраженных склеротических изменений стромального компонента приобретает мультинодулярный вид. Ядерная грация низкая и всегда соответствует G_{1-2} по системе ВОЗ/ISUP. В ряде случаев дифференциальная диагностика проводится в первую очередь со СПКК. При ИГХ-исследовании в опухоли на фоне отрицательной реакции на AMACR и CD10 обычно обнаруживается диффузная коэкспрессия CK7, CA9, PAX2 и PAX8. В отдельных исследованиях обнаружена диффузная положительная реакция на GLUT-1, HIF-1, α glutathione и циклин D1. В то же время ряд авторов отмечают варибельную экспрессию HMWCK и виментина в этих новообразованиях [28–30].

Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации (МКОПНПМ) составляет менее 1 % всех опухолей почки. Является инцидентальной опухолью с отличным прогнозом. Возникновение рецидивов и метастазов МКОПНПМ до настоящего времени не зарегистрировано. Характеризуется унилатеральной локализацией, максимальный диаметр узла обычно не превышает 5 см. На светооптическом уровне опухоль состоит из многокамерных тонкостенных кист различного размера, выстланных однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. Степень ядерной грации всегда низкая (G_{1-2}) [31–33]. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с простой мультилокулярной кортикальной кистой почки, кистозной нефромой, кистозной светлоклеточной ППКК и высокодифференцированной СПКК с явлениями кистозной дегенерации и регрессии. По данным литературы, для МКОПНПМ на фоне отрицательной или фокальной реакции на CD10 свойственна положительная коэкспрессия CA9, CK7 и HMWCK. В дифференциальной диагностике со светлоклеточной ППКК характерная чашеобразная (базолатеральная) мембранозная экспрессия CA9 в опухолевых клетках является решающим признаком в пользу последней [34, 35].

Тубулокистозная ПКК (ТКПКК) составляет менее 1 % всех почечных опухолей. Среди пациентов преобладают лица мужского пола. Возрастной интервал колеблется от 30 до 90 лет (средний возраст 58 лет). Примерно в 60 % случаев опухоль выявляют случайно. Характерно преимущественное поражение левой почки. Типично вовлечение коры или кортикомедулярного соединения. Большинство ТКПКК имеют индолентное течение. Из 70 опубликованных наблюдений представлен лишь 1 случай ее рецидива и 4 – гематогенного метастазирования в кости и печень [36]. На светооптическом уровне опухоль состоит из мелких

и средних тубулярных структур, чередующихся с крупными кистами, которые выстланы одним слоем уплощенного, кубического или цилиндрического эпителия. Ядра крупные и неправильной формы с визуализирующимися ядрышками от среднего до крупного размера (G_3 по системе ВОЗ/ISUP). Участки из светлоклеточного компонента в ТКПКК встречаются очень редко. В таких случаях дифференциальную диагностику целесообразно проводить с низкодифференцированными ПКК тубулокистозного строения, имеющими светлоклеточный компонент. Специфическими ИГХ-маркерами ТКПКК являются CK7, CAM5.2, CK8, CK18, CK19, CK34 β E12, PanCK, AMACR, EMA, Ulex-1, парвальбумин, виментин, PAX8, RCCm и CD10 [37, 38].

В семейство MiTF-ассоциированных ПКК вошли 2 нозологические единицы: ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена *TFE3*, а также ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена *TFEB*. В структуре карцином почки, развившихся в детском возрасте, ПКК с транслокацией Xp11 составляет 40 %, у взрослых – около 1,6–4,0 %; она имеет схожие клинические параметры с СПКК. ПКК с транслокацией t(6;11) встречается гораздо реже, чем TFE3-положительная карцинома. Средний возраст больных составляет 30 лет. Для большинства опухолей в стадиях pT1 или pT2 характерно доброкачественное течение. Из 50 опубликованных случаев только у 4 пациентов были выявлены метастазы [39–41]. На светооптическом уровне нередко у TFE3-положительных ПКК папиллярного строения имеются ареалы из светлых клеток с обилием псаммомных телец. В таких случаях дифференциальная диагностика опухоли проводится в первую очередь с низкодифференцированной СПКК. При иммунофенотипировании к TFE3 определяется его тотальная ядерная экспрессия. Кроме TFE3 в этих опухолях обнаруживается коэкспрессия PAX8, катепсина К, HBM-45, мелана А, MiTF, CD10, AMACR, виментина и Е-кадгерина. Ряд исследователей отмечают фокальную экспрессию CA9 в отдельных образцах. TFEB-положительные ПКК имеют бифазную морфологию: на фоне гнездных структур из крупных эпителиоидных клеток визуализируются кластеры небольших клеток, расположенных вокруг базальной мембраны; нередко определяются резидуальные почечные канальцы. По данным ряда исследователей, в большинстве случаев морфологические изменения в ПКК с транслокацией как Xp11, так и t(6;11), частично перекрываются. По данным ИГХ-исследования ПКК с транслокацией t(6;11) ядра всех опухолевых клеток экспрессируют TFEB. Характерна также экспрессия мелана А, катепсина К, MiTF и HBM-45. Следует отметить, что в 2012 г. на Международной конференции урологов в Ванкувере было сформулировано требование, согласно которому во всех случаях выявления ПКК у молодых пациентов, а также при наличии

нетипичного гистологического строения у больных любого возраста они должны быть протестированы на наличие специфической транслокации TFE3 и TFEB [42, 43].

Неклассифицированные ПКК в структуре онкологической заболеваемости составляют 3–5 % всех ПКК. Среди пациентов преобладают мужчины, возрастной диапазон которых составляет 21–91 год (средний возраст 60 лет). Неклассифицированные ПКК часто характеризуются агрессивным клиническим течением. Микроскопически они не соответствуют ни одному варианту ПКК, состоят из неопределенного клеточного фенотипа, часто с рабдоидной и саркоматоидной дифференцировкой, а также могут иметь комбинированную гистологическую структуру и быть слизепродуцирующими. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках обычно обнаруживается вариабельная экспрессия PAX8, PAX2 и CD10 [44, 45].

Онкоцитома является 2-м по частоте встречаемости доброкачественным новообразованием и составляет 3–7 % всех опухолей почки. Среди пациентов преобладают лица мужского пола старше 50 лет. Опухоль характеризуется четкими контурами, для нее типична однородность структуры при накоплении контраста, а также наличие перегородок и септ в центральной ее части. Может быть мультифокальной и двусторонней. Гистологически онкоцитома имеет вид хорошо ограниченной опухоли с отсутствием капсулы. Опухолевая ткань представлена гнездными, альвеолярными и/или тубулярными скоплениями округлых и/или полигональных клеток с обильной оксифильной цитоплазмой. М. Brunelli и соавт. при исследовании большого количества почечных онкоцитом описали случаи с наличием мультифокальных очагов, состоящих из светлых онкоцитарных клеток, положительных к CK7 и CD117. Полученные результаты данного исследования демонстрируют необходимость дифференциальной диагностики онкоцитомы и СПКК при нефробиопсиях в ряде случаев [46–49].

Среди новообразований почки смешанного и мезенхимального гистогенеза, часто требующих дифференциальной диагностики с ПКК со светлой цитоплазмой, выделяется триада опухолей, а именно кистозная нефрома, эпителиоидная ангиомиолипома (ЭАМЛ) и ангиомиоаденоматозная опухоль.

Кистозная нефрома обнаруживается преимущественно у детей в течение первых 5 лет жизни, но также нередко встречается и у взрослых. Обычно локализуется в одной из почек и протекает доброкачественно. Опухоль окружена фиброзной капсулой, которая отделяет ее от почечной ткани; состоит из множества кист разного диаметра. На светооптическом уровне выстилка кист однослойная, состоит из светлых клеток кубической, уплощенной формы или напоминающих шляпки сапожных гвоздей. Перегородки между кистами

представлены волокнистой тканью с незначительным количеством фибробластов, могут присутствовать хондробласты, рабдомиобласты и/или гладкомышечные элементы. В некоторых случаях встречаются скопления мелких недифференцированных клеток бластемного типа и узких канальцев. В ряде случаев дифференциальная диагностика кистозной нефромы проводится с МКОПНПМ, кистозными СПКК, лимфангиомой почки и кистозной нефробластомой. При ИГХ-исследовании кистозной нефромы основное внимание уделяется обнаружению положительной экспрессии десмина, SMA, ER и PR в клетках стромы [50, 51].

Эпителиоидная ангиомиолипома, или эпителиоидная ПЭКома, составляет около 1 % всех опухолей почки. Согласно современным представлениям ЭАМЛ обладает биологическим потенциалом злокачественности, но при этом клиническое поведение может варьировать от медленного, индолентного, течения до быстропрогрессирующих высокоагрессивных вариантов заболевания [52, 53]. Гистологически ЭАМЛ представляет собой трехфазную опухоль, состоящую из гладкомышечных элементов, жировой ткани и сосудистой сети с преобладанием эпителиоидных клеток. При отсутствии характерной картины васкуляризации и унилокулярных адипоцитов верификация ЭАМЛ усложняется. Клетки ЭАМЛ экспрессируют HBM-45, мелан А, MART1, SMA, MSA, HMB-50, NKI-C3, кальпонин, катепсин К и MiTF [54].

Ангиомиоаденоматозная опухоль — редкое новообразование из семейства эпителиальных и стромальных опухолей почки. В настоящее время в мире описано около 50 случаев. Как самостоятельная нозологическая единица не включена в Международную классификацию опухолей почки ВОЗ 2016 г. Микроскопически она имеет полифазную гистоархитектонику и представлена микротубулярными и/или glandулярными структурами из светлых эпителиоидных клеток. В строме — явления выраженной пролиферации гладкомышечных элементов и микрососудов. По данным литературы, в эпителиоидном компоненте обнаруживается положительная экспрессия к ЕМА, CK7, CK20, PanCK и CAM5.2 [55, 56].

Таким образом, опухоли почки со светлой цитоплазмой представляют собой широкую и гетерогенную группу заболеваний. С каждым последующим пересмотром классификация этих опухолей неуклонно расширяется, поскольку появляются все новые критерии дифференциальной диагностики с применением ИГХ-исследования и молекулярных маркеров. Внедрение в морфологическую практику усовершенствованных алгоритмов ИГХ-диагностики сможет обеспечить высокую диагностическую достоверность в определении конкретной нозологической формы новообразований, а в конечном итоге более достоверно прогнозировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
2. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
3. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):3–8. DOI: 10.1055/s-0033-1363837.
4. Goyal R., Gersbach E., Yang X.J., Rohan S.M. Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumor subclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(4):467–80. DOI: 10.5858/arpa.2012-0085-RA.
5. Ross H., Martignoni G., Argani P. Renal cell carcinoma with clear cell and papillary features. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(4):391–9. DOI: 10.5858/arpa.2011-0479-RA.
6. Bai X., Wu C.L. Renal cell carcinoma and mimics: pathologic primer for radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):1289–93. DOI: 10.2214/AJR.12.8586.
7. Reuter V.E., Tickoo S.K. Adult renal tumors. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Vol. 2. 5th edn. Eds.: S.E. Mills, D. Carter, J.K. Greenson et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Pp. 1758–1798.
8. Storkel S., Eble J.N., Adlakha K. et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1, Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):987–9.
9. MacLennan G.T., Cheng L. Neoplasms of the kidney. In: *Urologic Surgical Pathology*. 2nd edn. Eds.: D.G. Bostwick, L. Cheng. London, United Kingdom: Mosby Elsevier, 2008. Pp. 77–171.
10. Amin M.B., Tamboli P., Javidan J. et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):281–91.
11. Ning L., Weidong G., Feng Q. et al. Does the Fuhrman or World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading system apply to the Xp11.2 translocation renal cell carcinoma? *Am J Pathol* 2018;188(4):929–36. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.12.018.
12. de Peralta-Venturina M., Moch H., Amin M. et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):275–84.
13. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655–63.
14. Verine J., Colin D., Nheb M. et al. Architectural patterns are a relevant morphologic grading system for clear cell renal cell carcinoma prognosis assessment. *Am J Surg Pathol* 2018;42(4):423–41. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001025.
15. Al-Ahmadie H.A., Alden D., Fine S.W. et al. Role of immunohistochemistry in the evaluation of needle core biopsies in adult renal cortical tumors: an *ex vivo* study. *Am J Surg Pathol* 2011;35(7):949–61. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821e25cd.
16. Wykoff C.C., Beasley N.J., Watson P.H. et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res* 2000;60(24):7075–83.
17. Goyal R., Zhu B., Parimi V. et al. Immunohistochemical (IHC) expression of carbonic anhydrase IX (CA9) in papillary (PRCC) and chromophobe (CHRC) renal cell carcinoma is associated with necrosis. *Mod Pathol* 2011;24(1S):194A.
18. Goyal R., Gersbach E., Yang X.J., Rohan S.M. Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumor subclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(4):467–80; DOI: 10.5858/arpa.2012-0085-RA.
19. Mancilla-Jimenez R., Stanley R.J., Blath R.A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38(6):2469–80.
20. Delahunt B., Eble J.N., McCredie M.R. et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590–5. DOI: 10.1053/hupa.2001.24984.
21. Tretiakova M.S., Sahoo S., Takahashi M. et al. Expression of alaphamethylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):69–76.
22. Skinnider B.F., Folpe A.L., Hennigar R.A. et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):747–54.
23. Kuroda N., Kanomata N., Yamaguchi T. et al. Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2011;44(2):111–5. DOI: 10.1007/s00795-009-0461-z.
24. Amin M.B., Paner G.P., Alvarado-Cabrero I. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(12):1822–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181831e68.
25. Przybycin C.G., Cronin A.M., Darvishian F. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol* 2011;35(7):962–70. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821a455d.
26. Abrahams N.A., MacLennan G.T., Khoury J.D. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology* 2004;45(6):593–602. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.02003.x.
27. Nagy A., Zoubakov D., Stupar Z., Kovacs G. Lack of mutation of the folliculin gene in sporadic chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Int J Cancer* 2004;109(3):472–5. DOI: 10.1002/ijc.11694.
28. Rohan S.M., Xiao Y., Liang Y. et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel–Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24(9):1207–20. DOI: 10.1038/modpathol.2011.80.
29. Kuroda N., Ohe C., Kawakami F. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(11):7312–8.
30. Gobbo S., Eble J.N., Grignon D.J. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32(8):1239–45. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318164bcb.
31. Suzigan S., López-Beltrán A., Montironi R. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125(2):217–22. DOI: 10.1309/AH6F-C77P-YR2V-6YAY.
32. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
33. Hindman N.M., Bosniak M.A., Rosenkrantz A.B. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: comparison of imaging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(1):W20–6. DOI: 10.2214/AJR.11.6762.
34. Williamson S.R., Halat S., Eble J.N. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(10):1425–33. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825b37f0.
35. Sun B.L., Abern M., Garzon S. et al. Cystic nephroma/mixed epithelial stromal tumor:

- a benign neoplasm with potential for recurrence. *Int J Surg Pathol* 2015;23(3):238–42. DOI: 10.1177/1066896914563391.
36. Smith S.C., Trpkov K., Chen Y.B. et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40(11):1457–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000719.
 37. Indraneel B., Sher S.Y., Vinay T. et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: a great imitator. *Rev Urol* 2016;18(2):118–21. DOI: 10.3909/riu0692.
 38. Skinnider B.F., Folpe A.L., Hennigar R.A. et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):747–54.
 39. Argani P., Antonescu C.R., Illei P.B. et al. Primary renal neoplasms with the *ASPL-TFE3* gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001;159(1):179–92. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61684-7.
 40. Argani P., Olgac S., Tickoo S.K. et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1149–60. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318031ffff.
 41. Davis I.J., Hsi B.L., Arroyo J.D. et al. Cloning of an alpha-*TFEB* fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(10):6051–6. DOI: 10.1073/pnas.0931430100.
 42. Argani P., Lal P., Hutchinson B. et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for *TFE3* in neoplasms with *TFE3* gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):750–61.
 43. Hes O., Comperat E.M., Rioux-Leclercq N. et al. The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: changes for common renal tumors. *Diagnostic Histopathol* 2016;22(2):41–6. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.01.003.
 44. Lopez-Beltran A., Kirkali Z., Montironi R. et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int* 2012;110(6):786–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10934.x.
 45. Perrino C.M., Grignon D.J., Williamson S.R. et al. Morphological spectrum of renal cell carcinoma, unclassified: an analysis of 136 cases. *Histopathology* 2018;72(2):305–19. DOI: 10.1111/his.13362.
 46. Brunelli M., Gobbo S., Segala D. et al. Clear or basophilic type 1 papillary renal cell carcinoma-like cells occurring in the central fibrous scar of renal oncocytoma represent a potential diagnostic pitfall. *Mod Pathol* 2010;23(1S):182A.
 47. Campodonico F., Carmignani G., Toncini C. Bilateral renal oncocytosis with renal failure. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(6):648–9. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0648:BROWRF>2.0.CO;2.
 48. Hes O., Michal M., Kuroda N. et al. Vimentin reactivity in renal oncocytoma: immunohistochemical study of 234 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(12):1782–8. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1782:VR IROI]2.0.CO;2.
 49. Liu L., Qian J., Singh H. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(8):1290–7. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1290:IAOCR CJ2.0.CO;2].
 50. Zhou M., Kort E., Hoekstra P. et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):72–80. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181852105.
 51. Stamatou K., Polizois K., Kollaitis G. et al. Cystic nephroma: a case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1(1):267. DOI: 10.1186/1757-1626-1-267.
 52. Cibas E.S., Goss G.A., Kulke M.H. et al. Malignant epithelioidangiomylipoma ('sarcoma ex angiomylipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):121–6.
 53. Kawaguchi K., Oda Y., Nakanishi K. et al. Malignant transformation of renal angiomylipoma: a case report. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):523–9.
 54. Tan G., Liu L., Qiu M. et al. Clinicopathologic features of renal epithelioidangiomylipoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(1):1077–80.
 55. Michal M., Hes O., Nemcova J. et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virchows Arch* 2009;454(1):89–99. DOI: 10.1007/s00428-008-0697-3.
 56. Jayalakshmy P.S., Jose M., Feroze M. et al. Renal angiomyoadenomatous tumour. *Turk J Urol* 2017;43(3):378–82. DOI: 10.5152/tud.2017.32067.

Вклад авторов

Ю.И. Османов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Коган, Л.О. Севергина, Л.М. Рапопорт: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Н.С. Александров, Д.Г. Цариченко, Д.О. Королёв: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.I. Osmanov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Kogan, L.O. Severgina, L.M. Rapoport: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

N.S. Aleksandrov, D.G. Tsarichenko, D.O. Korolyov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.И. Османов/Yu.I. Osmanov: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

Е.А. Коган/E.A. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Л.О. Севергина/L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>

Л.М. Рапопорт/L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Н.С. Александров/N.S. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0003-2104-5307>

Д.Г. Цариченко/D.G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

Д.О. Королёв/D.O. Korolyov: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 13.05.2019. **Принята к публикации:** 18.06.2019.

Article received: 13.05.2019. **Accepted for publication:** 18.06.2019.

KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов

М.П. Солохина¹, Н.С. Сергеева^{1, 2}, Н.В. Маршутина¹, И.И. Алентов¹, К.Ю. Канукоев¹,
К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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

Контакты: Мариям Павловна Солохина solomar59@mail.ru

Последние десятилетия активно ведутся поиски высокочувствительных и специфичных уринологических и серологических опухолеассоциированных маркеров почечно-клеточного рака. В данном обзоре проведен анализ результатов исследования традиционных серологических опухолеассоциированных маркеров и нового потенциального опухолеассоциированного маркера почечно-клеточного рака — молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1). Описаны структура, источники и функции KIM-1 в норме и при повреждении почечных канальцев, ее возможная роль в канцерогенезе. Проанализирован опыт использования KIM-1 в уточняющей диагностике наиболее распространенных гистологических типов почечно-клеточного рака. Представлены данные, касающиеся экспрессии KIM-1 при злокачественных новообразованиях других локализаций и при заболеваниях почек неонкологического генеза. Показана роль KIM-1 в ранней диагностике нефротоксичного действия противоопухолевых препаратов. Накопленные данные открывают перспективы использования KIM-1 в клинической онкологии как уринологического и серологического маркера почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиотерапии.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолеассоциированный маркер, KIM-1, заболевание почек, нефротоксичность химиотерапии

Для цитирования: Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. Онкоурология 2019;15(3):132–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142

KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity

M.P. Solokhina¹, N.S. Sergeeva^{1, 2}, N.V. Marshutina¹, I.I. Alentov¹, K.Yu. Kanukoev¹,
K.M. Nyushko¹, B.Ya. Alekseev¹, A.D. Kaprin¹

¹National 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

The last decades are characterized by an active search for highly sensitive and specific urinological and serological tumor-associated markers of renal cell carcinoma. This review analyses the results of studies of traditional serological tumor-associated markers and a potential new tumor-associated marker of renal cell carcinoma: kidney injury molecule-1, or KIM-1. The structure, sources and functions of KIM-1 in normal conditions and in damaged renal tubules, its potential role in carcinogenesis are described. The experience of using KIM-1 for specifying diagnosis of the most common histological types of renal cell carcinoma is analyzed. Data on KIM-1 expression in malignant tumors in other locations and non-oncological kidney disorders are presented. The role of KIM-1 in early diagnosis of nephrotoxic effect of antitumor drugs is described. The accumulated data is promising in regards to using KIM-1 in clinical oncology as a urinological and serological marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity.

Key words: renal cell carcinoma, tumor-associated marker, KIM-1, kidney disorder, chemotherapy nephrotoxicity

For citation: Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):132–42.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости россиян в 2017 г. доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляла 4,8 % среди мужчин и 3,4 % среди женщин. По темпам роста распространенности в России в 2017 г. ПКР занимал 1-е место (за 10 предыдущих лет в 2017 г. его частота составила 42,63 %). В то же время за последние 5 лет в диагностике данного заболевания удалось достичь смещения в сторону локализованных форм опухолевого процесса (доля ПКР I–II стадий увеличилась на 9,7 %). Однако все еще велико количество случаев выявления заболевания на III и IV стадиях (15,5 и 19,1 % соответственно) [1]. Как следствие, остается высоким (15,2 %) показатель смертности в течение года с момента установления диагноза [1]. Таким образом, выявление групп риска ПКР и их мониторинг являются актуальными и диктуют необходимость разработки диагностических тестов скринингового типа.

Больные ПКР, особенно с распространенными формами опухолевого процесса, наряду с хирургическим лечением подвергаются длительной иммуно- или химиоиммунотерапии. Комбинированное лечение требует постоянного динамического контроля его эффективности. Не менее важным аспектом ведения больных ПКР является доклиническое выявление рецидивов болезни. В первичной диагностике ПКР, а также мониторинге больных, находящихся в ремиссии, основными являются лучевые методы. Последние годы ведутся поиски высокочувствительных и специфичных серологических опухолеассоциированных маркеров (ОМ) в аспекте неинвазивных методов диагностики и лабораторного сопровождения терапии и последующего мониторинга больных ПКР.

Опыт использования серологических опухолеассоциированных маркеров при почечно-клеточном раке

На рубеже XX века в целях выявления информативных лабораторных показателей для уточняющей диагностики и мониторинга больных ПКР был изучен ряд серологических ОМ: раково-эмбриональный антиген, опухолевые антигены CA125, CA15–3, васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), опухолеассоциированный ингибитор трипсина, β -хорионический гонадотропин (β ХГЧ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и др. [2–7]. Однако лишь некоторые из них могут рассматриваться прежде всего как потенциальные прогностические факторы.

Так, К. Grankvist и соавт. выявили повышенные концентрации раково-эмбрионального антигена, а также антигенов CA19-9, CA125 и CA15-3 в 5,0; 50,8; 52,2 и 32,0 % случаев ПКР соответственно. Однако только для CA125 обнаружена прямая зависимость уровней от стадии опухолевого процесса:

чувствительность теста повышалась с 40 % при I стадии до 61 % при IV стадии. И именно CA125, в отличие от 3 других изученных серологических ОМ, оказался независимым фактором прогноза выживаемости больных ПКР [2].

J. Jacobsen и соавт. показали, что уровни такого цитокина, как ВЭФР, были существенно выше в сыворотке крови больных ПКР (средний уровень 343,4 пг/мл), чем у здоровых лиц (средний уровень 103,8 пг/мл). При этом концентрации ВЭФР коррелировали со стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли. Также была показана ассоциация высоких уровней ВЭФР с меньшей продолжительностью жизни больных ПКР [3, 4]. В. Escudier и соавт. сообщили, что уровни ВЭФР могут служить прогностическим фактором длительности безрецидивного течения болезни и общей выживаемости больных ПКР [8]. А. J. Zurita и соавт. на базе цитокинов (ИЛ-6 и -8), ВЭФР, фактора роста гепатоцитов и Е-селектина, измеренных в плазме крови, разработали модель, позволяющую оценить прогноз общей выживаемости больных с распространенным ПКР [7].

К. Notakainen и соавт. в 23 % наблюдений ПКР обнаружили исходно превосходящие дискриминационный уровень (1,2 пмоль/л) сывороточные концентрации β ХГЧ при отсутствии корреляции с клинической стадией и степенью дифференцировки опухоли. Вместе с тем было показано, что больные с уровнем β ХГЧ, превышающим дискриминационный уровень, имели больший риск прогрессирования болезни и меньшую продолжительность жизни по сравнению с пациентами с нормальными концентрациями этого гормона, что позволяет рассматривать β ХГЧ как независимый прогностический показатель при данном заболевании [5].

В качестве потенциального серологического ОМ для ПКР также предлагали использовать опухолеассоциированный ингибитор трипсина, повышение уровня которого (дискриминационный уровень 16 мкг/л) выявлено у 48 % пациентов с ПКР [6]. Больные с высоким уровнем имели значительно более короткое время выживания, чем пациенты с концентрациями ингибитора, не превосходящими пороговое значение [6]. Тем не менее в дальнейшем этот белок не нашел широкого применения в клинической практике.

Н. С. Сергеева и соавт. провели исследование при ПКР клинической значимости метаболического серологического ОМ — опухолеассоциированной пируваткиназы типа М2. Установлены высокая (76,3 %) чувствительность и приемлемая (86,2 %) специфичность данного маркера для ПКР, а также высокая (56,3 %) диагностическая чувствительность уже при ранних стадиях заболевания. Эти данные свидетельствовали о перспективности опухолевой пируваткиназы типа М2 как маркера выбора для уточняющей диагностики

ПКР [9]. Однако у этого ОМ оказалось длительным время полувыведения (>1 мес) и, как следствие — очень медленное снижение в динамике лечения. Такая особенность ОМ не позволила предложить его для мониторинга больных ПКР [10].

В 2013 г. группа китайских ученых разработала тест для сочетанного определения в сыворотке крови 3 молекул: никотинамид N-метилтрансферазы (NNMT), α -пластина (lymphocyte cytosolic protein 1, LCP1) и белка 1 нематастатических клеток (nonmetastatic cells 1 protein, NM23A) в мониторинге больных ПКР [11]. Сочетанный анализ их уровней был проведен на образцах сыворотки крови, полученных от 87 больных ПКР и 102 здоровых лиц; группа валидации составила 100 человек. При 90 % специфичности чувствительность триплетного теста достигала 95,7 %, что позволило авторам предложить его для мониторинга больных ПКР. Однако в последующие 5 лет после публикации в литературе не обнаружено данных о развитии этих исследований [11].

В последние годы описан ряд принципиально новых ОМ при ПКР. Так, известно, что одним из способов ухода опухолевых клеток от противоопухолевого надзора при онкологических заболеваниях служит модификация сигнального пути PD-1/PD-L (контрольных точек иммунитета), который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность иммунного ответа. Показано, что опухолевые клетки способны использовать PD-1/PD-L-сигнальный путь для предотвращения активации опухолеспецифических Т-лимфоцитов и, как следствие, уклоняться от распознавания иммунной системой [12]. Н.Е. Кушлинский и соавт. исследовали содержание растворимого лиганда рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови 106 больных ПКР, 11 пациентов с доброкачественными опухолями почки и 37 здоровых лиц [13]. Уровень sPD-L1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем в контроле, как у первичных больных ПКР, так и у пациентов, обследованных на фоне прогрессирования заболевания. Уровни sPD-L1 у пациентов с доброкачественными новообразованиями почки также оказались достоверно выше, чем в контроле, но ниже, чем у больных ПКР. Выявлены значимые корреляции sPD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у больных ПКР. Полученные данные свидетельствуют о том, что этот белок можно рассматривать в качестве перспективного серологического ОМ для мониторинга эффекта анти-PD-1/PD-L1-иммунотерапии, применяемой при ПКР.

W. Zhang и соавт. провели сравнительную оценку сывороточных уровней циркулирующих микроРНК (miR-210 и miR-1233) в группе из 82 больных светлоклеточным ПКР и 80 здоровых лиц. Уровни этих экзосомальных микроРНК оказались значительно выше у больных ПКР, чем в контроле. Так, для miR-210

чувствительность составила 70 % при специфичности 62,2 %, а для miR-1233 — 81 и 76 % соответственно. По мнению авторов, эти микроРНК могут рассматриваться как потенциальные ОМ для данного гистологического типа ПКР [14].

В ряде работ последних 10 лет отражено исследование еще 1 нового потенциального ОМ для ПКР — молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), анализу результатов которого и посвящен настоящий обзор [4, 15, 16].

Структура, источники и функции KIM-1 в норме и при повреждении почечных канальцев

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1-го типа молекулярной массой 104 кДа. В его структуру входят трансмембранный домен, сравнительно короткий цитоплазматический домен и внеклеточный фрагмент массой 90 кДа. В состав последнего включено 6 цистеиновых остатков, иммуноглобулиноподобный домен и прикрепленный к нему богатый треонином/серином и пролином домен, характерный для муциноподобных O-гликозилированных белков [17].

KIM-1 — высококонсервативный белок, описанный у грызунов, собак и приматов [18]. У человека идентифицировано 2 сплайсинговых варианта этого белка — KIM-1a и KIM-1b, структурно идентичных, за исключением C-терминального участка цитоплазматического домена [19]. KIM-1b (359 аминокислотных остатков) содержит в составе цитоплазматического домена сигнальную последовательность для фосфорилирования тирозина и экспрессирован в основном в почках [20]. В то же время KIM-1a (334 аминокислотных остатка) не имеет этого сайта фосфорилирования и представлен главным образом в печени [21]. Известно, что печеночная форма KIM-1 является рецептором 1-го типа для вируса гепатита А (HAVCR-1), который обеспечивает проникновение вируса в клетку через мембрану гепатоцитов [22].

В ткани здоровой почки экспрессия KIM-1 находится на очень низком уровне. Однако после ишемического или токсического повреждения почечных канальцев его синтез резко возрастает [18, 23]. Параллельно с этим активируется отщепление внеклеточного участка KIM-1 массой 90 кДа с поверхности эпителия канальцев под действием металлопротеиназ, вследствие чего уровни этого белка в моче возрастают. Данный процесс опосредован активацией сигнального пути ERK, находится под контролем фактора некроза опухоли α и стимулируется альбумином, а также активными формами кислорода [24].

Вероятно, KIM-1 задействован и в механизме восстановления клеток почечных канальцев после повреждения [21, 25]. Этот процесс до конца не изучен, однако показано, что регенерация эпителия проксимальных почечных канальцев включает пролиферацию

жизнеспособных клеток пограничной зоны (вероятно, стволовых клеток) с последующим восстановлением функционального эпителиального слоя. Эти события ассоциированы с резким возрастанием экспрессии KIM-1 в клетках [18]. В эпителии почечных канальцев KIM-1 колокализован с виментином — белком промежуточных филаментов, обеспечивающим механическую прочность клеток [26]. Кроме этого, экспрессия KIM-1 в пролиферирующих клетках прямо коррелирует с экспрессией остеопонтина, который участвует в процессах хемотаксиса и клеточной пролиферации, а также эластина [16–18, 27, 28].

При остром повреждении почки KIM-1 выступает как фосфатидилсериновый рецептор, придавая эпителиальным клеткам свойства фагоцитов [29]. Так, он способен специфически распознавать эпитопы фосфатидилсерины на поверхности апоптотических клеток почечных канальцев, способствуя таким образом элиминации апоптотических телец и фрагментов клеток [29].

KIM-1 известна также под названием «Т-клеточный иммуноглобулиновый муциновый домен 1» (TIM-1), поскольку ее экспрессия (на низких уровнях) была продемонстрирована в субпопуляции активированных Т-лимфоцитов. Показано, что в них TIM-1 выступает в качестве молекулы-стимулятора, способствуя пролиферации и продукции цитокинов [30, 31]. Ее участие продемонстрировано также в развитии механизмов иммунной толерантности и при ряде аутоиммунных и аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму [31, 32].

Отмечено, что KIM-1, подобно молекулам адгезии, участвует в межклеточных взаимодействиях, а также во взаимодействии клеток с матриксом. Кроме этого, KIM-1 имеет гомологию с белком MadCam-1, который представляет собой эндотелиальный интегриновый и селектиновый рецептор, однако, в отличие от него, обладает иммуноглобулиноподобным доменом, что отличает KIM-1 от других схожих рецепторов [33].

Функции растворимого KIM-1 (слущенного в просвет канальцев с клеточной мембраны) до конца не изучены. Предполагается, что отщепленная часть молекулы может формировать защитный слой на поверхности эпителия проксимальных канальцев, препятствуя адгезии белковых конгломератов, формирующихся в просвете канальца при воспалении. Вместе с тем некоторые авторы полагают, что остается неясным, играет ли ингибирование отщепления KIM-1 или его нейтрализация в моче положительную роль при патологии канальцев либо, напротив, способствует усилению их повреждения [17].

Роль KIM-1 в канцерогенезе

Поскольку сверхэкспрессия KIM-1 была показана при ПКР, начались исследования роли этого белка

в канцерогенезе. Повышение синтеза KIM-1 продемонстрировано при наиболее распространенном гистологическом типе ПКР — светлоклеточном; его экспрессия при доброкачественных онкоцитомах, напротив, оказалась сниженной [34, 35].

Как и острое повреждение почки, светлоклеточный ПКР характеризуется активацией недифференцированных клеток проксимальных канальцев. KIM-1 при этом, помимо опухолевых клеток, обнаруживается и в примыкающих к ним нормальных тубулярных клетках [16]. Механизм его сверхэкспрессии при ПКР до конца не ясен. Известно, что более чем в половине случаев светлоклеточного ПКР опухолевые клетки имеют дупликацию в коротком плече хромосомы 5, в области, содержащей локус гена KIM-1, что способствует увеличению его экспрессии. Тем не менее нельзя исключать и участие других механизмов, в частности, активирования факторов транскрипционного контроля и процессинга матричной РНК (мРНК) KIM-1 [35, 36].

В экспериментах на клеточных линиях аденокарциномы почки 769-Р и НК-2 экспрессия KIM-1 возросла при блокировании дифференцировки клеток с помощью форбол-12-миристат-13-ацетата [35]. Это свидетельствовало о том, что данный белок вовлечен в регуляцию процесса дифференцировки/дифференцировки. Предполагается также, что в клетках линии 769-Р KIM-1 участвует в регуляции пролиферации [37].

Растворимая форма KIM-1 (эктодомен, отщепленный с поверхности клеток) способна увеличивать экспрессию ИЛ-6, высокие уровни которого наблюдаются у пациентов с метастатическим ПКР и коррелируют с неблагоприятным прогнозом [37]. В свою очередь, ИЛ-6 активирует сигнальный путь STAT-3, что приводит к активации генов, вовлеченных в опухолевую пролиферацию и ангиогенез (включая HIF-1 α — ключевой белок, участвующий в стимулированном гипоксией ангиогенезе и ингибировании апоптоза) [38]. Отщепление KIM-1 с поверхности тубулярных клеток, таким образом, способно стимулировать рост опухоли путем запуска механизмов ангиогенеза и пролиферации.

Отмечена и роль KIM-1 в процессе метастазирования. Так, продемонстрирована связь этого протеина с рядом белков, участвующих в формировании плотных контактов между соседними клетками: С-терминальным концом ZO-1 и — в меньшей степени — ZO-2, а также с N-терминальным концом окклюдина и RhoC [39, 40]. Анализ сверхэкспрессии и нокдауна гена KIM-1, выполненный на линии эндотелиальных клеток вены пупочного канатика человека HUVEC, показал, что данный протеин вовлечен в процесс опосредованного гепатоцеллюлярным фактором роста распада плотных межклеточных контактов [39].

Таким образом, KIM-1 в ткани почки играет, вероятно, двоякую роль. С одной стороны, он принимает участие в процессе регенерации почечных

канальцев после их острого повреждения, активируя механизмы клеточной дедифференцировки и пролиферации. Предполагается, что растворимый KIM-1 имеет и протективную функцию, формируя защитный слой на поверхности эпителия почечных канальцев. С другой стороны, повышение экспрессии этого протеина (в результате мутаций или изменения активности транскрипционных факторов) может приводить к неконтролируемой пролиферации и ангиогенезу, выступая в качестве фактора канцерогенеза, а также способствовать метастазированию. Таким образом, многие аспекты функционирования KIM-1 остаются неизвестными, поэтому роль данного белка как в физиологических условиях, так и в процессе канцерогенеза по-прежнему нуждается в уточнении.

Опыт использования KIM-1 как опухолеассоциированного маркера почечно-клеточного рака

В ряде исследований было показано, что при ПКР определенных гистологических типов уровни KIM-1 в моче и/или плазме крови (uKIM-1 и rKIM-1 соответственно) возрастают [15, 16, 41–43]. Количество таких работ пока невелико, однако они обуславливают актуальность изучения маркера в аспекте активного выявления, уточняющей диагностики и мониторинга эффективности лечения больных с этим заболеванием.

Обоснованием для изучения uKIM-1 явились иммуногистохимические исследования экспрессии этого маркера в опухолевой ткани при злокачественных образованиях почек. Так, в одной из работ представлены результаты изучения экспрессии KIM-1 в почечном эпителии. Были ретроспективно проанализированы препараты 136 больных ПКР, включая 63 пациентов с впервые выявленным локализованным светлоклеточным ПКР, 24 больных метастатическим светлоклеточным ПКР, 22 больных папиллярным ПКР, 13 пациентов с хромофобным ПКР, 7 – с онкоцитомами, а также 7 больных ПКР, ассоциированным с транслокацией гена *TFE3*. Проведено иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии KIM-1 и белка кадгерина (Ksp), а также изучена их связь со стадией заболевания. Экспрессия KIM-1 обнаружена у 49 (77,8 %) из 63 больных светлоклеточным ПКР, у 20 (90,9 %) из 22 больных папиллярным ПКР, в 1 из 13 случаев хромофобного рака, в 7 из 7 случаев ПКР, ассоциированного с транслокацией гена *TFE3* [41]. Диффузная экспрессия KIM-1 чаще наблюдалась в светлоклеточном ПКР с градацией III/IV по Фурману. Экспрессия Ksp-кадгерина выявлялась в основном в хромофобных опухолях и онкоцитомах. Авторы сделали вывод о том, что KIM-1 является специфическим биомаркером патологических процессов в проксимальных канальцах почек, и его экспрессия может

наблюдаться при любых повреждениях паренхимы почек, в том числе у пациентов со злокачественными опухолями почки [41]. Экспрессия KIM-1 (мембранная и цитоплазматическая) проявляется в определенных гистологических вариантах ПКР: в 74,0–77,8 % случаев светлоклеточного и 90,9–93,0 % случаев папиллярного рака. Это согласуется с общностью генеза 2 типов новообразований из эпителия проксимальных канальцев почки. Опухоли почки, происходящие из других клеток, не экспрессируют KIM-1. Так, в хромофобном ПКР, происходящем из дистальных канальцев, экспрессия KIM-1 отсутствует [44], а по другим данным, отмечена лишь в 7,7 % случаев [41]. Онкоцитомы почки негативны по этому маркеру на уровне как белка, так и мРНК. Таким образом, экспрессия KIM-1 помогает в дифференциальной диагностике светлоклеточного ПКР, хромофобного ПКР и онкоцитом. Слушивание эктодомена этого белка из почечных канальцев в мочу делает уровень uKIM-1 перспективным неинвазивным маркером ПКР.

G. Scelo и соавт. в рамках проспективного когортного исследования изучили концентрации KIM-1 в плазме крови 190 больных ПКР и 190 доноров [15]. Установлено, что при ПКР уровень rKIM-1 достоверно в несколько раз выше, чем у доноров. В это время в Европе было завершено крупномасштабное популяционное проспективное исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), в ходе которого создали коллекцию охарактеризованных по клиническим и эпидемиологическим данным образцов плазмы крови участников проекта. У части вошедших в исследование лиц впоследствии диагностировали ПКР. Использование этого биобанка позволило обнаружить наличие корреляции повышенных уровней rKIM-1 и высокой вероятности в последующие 5 лет (после забора материала) выявления ПКР [15]. Было установлено, что у лиц без специфической симптоматики уровни rKIM-1, превышающие 200 пг/мл, ассоциированы с риском развития ПКР в ближайшие 5 лет, в 63 раза превышающим вероятность обнаружить рак у лиц с меньшими значениями маркера. Также было продемонстрировано, что повышенные уровни rKIM-1 на этапе диагностики ПКР ассоциированы с высоким риском смерти от этого заболевания [15].

W.K. Han и соавт. определили уровни KIM-1 в образцах мочи, полученных от 30 здоровых лиц, 42 больных ПКР до нефрэктомии, 10 больных раком предстательной железы [16]. Кроме этого, у 5 больных ПКР образцы мочи были собраны также после нефрэктомии. Значения uKIM-1 были нормализованы в соответствии с концентрацией креатинина в моче. Уровень uKIM-1 был значительно выше у больных светлоклеточным ПКР ($0,39 \pm 0,08$ нг/мл) по сравнению с таковым у больных раком предстательной железы ($0,12 \pm 0,03$ нг/мл) и у здоровых лиц ($0,05 \pm 0,01$ нг/мл). У 5 больных ПКР повышенные до операции уровни uKIM-1 после нефрэктомии

существенно снижались. Авторы полагают, что uKIM-1 может рассматриваться как перспективный уринологический ОМ ПКР [16].

Подтверждение повышенной экспрессии uKIM-1 у больных ПКР продемонстрировано еще в одном исследовании, включившем 40 больных ПКР с планируемой нефрэктомией или резекцией почки, а также 30 здоровых добровольцев (контрольная группа) [42]. Уровень uKIM-1 также нормализовали по концентрации креатинина. Предоперационная концентрация uKIM-1 была значительно выше в группе больных ПКР по сравнению с контрольной группой. В послеоперационном периоде уровень uKIM-1 снижался до контрольных значений. Концентрации uKIM-1 статистически значимо коррелировали с размером опухоли и ее степенью дифференцировки. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что uKIM-1 является высокочувствительным маркером, который может быть использован в клинической практике, в уточняющей диагностике ПКР, а также для определения прогноза заболевания [42].

В одной из работ продемонстрирована возможность использования комплексной оценки концентраций KIM-1 и белка NGAL в моче для предварительного суждения о гистологической структуре опухоли почки. Так, в исследовании, включившем 46 больных, которым проведено хирургическое лечение по поводу ПКР ($n = 37$) или нефункционирующей почки ($n = 9$), определяли концентрации uNGAL и uKIM-1 и сопоставляли их с гистологическими подтипами опухолей. Показано, что у больных с наиболее распространенным гистологическим подтипом ПКР (светлоклеточным) концентрация uKIM-1 в среднем составляла 50 нг/мгСг, а концентрация NGAL — 5 нг/мгСг, в то время как при папиллярном ПКР концентрация uKIM-1 была ниже 2 нг/мгСг, а концентрация NGAL увеличивалась до 50 нг/мгСг. Авторы сделали вывод о том, что после дополнительных исследований выявленные различия между концентрациями этих 2 биомаркеров могут оказаться полезными для прогнозирования гистологического подтипа ПКР [43].

Таким образом, в небольшом пока количестве исследований выявлены перспективы использования KIM-1 в качестве уринологического или серологического ОМ ПКР. Изучение uKIM-1 как ОМ пока находится «на старте»: не определен дискриминационный уровень у доноров, неизвестно, зависит ли он от пола и возраста обследуемых, будет ли возрастать уровень uKIM-1 при генерализации опухолевого процесса, можно ли с помощью него осуществлять мониторинг больных и др.

Экспрессия KIM-1 при других злокачественных новообразованиях

Данные о повышенной экспрессии KIM-1 при злокачественных образованиях, отличных от ПКР,

получены исключительно на тканях опухолей. Сведения о содержании KIM-1 в биологических жидкостях (в крови, моче) больных с опухолями непочечной локализации в литературе отсутствуют.

Экспрессия KIM-1 была обнаружена в тканях 93,8 % больных светлоклеточным раком яичников [44]. В серозном и эндометриоидном типе рака яичников экспрессия этого маркера не выявлена. По мнению авторов, KIM-1 может служить диагностическим маркером для светлоклеточного рака яичников в иммуногистохимической панели. J. Dent и соавт. показали, что в клетках светлоклеточного рака яичников наблюдается амплификация ряда генов 3-й хромосомы [45]. Известно, что ген-онкосупрессор von Hippel-Lindau (*VHL*), локализованный на коротком плече хромосомы 3 (локус 3p25), тесно связан с канцерогенезом как спорадического, так и наследственного светлоклеточного ПКР. Мутации в гене *VHL* приводят к гиперэкспрессии фактора ангиогенеза, индуцируемого гипоксией, и сверхэкспрессии генов ответа на гипоксию. Поэтому можно предполагать, что KIM-1 играет схожую роль в канцерогенезе светлоклеточного рака как почки, так и яичника.

Иммуногистохимический анализ с использованием тканевых микрочипов герминогенных опухолей показал, что 48 % случаев эмбрионального рака и 50 % опухолей желточного мешка экспрессируют KIM-1 [46]. Семиномы были негативны по этому маркеру.

Недавно показано, что экспрессия KIM-1 значительно повышается на уровне как мРНК, так и белка в тканях рака желудка и является независимым индикатором более короткой общей и безрецидивной выживаемости больных [47]. Причины этого могут крыться в участии KIM-1 в нарушении плотных межклеточных контактов, что способствует диссеминации опухолевых клеток и метастазированию [48]. Кроме этого, эктодомен KIM-1 стимулирует секрецию ИЛ-6 — индуктора транскрипции STAT-3, активирующего, в свою очередь, HIF1a, ключевой фактор ангиогенеза, ассоциированного с гипоксией.

Сверхэкспрессия гена *HAVCR-1* выявлена в опухолевых тканях больных колоректальным раком [49]. Авторы установили, что продолжительность безрецидивного периода после операции была больше у пациентов с исходно высоким уровнем экспрессии *HAVCR-1*, считая, однако, что этот факт нуждается в подтверждении на большем материале. Предполагается, что повышенная экспрессия *HAVCR-1* может подавлять адгезию опухолевых клеток и их инвазию, т. е. роль KIM-1 в прогрессировании колоректального рака может отличаться от его роли в прогрессировании других злокачественных новообразований.

Таким образом, экспрессия KIM-1 при карциномах непочечного происхождения пока мало изучена даже в иммуногистохимических исследованиях.

KIM-1 при заболеваниях почек неонкологического генеза

Исторически uKIM-1 позиционировалась как маркер острого повреждения почечных канальцев. Сравнительно недавно ее экспрессия была исследована при так называемой хронической болезни почек (ХБП). В основе генеза большинства случаев ХБП лежат диабетическая и гипертензивная нефропатии, первично являющиеся гломерулярными болезнями, при которых, как считалось, тубулоинтерстициальное повреждение слабовыражено [50]. Тем не менее у больных ХБП обнаружена экспрессия KIM-1 как в почечной ткани, так и в моче [26]. Например, при диабетической нефропатии обнаружена повышенная экскреция uKIM-1 [51], и сегодня считается доказанным, что у больных диабетом 2-го типа повреждение почечных канальцев (и, соответственно, повышение уровня uKIM-1) не является вторичным по отношению к гломерулярному повреждению, как это представлялось ранее, а происходит на самом раннем этапе развития болезни [52]. Даже при нормальном уровне альбумина в моче больных диабетом обнаружена повышенная экскреция uKIM-1, что указывает на тубулярное повреждение на самой ранней стадии диабетической нефропатии.

S.S. Waikar и соавт. выдвинули гипотезу (и подтвердили ее на материале 5 когортных исследований) о том, что повреждение почечных канальцев, оцененное по уровням uKIM-1, является общей характерной чертой ХБП [53]. Вероятно, триггерами для хронической экспрессии KIM-1 и появления ее в моче при ХБП являются локальная гипоксия и нефротоксические эффекты медиаторов повреждения почки. Действительно, показано, что одна из причин ХБП — эссенциальная гипертензия — характеризуется потерей перитубулярных капилляров, что приводит к хронической гипоксии в почечных канальцах [54]. На животных моделях показано, что при системной гипертензии экспрессия KIM-1 в почках повышается в 3,4 раза по сравнению с таковой у нормотензивных животных [55]. Также выявлено значительное увеличение экспрессии KIM-1 на уровне мРНК в почечной ткани животных с гипертензией, индуцированной уrolитиазом [56]. При сахарном диабете, 2-й основной причине ХБП, тубулярные клетки подвергаются токсическому действию конечных продуктов гликозилирования [57]. KIM-1, экспрессия которого сопровождает эти процессы, вероятно, участвует в развитии хронического воспаления и фиброза почек [26]. Так, у мышей с мутацией *Kim1^{RECtg}*, приводящей к постоянной экспрессии KIM-1 в отсутствие внешних стимулов, наблюдали хроническое воспаление почек, фиброз канальцев и повышение хемотаксиса макрофагов, опосредованное выделением мощного провоспалительного цитокина — моноцитарного хемотаксического протеина. Последний

привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые стимулируют тубулоинтерстициальный фиброз [58]. Таким образом, хроническая экспрессия KIM-1 клетками проксимальных канальцев провоцирует фибротические изменения в почках. Пространственная связь клеток, экспрессирующих KIM-1, с атрофическими канальцами, которые окружают область воспаления и фиброза, также может подтверждать роль KIM-1 в процессе интерстициального фиброза [26]. По мнению L.S. Chawla и соавт., острое повреждение почки и ХБП являются тесно взаимосвязанными синдромами, а рецидивирующее повреждение почечных канальцев является основным механизмом возникновения ХБП [59]. Некоторые авторы считают, что при ХБП оценка уровня KIM-1 в моче дает дополнительную информацию о состоянии почек, отличную от скорости клубочковой фильтрации [60].

Повышенная экскреция uKIM-1 отмечена у пациентов с гломерулярными болезнями почек, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозную нефропатию и волчаночный нефрит [61]. Так, показано повышение уровня uKIM-1 у пациентов с активным гломерулонефритом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [62], а также при наиболее распространенной форме гломерулонефрита — IgA-нефропатии. Уровни uKIM-1 коррелировали со степенью тубулоинтерстициального воспаления и прогнозом неблагоприятного исхода IgA-нефропатии [63].

У пациентов с конкрементами в почках экскреция uKIM-1 также была значительно выше, чем у доноров [64]. Авторы объясняют это тем фактом, что отложение кристаллов при формировании конкремента связано с обструкцией, повреждением клеток и образованием реактивных форм кислорода, ведущих к оксидативному повреждению эпителия канальцев. В то же время острая нефропатия, вызванная обструкцией мочеточника конкрементами, не приводит к повышению уровня uKIM-1 [65].

Эти находки позволяют рассматривать uKIM-1 как маркер хронического повреждения почек, ассоциированного с воспалением и приводящего к фиброзу [26, 59].

Роль KIM-1 в диагностике нефротоксического действия противоопухолевых препаратов

Эскалация доз и продолжительность химиотерапии у онкологических больных в ряде случаев ограничиваются их нефротоксичностью. Так, примерно у 1/3 больных, получающих химиотерапию с содержанием цисплатина, уже после 1-й инъекции развивается острая нефротоксичность [66]. Ее могут индуцировать и другие химиопрепараты — доксорубин, ифосфамид, золедроновая кислота, памидронат,

иматиниб, интерферон, пентостатин [67]. Ранняя диагностика развивающегося поражения почек — реальная возможность избежать почечной недостаточности и своевременно скорректировать дозы химиопрепаратов. Традиционным критерием острой почечной недостаточности (ОПН) является уровень сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл или увеличение его в 1,5 раза в течение 48 ч, а также снижение диуреза ($<0,5$ мл/кг/ч) в течение 6 ч. Однако чувствительность этих критериев и сроки их появления не удовлетворяют клинику. При потере даже 50 % функционирующих нефронов уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации не изменяются благодаря компенсаторной гиперфильтрации в оставшихся структурах [68]. В то же время показано, что адаптивное увеличение скорости клубочковой фильтрации в выживших нефронах представляет собой потенциально неблагоприятную реакцию и ведет к дальнейшей деструкции почечной ткани.

В последние годы Европейское медицинское агентство и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрили ряд новых биомаркеров для ранней диагностики острой нефротоксичности, вызванной лекарственными средствами, в рамках доклинических исследований и для ограниченного клинического использования [69]. Среди них — маркер острого повреждения почечных канальцев uKIM-1.

Механизм повреждения почки разными химиопрепаратами до конца не ясен. Известна способность эпителия проксимальных извитых канальцев почки накапливать цисплатин до уровней, в ~5 раз превышающих его концентрации в сыворотке, что и обуславливает индуцированную цисплатином нефротоксичность [70]. Цисплатин вызывает некроз клеток терминального отдела проксимальных канальцев и, кроме того, апоптоз тубулярных клеток в дистальных частях нефронов [66]. Так, на животных моделях показано, что наиболее чувствительными к цисплатину являются клетки в сегменте S3 проксимальных прямых канальцев, лежащих в наружной части мозгового слоя почки [71, 72]. Одно из самых ранних событий в развитии нефротоксичности — активация каскада митогенактивируемой протеинкиназы и оксидативный стресс. Это приводит к выраженной репрессии генов, характерных для зрелого фенотипа эпителиальных клеток, особенно осуществляющих транспортную функцию.

Другой противоопухолевый препарат — доксорубин — также оказывает нефротоксическое действие. На линии эпителия проксимальных канальцев почки человека НК-2 показано, что этот препарат оказывает цитотоксическое действие через EРК-зависимый сигнальный путь и транскрипционный фактор ATF3 [73].

Мониторинг больных раком желудка и немелкоклеточным раком легкого, получающих цисплатиновую терапию 1-й линии, показал, что по концентрации uKIM-1 уже в 1-й день после введения препарата можно предсказывать ОПН с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 93,3 % [74]. В это исследование были включены пациенты с изначально нормальной функцией почек, с отсутствием в анамнезе диабета, инфекционных заболеваний почек, сердечной недостаточности и серьезных эндокринных заболеваний. Другие авторы показали, что площадь под ROC-кривой uKIM-1 в диагностике ОПН, вызванной цисплатином у больных раком легкого, значительно выше, чем аналогичный показатель у NGAL, NAG и β 2-микроглобулина [75]. Терапия препаратами платины у 26,5 % больных с различными злокачественными опухолями осложнилась повреждением почек, сопровождаясь ростом уровня сывороточного креатинина на 3-й день после введения препарата [76]. Уровень uKIM-1 у них значительно повысился (на 44,23 % от исходного) раньше — за 2 дня до подъема креатинина. Уровень uKIM-1 оказался самым чувствительным маркером для раннего выявления ОПН, индуцированной платиной, по сравнению с NGAL и цистатином С [76]. Другие авторы на основании полученных данных заключают, что уровень uKIM-1, измеренный через 1 сут после начала инфузии, может быть использован для ранней диагностики ОПН, индуцированной метотрексатом [77].

Возможность мониторинга течения ОПН, индуцированной нефротоксичными химиопрепаратами, была исследована на животных моделях [78]. Показано, что гистологические изменения в почках (потеря щеточной каемки эпителия, некроз канальцев) наблюдались уже через 12 ч после введения крысам цисплатина. Уровень экскреции uKIM-1 увеличивался в 6 раз уже через 24 ч и оставался повышенным до конца наблюдения (на 10-е сутки). Экскреция других маркеров (NAG и NGAL) увеличилась лишь в 2,0–2,5 раза и только на 2-е сутки, оставаясь повышенной до 6 и 3 сут соответственно [78]. Исследование больных раком желудка и легкого с повреждением почек, индуцированным цисплатином, показало, что на 5-й день после введения уровни как сывороточного креатинина, так и uKIM-1 снижались до исходных [74]. Авторы полагают, что uKIM-1 может быть маркером восстановления почек после ОПН, вызванной цисплатином, но не имеет преимуществ в мониторинге этого процесса перед креатинином.

Целесообразность мониторинга эффективности лечения ОПН, индуцированной цисплатином, по уровню маркеров изучали также на животных моделях [79]. Повреждение почек цисплатином у крыс ослаблялось при применении α -липоевой кислоты, что было показано при гистологическом исследовании

почек и подтверждалось сниженной пиковой концентрацией сывороточного креатинина и мочевых маркеров NGAL, цистатина С, альбумина. В то же время пиковая концентрация uKIM-1, достигнутая после цисплатина, не снижалась при применении α -липоевой кислоты. Авторы считают, что разные маркеры отражают различные механизмы восстановления почки, что может объяснять отличия в их динамике.

Таким образом, KIM-1 в настоящее время активно изучается при различных органических нарушениях, что вносит определенный вклад в понимание патогенеза ряда опухолевых и неопухолевых процессов. Накопленные данные открывают перспективы использования KIM-1 в клинической онкологии, в частности, как уринологического или серологического ОМ ПКР.

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. Grankvist K., Ljungberg B., Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;74(2):233–6. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970422)74:2<233::AID-IJC17>3.0.CO;2-E.
3. Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K., Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(1):343–7. DOI: 10.1097/00005392-200001000-00092.
4. Баныра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. Экспериментальная и клиническая урология 2011;4:72–8. [Banyra O.B., Stroy A.A., Shulyak A.V. Tumor markers in kidney cancer diagnosing. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2011;4:72–8. (In Russ.)].
5. Hotakainen K., Ljungberg B., Paju A. et al. The free β -subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86(2):185–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600050.
6. Stenman U., Paju A., Jakobsen A. Prognostic significance of tumor-associated trypsin inhibitor in renal cell carcinoma. *Libro de Abstracts*. 2001;125.
7. Zurita A.J., Jonasch E., Wang X. et al. A cytokine and angiogenic factor (CAF) analysis in plasma for selection of sorafenib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(1):46–52. DOI: 10.1093/annonc/mdr047.
8. 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.
9. Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Маршутина Н.В. и др. Исследование нового метаболитического опухолевого маркера Tu M2-ПК при раке почки. Российский онкологический журнал 2005;3:30–2. [Sergeeva N.S., Rusakov I.G., Marshutina N.V. et al. Examination of a serological tumor marker Tu M2-PK in patients with renal carcinoma. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Oncology 2005;3:30–2. (In Russ.)].
10. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K.H., Feil G. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res* 1999;19(4A):2583–90.
11. Su Kim D., Choi Y.D., Moon M. et al. Composite Three-marker assay for early detection of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(3):390–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1156.
12. 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.y4i1.1684. [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.)].
13. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Морозов А.А. и др. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2018;166(9):325–9. [Kushlinskiy N.E., Gerstein E.S., Morozov A.A. et al. Soluble ligand of the immune control point receptor (sPD-L1) in serum in renal cell carcinoma. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = Bulletin of experimental biology and medicine 2018; 166(9):325–9. (In Russ.)].
14. Zhang W., Ni M., Su Y. et al. MicroRNAs in serum exosomes as potential biomarkers in clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus* 2018;4(3):412–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.09.007.
15. Scelo G., Muller D.C., Riboli E. et al. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5594–601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.
16. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
17. Bailly V., Zhang Z., Meier W. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002;277(42):39739–48. DOI: 10.1074/jbc.M200562200.
18. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273(7):4135–42. DOI: 10.1074/jbc.273.7.4135.
19. Ismail O.Z., Zhang X., Bonventre J.V., Gunaratnam L. G protein α 12 ($G\alpha$ 12) is a negative regulator of kidney injury molecule-1-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(7):607–20. DOI: 10.1152/ajprenal.00169.2015.
20. Medić B., Rovcanin B., Vujovic K.S. et al. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem* 2016;23(19):1981–97. DOI: 10.2174/092986732366616021013025.
21. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail* 2016;38(10):1567–73. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1193816.
22. Tami C., Silberstein E., Manangeeswaran M. et al. Immunoglobulin A (IgA) is a natural ligand of hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR-1), and the association of IgA with HAVCR-1 enhances virus-receptor interactions. *J Virol* 2007;81(7):3437–46. DOI: 10.1128/JVI.01585-06.
23. Amin R.P., Vickers A.E., Sistare F. et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect* 2004;112(4):465–79. DOI: 10.1289/ehp.6683.
24. Lim A.I., Tang S.C., Lai K.N., Leung J.C. Kidney injury molecule-1: more than just an

- injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013;228(5):917–24. DOI: 10.1002/jcp.24267.
25. Ichimura T, Brooks C.R., Bonventre J.V. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int* 2012;81(9):809–11. DOI: 10.1038/ki.2012.11.
 26. Van Timmeren M.M., van den Heuvel M.C., Bailly V. et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212(2):209–17. DOI: 10.1002/path.2175.
 27. Kramer A.B., van Timmeren M.M., Schuur T.A. et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(5):1136–45. DOI: 10.1152/ajprenal.00541.2007.
 28. Kuehn E.W., Park K.M., Somlo S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(6):1326–36. DOI: 10.1152/ajprenal.00166.2002.
 29. Ichimura T, Asselton E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008;118(5):1657–68. DOI: 10.1172/JCI34487.
 30. Silberstein E., Dveksler G., Kaplan G.G. Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesin containing the cysteine-rich region of HAV cellular receptor-1. *J Virol* 2001;75(2):717–25. DOI: 10.1128/JVI.75.2.717-725.2001.
 31. Rodriguez-Manzanet R., DeKruyff R., Kuchroo V.K., Umetsu D.T. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev* 2009;229(1):259–70. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00772.x.
 32. Meyers J.H., Sabatos C.A., Chakravarti S., Kuchroo V.K. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases. *Trends Mol Med* 2005;11(8):362–9. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.06.008.
 33. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111(7):927–30. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01201-1.
 34. Cohen H.T., Francis J., McGovern F.J. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477–90. DOI: 10.1056/NEJMra043172.
 35. Vilà M.R., Kaplan G.G., Feigelstock D. et al. Hepatitis A virus receptor blocks cell differentiation and is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Int* 2004;65(5):1761–73. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00601.x.
 36. Kaplan G., Totsuka A., Thompson P. et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996;15(16):4282–96. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x.
 37. Cuadros T., Trilla E., Sarró E. et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res* 2014;74(5):1416–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1671.
 38. Jung J.E., Lee H.G., Cho I.H. et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J* 2005;19(10):1296–8. DOI: 10.1096/fj.04-3099ffe.
 39. Martin T.A. The role of tight junctions in cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 2014;36:224–31. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.008.
 40. Martin T.A., Harrison G.M., Mason M.D., Jiang W.G. HAVCR-1 reduces the integrity of human endothelial tight junctions. *Anticancer Res* 2011;31(2):467–73.
 41. Dong Y.C., Wu B., Wang J.D. et al. Expression and clinical significance of kidney injury molecule-1 in renal epithelial neoplasms. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2010;39(1):35–9.
 42. Mijuskovic M., Stanojevic I., Milovic N. et al. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2018;50(1):63–70. DOI: 10.1007/s11255-017-1724-6.
 43. Shalabi A., Abassi Z., Awad H. et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013;31(6):1541–5. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
 44. Lin F., Zhang P.L., Yang X.J. et al. Human kidney injury molecule-1 (hKIM-1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing renal cell carcinoma and ovarian clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):371–81. DOI: 10.1097/01.pas.0000213353.95508.67.
 45. Dent J., Hall G.D., Wilkinson N. et al. Cytogenetic alterations in ovarian clear cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Br J Cancer* 2003;88(10):1578–83. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600896.
 46. Sangoi A.R., McKenney J.K., Brooks J.D. et al. Evaluation of putative renal cell carcinoma markers PAX-2, PAX-8, and hKIM-1 in germ cell tumors: a tissue microarray study of 100 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(5):451–3. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31824bb404.
 47. Liu L., Song Z., Zhao Y. et al. HAVCR-1 expression might be a novel prognostic factor for gastric cancer. *PLoS One* 2018;13(11):0206423. DOI: 10.1371/journal.pone.0206423.
 48. Telford E.J., Jiang W.G., Martin T.A. HAVCR-1 involvement in cancer progression. *Histol Histopathol* 2017;32(2):121–8. DOI: 10.14670/HH-11-817.
 49. Wang Y., Martin T.A., Jiang W.G. HAVCR-1 expression in human colorectal cancer and its effects on colorectal cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res* 2013;33(1):207–14.
 50. Seibert F.S., Sitz M., Passfall J. et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1255–62. DOI: 10.1159/000492407.
 51. Zhao X., Zhang Y., Li L. et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol* 2011;34(3):268–80. DOI: 10.1159/000330187.
 52. De Carvalho J.A., Tatsch E., Hausen B.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2016;49(3):232–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016.
 53. Waikar S.S., Sabbisetti V., Årnlöv J. et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1460–70. DOI: 10.1093/ndt/gfw203.
 54. Sun I.O., Santelli A., Abumowad A. et al. Loss of renal peritubular capillaries in hypertensive patients is detectable by urinary endothelial microparticle levels. *Hypertension* 2018;72(5):1180–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11766.
 55. Dallatu M.K., Nwoko E., Agu N. et al. The role of hypoxia-inducible factor/prolyl hydroxylation pathway in deoxycorticosterone acetate/salt hypertension in the rat. *J Hypertens (Los Angel)* 2014;3(6). DOI: 10.4172/2167-1095.1000184.
 56. Kandhare A.D., Patil M.V., Bodhankar S.L. L-Arginine attenuates the ethylene glycol induced urolithiasis in inephrectomized hypertensive rats: role of KIM-1, NGAL, and NOS. *Ren Fail* 2015;37(4):709–21. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1011967.
 57. Lacquaniti A., Donato V., Pintaudi B. et al. “Normoalbuminuric” diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol* 2013;50(6):935–42. DOI: 10.1007/s00592-013-0485-7.
 58. Humphreys B.D., Xu F., Sabbisetti V. et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123(9):4023–35. DOI: 10.1172/JCI45361.
 59. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmell P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371(1):58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243.
 60. Dubin R.F., Judd S., Scherzer R. et al. Urinary tubular injury biomarkers are associated with ESRD and death in the REGARDS study. *Kidney Int Rep* 2018;3(5):1183–92. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.05.013.
 61. Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю. и др. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2016;88(6):51–7.

- DOI: 10.17116/terarkh201688651-57.
[Brovko M.Yu., Pulin A.A., Kustova T.Yu. et al. Significance of the determination of urinary excretion of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the assessment of the activity and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88(6):51–7. (In Russ.)].
62. Lieberthal J.G., Cuthbertson D., Carette S. et al. Urinary biomarkers in relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2013;40(5):674–83. DOI: 10.3899/jrheum.120879.
 63. Xu P.C., Zhang J.J., Chen M. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3229–36. DOI: 10.1093/ndt/gfr023.
 64. Fahmy N., Sener A., Sabbiseti V. et al. Urinary expression of novel tissue markers of kidney injury after ureteroscopy, shockwave lithotripsy, and in normal healthy controls. *J Endourol* 2013;27(12):1455–62. DOI: 10.1089/end.2013.0188.
 65. Urbschat A., Gauer S., Paulus P. et al. Serum and urinary NGAL but not KIM-1 raises in human postrenal AKI. *Eur J Clin Invest* 2014;44(7):652–9. DOI: 10.1111/eci.12283.
 66. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23(5):460–4.
 67. Horie S., Oya M., Nangaku M. et al. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(1):210–44. DOI: 10.1007/s10157-017-1448-z.
 68. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1315–25. DOI: 10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85.
 69. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F. et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA–EMA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):455–62. DOI: 10.1038/nbt.1625.
 70. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(8):450–62. DOI: 10.1038/nrneph.2009.97.
 71. Mohamad M.A., Mohamad R.A., Fatemeh A., Mohamad R.S. Histological study of toxic effects of cisplatin single dose injection on rat kidney. *Gene Cell Tissue* 2014;1:21536. DOI: 10.17795/gct-21536.
 72. Kokura K., Kuromi Y., Endo T. et al. A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med* 2016;18(10):273–81. DOI: 10.1002/jgm.2925.
 73. Park E.J., Kwon H.K., Choi Y.M. et al. Doxorubicin induces cytotoxicity through upregulation of pERK-dependent ATF3. *PLoS One* 2012;7(9):44990. DOI: 10.1371/journal.pone.0044990.
 74. Tekce B.K., Uyeturk U., Tekce H. et al. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem* 2015;52(Pt 1):88–94. DOI: 10.1177/0004563214528312.
 75. Shinke H., Masuda S., Togashi Y. et al. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(5):989–96. DOI: 10.1007/s00280-015-2880-y.
 76. Abdelsalam M., Elmorsy E., Abdelwahab H. et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2018;19(1):219. DOI: 10.1186/s12882-018-1022-2.
 77. Carvalho Pedrosa D., Macedo de Oliveira Neves F., Cavalcante Meneses G. et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2207–13. DOI: 10.1007/s00467-015-3178-3.
 78. Sinha V., Vence L.M., Salahudeen A.K. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Invest Med* 2013;61(3):564–8. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31828233a8.
 79. Pianta T.J., Succar L., Davidson T. et al. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol Lett* 2017;268:63–70. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.01.001.

Вклад авторов

М.П. Солохина, Н.В. Маршутина, И.И. Алентов, К.Ю. Кануков, К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных подглав текста рукописи;

Н.С. Сергеева: идея и разработка дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных подглав текста рукописи;

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна, научное редактирование текста.

Authors' contributions

M.P. Solokhina, N.V. Marshutina, I.I. Alentov, K.Yu. Kanukov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's them, writing individual sub-chapters of the manuscript;

N.S. Sergeeva: idea and design development, reviewing of publications of the article's them, writing individual sub-chapters of the manuscript;

B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: idea and design development, scientific text editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.П. Солохина/M.P. Solokhina: <https://orcid.org/0000-0003-0676-600X>

Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

И.И. Алентов/I.I. Alentov: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

К.М. Нюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

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.

Статья поступила: 30.04.2019. **Принята к публикации:** 14.06.2019.

Article received: 30.04.2019. **Accepted for publication:** 14.06.2019.

Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака (обзор литературы)

М.И. Коган^{1, 2}, З.М. Ахохов³, Е.А. Черногубова², А.А. Гусев¹, З.Х. Ойтова⁴

¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»;

Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

³МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи»; Россия, 347930 Таганрог, Большой проспект, 16;

⁴ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»;

Россия, 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Контакты: Залимхан Муаедович Ахохов zalimkhan@bk.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) — одна из наиболее частых форм злокачественных эпителиальных опухолей данной локализации. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению ПКР является актуальной проблемой молекулярной медицины. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — не только важный компонент центральных и гуморальных механизмов контроля артериального давления и водно-электролитного баланса, но и относится к числу систем организма, вовлеченных в сложные пути канцерогенеза. Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются одними из приоритетных. Обсуждаются данные о роли РАС в развитии и прогрессии злокачественных новообразований в почках.

В настоящей статье представлены обзор данных о роли РАС в возникновении и развитии ПКР, анализ молекулярных механизмов развития и прогрессирования ПКР, перспектив использования показателей РАС (ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ), АПФ2 и рецепторов ангиотензина II) в качестве маркеров диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в почке. Проанализированы перспективы использования новых, эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели РАС при ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ренин-ангиотензиновая система, фактор прогноза прогрессии опухоли, молекулярно-биологический маркер, выживаемость

Для цитирования: Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А. и др. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). Онкоурология 2019;15(3):143–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149

The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review

M.I. Kogan^{1, 2}, Z.M. Akhokhov³, E.A. Chernogubova², A.A. Gusev¹, Z.Kh. Oitova⁴

¹Department of Urology and Human Reproductive Health with Course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia;

²Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; 41 Chekhova Prospekt, Rostov-on-don 344006, Russia;

³Emergency Aid City Hospital; 16 Bolshoy Prospekt, Taganrog 347930, Russia;

⁴Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University; 173 Chernyshevskogo St., Nalchik 360004, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common forms of malignant epithelial tumors of this localization. The development of new approaches to the diagnosis, prognosis and treatment of RCC is an topical issue of molecular medicine.

The renin-angiotensin system (RAS) is not only an important component of the central and humoral mechanisms of controlling blood pressure and hydroelectrolytic balance, but also refers to the body systems involved in complex carcinogenesis pathways. Researches on the role of RAS in tumor progression are currently the priority. The data on the role of RAS in the development and progression of malignant tumors in the kidneys are being discussed.

In this article, we present an overview of data on the role of RAS in the emergence and development of RCC, an analysis of the molecular mechanisms of development and progression of RCC, the prospects for using indicators of the RAS: angiotensin-converting enzymes (ACE), ACE2 and angiotensin II receptors as markers of diagnosis and monitoring of neoplastic transformation processes in the kidney. The prospects for the use of new, effective anticancer drugs with a targeted effect on definite indicators of the RAS of RCC were analyzed.

Key words: renal cell carcinoma, renin-angiotensin system, prognostic factor of tumor progression, biomolecular marker, survival

For citation: Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A. et al. The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):143–9.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее частых форм злокачественных эпителиальных опухолей данной локализации, составляя 4 % злокачественных новообразований у взрослого населения. С 1970 г. отмечается рост заболеваемости ПКР в среднем на 3 % в год для европеоидной расы и на 4 % для негроидной. Согласно мировой статистике в 2018 г. будет зарегистрировано более 400 тыс. новых случаев данного заболевания. В 2017 г. рак почки составил 4 % всех злокачественных новообразований населения России, заняв 14-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. При этом среди мужского населения опухоли почек составляют 4,8 % всех злокачественных новообразований, среди женщин — 3,4 %. Средний возраст больных с установленным впервые в жизни диагнозом рака почки у мужчин составляет 61 год, у женщин — 64,1 года. В 2017 г. в России впервые в жизни диагноз рака был установлен 13 556 больным. Среднегодовой прирост составил 3,45 %, достигнув 42,63 % в период с 2007 по 2017 г. В 2017 г. в России от злокачественных новообразований почки умерли 5180 мужчин и 3206 женщин [1–3].

Почечно-клеточный рак характеризуется высокой агрессивностью, у 20–30 % пациентов метастазирование наблюдается в момент постановки диагноза (синхронное метастазирование), у других 30 % пациентов, получивших лечение от локализованного процесса, разовьются метастазы во время наблюдения. ПКР представляет собой гетерогенную группу. Соответственно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. выделено 16 подгрупп эпителиальных опухолей почек, наиболее часто встречающиеся — светлоклеточный, папиллярный, хромофобный варианты ПКР [4]. Молекулярные основы ПКР сложны и не полностью понятны. К самым изученным изменениям относятся: инактивация гена *Von Hippel–Lindau*, мутация в генах *cMET* и *TP53*, усиление сосудистого эндотелиального фактора роста *A* (VEGFA) и тромбоцитарного фактора роста (PDGFB) [5, 6]. В случае локализованного заболевания ПКР может быть излечен хирургическим путем. Однако прогноз для пациентов с отдаленными метастазами неблагоприятен. ПКР не реагирует на обычную лучевую терапию и химиотерапию, но в последние годы значительное увеличение канцерспецифической выживаемости было достигнуто при использовании таргетной терапии: ингибиторов тирозинкиназы и мишеней рапамицина у млекопитающих. Испытываются и новые таргетные препараты. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению ПКР является актуальной проблемой молекулярной медицины.

Доказано, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) относится к числу систем организма, вовлечен-

ных в сложные пути канцерогенеза [7–10]. В различных злокачественных опухолях человека экспрессированы основные компоненты РАС, такие как ангиотензинпревращающие ферменты (АПФ) и рецепторы ангиотензина II (Анг-II) [8, 11–14]. Обсуждаются также данные о роли РАС в развитии и прогрессии злокачественных новообразований в почках [15–17]. Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются одними из приоритетных.

Ренин-ангиотензиновая система — одна из наиболее сложноорганизованных гормональных, полипептидных систем, участвующая во многих физиологических и патологических процессах человеческого организма. Эта гуморальная регуляторная система характеризуется определенной последовательностью протеолитических реакций, приводящих к образованию Анг-II. Упрощенно ее можно представить следующим образом: ангиотензиноген — ангиотензин I (Анг-I) — Анг-II — рецепторы Анг-II. Классический энзиматический каскад РАС хорошо известен [18, 19]. Ренин (КФ 3.4.23.15) — протеолитический фермент, запускающий систему каскада РАС и выработку главного прессорного фактора — Анг-II [20]. Ренин выделяется в кровь клетками юктагломерулярного аппарата почек. Секреция ренина юктагломерулярного аппарата регулируется 4 механизмами: артериальным давлением в почечных артериях, активностью симпатической нервной системы, балансом натрия и механизмом отрицательной обратной связи с Анг-II [21]. Ренин расщепляет ангиотензиноген (белок-предшественник), который синтезируется и высвобождается в печени, с образованием биологически неактивного Анг-I. Затем декапептид Анг-I под действием АПФ (КФ 3.4.15.1) превращается в октапептид Анг-II, который является ключевым эффектором РАС [8]. Плейотропные функции Анг-II реализуются через 2 высокоаффинных рецептора: рецептор Анг-II 1-го типа (AT1-R) и рецептор Анг-II 2-го типа (AT2-R). AT1-R и AT2-R принадлежат к классу семиспиральных рецепторов (серпентинов), сопряженных с G-белком [22]. Существуют также альтернативные, АПФ-независимые пути образования Анг-II под действием катепсина G, химазоподобного фермента CAGE (chymostatin-sensitive angiotensin I-generating enzyme) или химазы [8].

Дальнейший метаболизм Анг-II происходит под воздействием ферментов семейства ангиотензиназ. Анг-II также может подвергаться дальнейшим модификациям аминопептидазами A и N с образованием ангиотензина III (Анг-III) и ангиотензина IV (Анг-IV) соответственно. Анг-III связывается с AT1-R и AT2-R, тогда как Анг-IV имеет свой собственный рецептор — AT4-R [8].

Вместе с АПФ Анг-II представляет собой «классическую» ось регуляции РАС, которая в течение

долгого времени считалась единственной биологически значимой. Однако в последние годы представления о роли РАС в физиологических и патологических процессах в организме человека претерпели значительные изменения в связи с тем, что были описаны и изучены новые элементы РАС.

Была описана карбоксипептидаза, которая имеет значительную гомологию (40 % идентичности) с АПФ человека. Активность гомолога АПФ — АПФ2 — не подавляется под действием ингибиторов АПФ. АПФ2 катализирует образование ангиотензина-(1–7) (Анг-(1–7)) из Анг-II, а также менее эффективным путем гидролиза Анг-I до ангиотензина-(1–9) (Анг-(1–9)) с последующим образованием Анг-(1–7) под действием АПФ. Для изоформ ангиотензина Анг-(1–7) описаны эффекты, противоположные действию Анг-II [23, 24]. Также было установлено, что Анг-(1–7) является эндогенным лигандом для G-белоксвязанного рецептора Mas [25]. Эти звенья РАС составляют сигнальный путь АПФ2/Анг-(1–7)/Mas-рецептор, который по своей физиологической роли является антагонистом системы АПФ/Анг-II/АТ1-R. АПФ2 катализирует превращение вазоконстрикторного/пролиферативного пептида Анг-II в вазодилатирующий/антипролиферативный Анг-(1–7), выступая связующим звеном между осями РАС.

В настоящее время кроме классической оси ренин/АПФ/Анг-II/(АТ1-R и АТ2-R) и оси АПФ2/Анг-(1–7)/Mas-рецептор описано множество новых осей: проренин/(про)рецептор ренина (PRR)/МАР-киназа — внутриклеточный путь; ангиотензин А/аламандин — рецептор D (MrgD, сопряженный с G-белком) [26]. Необходимо отметить, что Mas-рецептор — протоонкоген, который относится к классу сопряженных с G-белком рецепторов; МАР-киназа — киназа белка, активируемого митогеном. Все это позволяет считать, что описанные новые компоненты РАС вовлечены в сложные пути канцерогенеза.

Изменились и представления о том, что РАС является только важным компонентом центральных и гуморальных механизмов контроля артериального давления и водно-электролитного баланса [8]. Сформирована концепция двухкомпонентности РАС, согласно которой выделяют ее циркулирующее и локальное звенья.

Локальная РАС описана в мозге, почках, сердце и кровеносных сосудах и работает независимо или синергически с циркулирующими компонентами РАС. Локальная РАС участвует как в физиологических, так и в патологических процессах в тканях органов-мишеней [27].

Почки обладают своеобразной эндокринной функцией, которая осуществляется системой ренин — ангиотензин. Доказана функциональная роль локальной внутрипочечной РАС. В пределах почечной ткани

обнаружены матричные РНК (мРНК) для всех известных компонентов РАС — ангиотензиногена, ренина, проренина, АПФ и АТ1-R [28].

Ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II, дипептидил карбоксипептидаза) является цинкзависимой пептидил-дипептидазой. АПФ присутствует в биологических жидкостях в растворимой и мембраносвязанной формах, располагаясь на внешней поверхности плазматической мембраны разных клеток — эндотелиальных, специализированных эпителиальных, находящихся в местах интенсивного всасывания или выделения жидкости и солей, нейроэпителиальных, на нервных окончаниях, на клетках моноклеарного ряда, а также в репродуктивных органах. Классическими природными субстратами АПФ являются Анг-I и брадикинин — пептиды, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, водно-солевого обмена и кровяного давления. Помимо продукции Анг-II, АПФ расщепляет многие другие субстраты: вещество Р, отрицательный регулятор гемопоэза (горалатид AcSDKP (N-AcSer-Asp-Lys-Pro)) и др. [29]. АПФ2 — карбоксипептидаза, которая участвует в образовании Анг-(1–9) и Анг-(1–7). АПФ2 не экспрессируется так широко, как АПФ, и в основном локализуется в почках, сердце и яичках [27].

Почки относятся к органам с наибольшим образованием АПФ, который связан с клеточными мембранами эндотелиальных, мезангиальных и эпителиальных клеток проксимальных и дистальных структур нефрона. Наивысшая его концентрация наблюдается в пограничной мембране проксимальной трубочки нефрона. При развитии почек активность АПФ имеет решающее значение для обеспечения достаточного уровня Анг-II, необходимого для органогенеза [29]. В физиологических условиях в почках АПФ отвечает за образование Анг-II, основного эффектора РАС. АПФ2 также в большом количестве синтезируется в почках, особенно в клетках эпителия проксимальных канальцев. В экспериментах на мышинной модели диабетической нефропатии повышение экспрессии АПФ2 сопровождалось угнетением АПФ, в связи с чем было высказано предположение о ренопротективном значении АПФ2 [30]. АПФ2 определяется в моче и считается перспективным неинвазивным биомаркером заболеваний почек [30]. Повышение концентрации АПФ2 наблюдалось у пациентов с диабетической нефропатией и перенесших трансплантацию почки [31]. АПФ2 отвечает за продукцию Анг-(1–7), действуя на почки через Mas-рецептор, преимущественно локализованных в кровеносных сосудах почки и проксимальных канальцах [27]. Активация оси РАС АПФ2/Анг-(1–7)/Mas приводит к снижению артериального давления, вазодилатации сосудов почек и увеличению почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и диуреза [32].

В образцах ПКР отмечается наличие АПФ, в то время как при внепочечных опухолях этот фермент отсутствует [33]. Ферментативная активность АПФ значительно снижается в образцах гомогенизированных тканей хромофобного типа ПКР, светлоклеточного рака почки и почечной онкоцитомы по отношению к здоровой ткани. В светлоклеточном и хромофобном типах ПКР активность АПФ в 4 раза, а в онкоцитоме — в 7 раз ниже, чем в здоровой ткани [33]. Активность АПФ положительно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, но не со стадией. Так, активность АПФ была почти в 2 раза выше в группе высокого класса по Фурману (G_3-G_4), чем в группе низкого класса (G_1-G_2).

Таким образом, активация АПФ является предиктором неблагоприятного прогноза при светлоклеточном типе ПКР [34]. В этом же исследовании авторы описали иммуногистохимическую картину экспрессии АПФ и АПФ2. АПФ-специфическое окрашивание было отрицательным в раковых клетках, в то время как в сосудах отмечена высокая экспрессия АПФ, что свидетельствует о роли АПФ в ангиогенезе при ПКР. Напротив, экспрессия АПФ2 наблюдалась в клетках светлоклеточного рака [34]. С учетом представленных данных различные схемы иммуноокрашивания для АПФ и АПФ2 могут быть полезны в клиниках для дифференциальной диагностики между дистальными и проксимальными опухолями нефрона и при выборе соответствующей терапии. На уровне мРНК достоверно наблюдалось почти 100-кратное уменьшение АПФ2 при хромофобном ПКР. При светлоклеточном типе ПКР экспрессия мРНК не отличалась от таковой в здоровой ткани [34]. Различные тенденции в экспрессии мРНК и ферментативной активности АПФ могут основываться на посттрансляционных модификациях, приводящих к снижению его активности. Следовательно, мы не можем полагаться только на уровни мРНК для оценки изменений уровня белка при онкологических заболеваниях.

Предполагается, что АПФ влияет на заболеваемость раком, и прогноз может быть связан с различиями в активности АПФ в плазме, что сильно коррелирует с полиморфизмами вставки/делеции из 287 пар оснований в интроне 16 гена АПФ (rs4646994). Отмечено, что здоровые гомозиготы для аллеля D повышают уровни АПФ в плазме и коррелируют с высокими уровнями Анг-II, тогда как гомозиготы для аллеля I имеют самую низкую активность АПФ [35, 36]. В большой когорте пользователей ингибиторов РАС, проанализированной в целях нахождения корреляции полиморфизма rs4646994 с заболеваемостью раком, R. van der Кнаар и соавт. пришли к выводу о том, что использование ингибиторов РАС связано со значительным снижением риска 4 наиболее распространенных типов рака (колоректального рака, рака

легкого, молочной железы и предстательной железы) у лиц с генотипом DD, особенно среди пациентов, которым длительно применялась терапия. Среди пациентов с ПКР генотипы аллеля DD и D встречаются чаще, чем среди пациентов контрольной группы [37]. В.А. Usmani и соавт. обнаружили большую частоту аллеля D у пациентов с ПКР (кроме светлоклеточного типа) [35]. Распределение генотипов не различалось между контрольной группой и светлоклеточным или папиллярным ПКР, в то время как для хромофобного типа присутствовали значительные различия. В многофакторном анализе генотип АПФ оказался независимым фактором риска для ПКР любого типа, в том числе для хромофобного, с учетом степени дифференцировки, стадии, инвазии и метастатического статуса [36]. Полиморфизм rs4646994 связан с развитием ПКР, но не с прогрессированием [36]. Полиморфизмы rs4295 и rs4343 не связаны с риском развития ПКР ни у пациентов с гипертензией, ни у пациентов, не страдающих артериальной гипертензией [38]. G. Andreotti и соавт. изучили еще 11 полиморфизмов в гене АПФ, но не обнаружили никаких ассоциаций с риском развития ПКР [39].

Показано также, что Анг-(1–7) способствует миграции и инвазии клеток почечно-клеточной карциномы через Mas-опосредованный сигнальный путь [40].

Рецепторы ангиотензина играют важную роль в развитии почек. Ангиотензиновые рецепторы AT1-R и AT2-R присутствуют в первые дни эмбриогенеза и сохраняются в течение эмбриональной жизни. Уровень AT1-R достигает пика своего развития на 20-й день эмбрионального периода и сохраняется в течение взрослой жизни, тогда как AT2-R функционирует до 28-го дня послеродового периода [41]. Оба типа рецепторов совместно локализуются в дифференцированных нефронах и кровеносных сосудах, тогда как AT2-R также концентрируется в активно дифференцирующих клетках коры [41]. AT1-R является наиболее распространенным рецептором ангиотензина в почках человека с экспрессией мРНК в 8–10 раз выше, чем AT2-R. В здоровых взрослых почках AT1-R преимущественно локализуется в почечных клубочках, междольковых артериях и тубуло-интерстициальных фиброзных областях, окружающих междольковые артерии, тогда как AT2-R обнаруживается в больших прегломерулярных сосудах коры почки человека и междольковых эндотелиальных артериальных клетках [42–44]. Более того, Анг-II через AT1-R влияет на пролиферацию проксимальных канальцевых клеток [45], а через AT2-R стимулирует пролиферацию трубчатых клеток, апоптоз и неопластический ангиогенез [46].

D.A. Goldfarb и соавт. с помощью авторадииографии проанализировали наличие рецепторов ангиотензина в образцах ПКР [44]. AT1-R и AT2-R присутствовали во всех образцах рака в соотношении 60 и 40 %

соответственно. При светлоклеточном раке почки AT1-R и AT2-R сверхэкспрессируются при агрессивных опухолях, а экспрессия AT2-R коррелирует с клиническим исходом [47]. При иммуногистохимическом окрашивании 82 из 84 опухолевых образцов показали экспрессию AT1-R и 76 — экспрессию AT2-R. Оба типа были сверхэкспрессированы по шкале Фурмана. Интересно отметить, что на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) наблюдалось значительное снижение уровней мРНК AT1-R в соответствии со степенью Фурмана. Это один из аргументов, доказывающих, что измененная функция РАС является главным последствием посттранскрипционных или посттрансляционных модификаций [48]. Экспрессия рецепторов Анг-II может быть использована в качестве предиктора выживаемости пациентов. При однофакторном анализе AT1-R коррелировал с выживаемостью, однако это не было подтверждено в многомерном анализе. Напротив, влияние AT2-R на выживаемость было показано как в однофакторном, так и в многофакторном анализе ($p = 0,006$), когда он был скорректирован для стадии, степени дифференцировки, инвазии, отдаленных метастазов, размера опухоли и шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [48]. Несмотря на то что соотношение между экспрессией AT2-R и выживаемостью статистически значимо, коэффициент опасности (hazard ratio)

очень близок к 1, что означает отсутствие различий между подгруппами. Новые данные должны анализироваться в большей когорте, чтобы доказать статистическое улучшение уровня выживаемости. Кроме этого, авторы не представили достоверные интервалы для hazard ratio.

В 2016 г. L. Derosa и соавт. опубликовали обзор, посвященный анализу вариантов лечения метастатического ПКР и сопутствующей ему гипертензии, а также данных об увеличении выживаемости при метастатической почечно-клеточной карциноме при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина или ингибиторов АПФ [16]. Все приведенные выше факты свидетельствуют о необходимости исследования возможности применения ингибиторов РАС в таргетной терапии ПКР.

Таким образом, РАС играет важную роль в процессах инициации и развития ПКР. Использование ключевых показателей РАС (АПФ, АПФ2 и рецепторов Анг-II) в качестве маркеров диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в почке представляется своевременным, оправданным и перспективным.

Также мы можем ожидать появления новых эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели РАС при ПКР.

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: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1–31. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Wong M.C.S., Goggins W.B., Yip B.H.K. et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci Rep* 2017;7(1):15698. DOI: 10.1038/s41598-017-15922-4.
4. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
5. Brodaczewska K.K., Szczylik C., Fiedorowicz M. et al. Choosing the right cell line for renal cell cancer research. *Mol Cancer* 2016;15(1):83. DOI: 10.1186/s12943-016-0565-8.
6. Rydzanicz M., Wrzesinski T., Bluyssen H.A., Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. *Cancer Lett* 2013;341(2):111–26. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.006.
7. Ager E.I., Neo J., Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis* 2008;29(9):1675–84. DOI: 10.1093/carcin/bgn171.
8. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):745–59. DOI: 10.1038/nrc2945.
9. Miyajima A., Kosaka T., Kikuchi E., Oya M. Renin-angiotensin system blockade: its contribution and controversy. *Int J Urol* 2015;22(8):721–30. DOI: 10.1111/iju.12827.
10. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
11. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. *Урология* 2015;(3):50–4. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B. et al. The role of kallikrein-kinin and angiotensin systems in the pathogenesis of prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
12. Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Ангиотензинпревращающий фермент: антигенные свойства доменов, роль в метаболизме пептида бета-амилоида и опухолевой прогрессии. *Биомедицинская химия* 2015;61(3):301–11. [Kugaevskaya E.V., Timoshenko O.S., Solovyova N.I. Angiotensin-converting enzyme: antigenic properties of domains, the role of beta amyloid beta peptide in metabolism and tumor progression. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry* 2015;61(3):301–11. (In Russ.)].
13. Carbajo-Lozoya J., Lutz S., Feng Y. et al. Angiotensin II modulates VEGF-driven

- angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal* 2012;24(6):1261–9. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2012.02.005.
14. Wolgast M.D.C.G.M., Correa S.A.A., Breuel P.A.F. et al. Renin-angiotensin system components and cancer: reports of association. *J Biosci Med* 2016;4:65–75.
 15. Kim J.J., Huang P., Eisenberger M.A. et al. The role of angiotensin system inhibitors (ASIs) in the outcome of sunitinib treatment (tx) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2011;29(15_suppl):e15008. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e15008.
 16. Derosa L., Izzedine H., Albiges L., Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev* 2016;10(2):298. DOI: 10.4081/oncol.2016.298.
 17. Пасечник Д.Г., Коган М.И., Ахохов З.М. и др. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, связанных с ренин-ангиотензиновой системой, у больных с почечно-клеточным раком. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):181–4. [Pasechnik D.G., Kogan M.I., Akhokhov Z.M. et al. Single nucleotide polymorphisms of genes related to the renin-angiotensin system in patients with renal cell cancer. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2015;10(3):181–4. (In Russ.)].
 18. Елисеєва Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. *Вопросы медицинской химии* 2001;1:43–54. [Eliseeva Yu.E. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role. *Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of Medical Chemistry* 2001;1:43–54. (In Russ.)].
 19. Peach M.J. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977;57(2):313–70. DOI: 10.1152/physrev.1977.57.2.313.
 20. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3):747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
 21. Brown M.J. Renin: friend or foe? *Heart* 2007;93:1026–33.
 22. Yin G., Yan C., Berk B.C. Angiotensin II signaling pathways mediated by tyrosine kinases. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):780–3. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00300-x.
 23. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238–43. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
 24. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
 25. Santos R.A., Simoes Silva A.C., Maric C. et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8258–63. DOI: 10.1073/pnas.1432869100.
 26. Lv L.L., Liu B.C. Role of non-classical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015;6:117. DOI: 10.3389/fphys.2015.00117.
 27. Zhuo J.L., Li X.C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011;32(7):1551–65. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.05.012.
 28. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014;4(3):1201–28. DOI: 10.1002/cphy.c130040.
 29. Gonzalez-Villalobos R.A., Shen X.Z., Bernstein E.A. et al. Rediscovering ACE: Novel insights into the many roles of the angiotensin-converting enzyme. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(10):1143–54. DOI: 10.1007/s00109-013-1051-z.
 30. Soler M.J., Wysocki J., Battle D. ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(11):2687–97. DOI: 10.1093/ndt/gft320.
 31. Mizuiri S., Hemmi H., Arita M. et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011;117(1):c57–66. DOI: 10.1159/000319648.
 32. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1–7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension* 2007;50(4):596–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSION-NAHA.106.076216.
 34. Takada Y., Hiwada K., Yokoyama M. et al. Angiotensin converting enzyme. A possible histologic indicator for human renal cell carcinoma. *Cancer* 1985;56(1):130–3. DOI: 10.1002/1097-0142(19850701)56:1<130::AID-CNCR2820560120>3.0.CO;2-Y.
 35. Larrinaga G., Pérez I., Sanz B. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept* 2010;165(2–3):218–23. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.170.
 36. Usmani B.A., Janeczko M., Shen R. et al. Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):550–2. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0962.
 37. De Martino M., Klatte T., Schatzl G. et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene is linked with chromophobe renal cell carcinoma. *Urology* 2011;77(4):1005.e9–13. DOI: 10.1016/j.urology.2010.11.033.
 38. van der Knaap R., Siemes C., Coebergh J.W. et al. Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cancer: The Rotterdam Study. *Cancer* 2008;112(4):748–57. DOI: 10.1002/cncr.23215.
 39. Deckers I.A., van den Brandt P.A., van Engeland M. et al. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and uid. *Int J Cancer* 2015;136(5):1104–16. DOI: 10.1002/ijc.29060.
 40. Andreotti G., Boffetta P., Rosenberg P.S. et al. Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2010;31(4):614–20. DOI: 10.1093/carcin/bgp321.
 41. Zheng S., Yang Y., Song R. et al. Ang-(1–7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *J Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
 42. Norwood V.F., Craig M.R., Harris J.M., Gomez R.A. Differential expression of angiotensin II receptors during early renal morphogenesis. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 2):R662–8. DOI: 10.1152/ajpregu.1997.272.2.R662.
 43. Arendshorst W.J., Brännström K., Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 11):S149–61.
 44. Matsubara H., Sugaya T., Murasawa S. et al. Tissue-specific expression of human angiotensin II AT1 and AT2 receptors and cellular localization of subtype mRNAs in adult human renal cortex using *in situ* hybridization. *Nephron* 1998;80(1):25–34. DOI: 10.1159/000045121.
 45. Goldfarb D.A., Diz D.I., Tubbs R.R. et al. Angiotensin II receptor subtypes in the human renal cortex and renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151(1):208–13. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34918-2.
 46. Chatterjee P.K., Weerackody R.P., Mistry S.K. et al. Selective antagonism of the AT1 receptor inhibits angiotensin II stimulated DNA and protein synthesis in primary cultures of human proximal tubular cells. *Kidney Int* 1997;52(3):699–705. DOI: 10.1038/ki.1997.385.
 47. Cao Z., Kelly D.J., Cox A. et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int* 2000;58(6):2437–51. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00427.x.
 48. Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic

factors for renal clear-cell carcinoma? Br J Cancer 2010;103(11):1698–705. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605866.

49. Dolley-Hitze T., Jouan F., Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal

clear-cell carcinoma? Br J Cancer 2010;103(11):1698–705. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605866.

Вклад авторов

М.И. Коган: разработка концепции обзора, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
З.М. Ахохов, Е.А. Черногубова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.А. Гусев, З.Х. Ойтова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.I. Kogan: concept development review, analysis of the obtained data, article writing;
Z.M. Akhokhov, E.A. Chernogubova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Gusev, Z.Kh. Oitova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Коган/M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
З.М. Ахохов/Z.M. Akhokhov: <https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>
Е.А. Черногубова/E.A. Chernogubova: <https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>
А.А. Гусев/A.A. Gusev: <https://orcid.org/0000-0001-8221-2127>
З.Х. Ойтова/Z.Kh. Oitova: <https://orcid.org/0000-0003-0962-4648>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального исследовательского центра Южный научный центр РАН (номер государственной регистрации 01201363192).

Financing. The work was performed as part of the State assignment of the Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number 01201363192).

Статья поступила: 20.03.2019. **Принята к публикации:** 24.04.2019.

Article received: 20.03.2019. **Accepted for publication:** 24.04.2019.

Рак предстательной железы: от диагностики к лечению

Д.М. Ягудаев^{1, 2}, З.А. Кадыров¹, А.Ф. Астраханцев², В.А. Беженар², М.П. Мазурова², Д.Д. Ягудаев³

¹Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Коломенский проезд, 4;

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128 Москва, ул. Будаевская, 2;

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

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

В статье представлен сложный клинический случай первично-множественного рака с поражением предстательной железы, мочевого пузыря, мочеточника, желудка, регионарных и отдаленных лимфатических узлов. Исходно предполагалось наличие рака 4 локализаций, однако после выполненной операции и проведения тщательного морфологического и иммуногистохимических исследований установлено, что имеет место рак лишь 2 локализаций, а именно предстательной железы и желудка. Выполнение сложных паллиативных (сальважных) хирургических вмешательств в качестве первого этапа комплексного лечения рака предстательной железы и мочевого пузыря, а также симультанных операций позволяет улучшить прогноз выживаемости пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, цистэктомия, метастаз, иммуногистохимия, первично-множественный рак, нейроэндокринная опухоль желудка

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Астраханцев А.Ф. и др. Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. Онкоурология 2019;15(3):150–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155

Prostate cancer: from diagnosis to treatment

D.M. Yagudaev^{1, 2}, Z.A. Kadyrov¹, A.F. Astrakhansev², V.A. Bezhenar², M.P. Mazurova², D.D. Yagudaev³

¹Department of Endoscopic Urology, Faculty of Professional Development for Health Care Employees, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 117198, Russia;

²N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2 of the Russian Railways; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

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

The article presents a complex clinical case of a patient with primary multiple cancer, with lesions of the prostate, bladder, ureter, stomach, regional and distant lymph nodes. Initially, it was assumed that there were four localizations of cancer, but after performing the operation and conducting thorough morphological and immunohistochemical studies, it became possible to prove that only two cancer localizations were present, namely prostate cancer and stomach cancer.

The implementation of complex palliative (salvage) surgical interventions as the first stage of the complex treatment of prostate and bladder cancer, as well as the performance of simultaneous operations, can improve the prognosis of patient survival.

Key words: prostate cancer, bladder cancer, cystectomy, metastasis, immunohistochemistry, primary multiple cancer, neuroendocrine tumor of the stomach

For citation: Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Astrakhansev A.F. et al. Prostate cancer: from diagnosis to treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):150–5.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м наиболее распространенным диагностируемым злокачественным заболеванием и 5-й ведущей причиной смертности от рака у мужчин, а также оказывает значительную медико-социальную нагрузку на общественное здравоохранение [1]. В России число мужчин,

которые заболели РПЖ, в 2016 г. составило 38 371, тогда как в 2006 г. — 18 092. Частота заболеваемости РПЖ возросла на 87,1 %, что выводит данную патологию на 1-е место по темпу прироста заболеваемости среди всех злокачественных образований [2]. Впервые выявленный локализованный РПЖ наблюдался у 56,0 % пациентов, местно-распространенный —

у 25,1 %. С метастатическими формами РПЖ, когда вероятность благоприятного исхода крайне невелика, впервые обращаются 17,4 % пациентов [2, 3].

Несмотря на существующие программы скрининга и стандарты диагностики РПЖ, врачи сталкиваются с ошибками в постановке диагноза и стадировании заболевания [4]. В данном клиническом наблюдении мы хотим показать, что не всегда удастся сразу поставить правильный диагноз и выработать верную тактику лечения.

Клинический случай

Пациент III., 58 лет, поступил в отделение онкоурологии ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с диагнозом: рак нижней трети левого мочеточника; рак мочевого пузыря, субтотальное поражение; уретерогидронефроз слева; макрогематурия. Сопутствующие диагнозы: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; язвенная болезнь желудка в стадии неполной ремиссии; перфоративная язва желудка (в 2010 г.); послеоперационная вентральная грыжа; хронический колит; долихосигма; полипоз толстой кишки; эндоскопическая полипэктомия (в ноябре 2017 г.).

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. пациент отметил эпизод макрогематурии, в связи с чем обратился за медицинской помощью. По результатам обследования, проведенного по месту жительства, у больного выявлены объемное образование в нижней трети левого мочеточника и субтотальное опухолевое поражение мочевого пузыря, уретерогидронефроз слева. Пациенту была выполнена цистоскопия с щипковой биопсией. Результат гистологического исследования: низкодифференцированный уротелиальный рак. Больной был направлен в онкологический центр на базе ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

В нашей клинике был произведен пересмотр готовых микропрепаратов, полученных путем биопсии из опухоли

мочевого пузыря: обрывки опухолевой ткани по гистологическому строению папиллярный уротелиальный рак G₂ мочевого пузыря.

С учетом выраженной дилатации чашечно-лоханочной системы слева 27.12.2017 больному была выполнена чрескожная пункционная нефростомия слева. Также в связи с рецидивирующей тотальной макрогематурией и недостаточной эффективностью консервативной гемостатической терапии 07.02.2018 пациенту проведена селективная эмболизация нижних пузырных и простатических артерий с положительным эффектом (09.02.2018 макрогематурия купирована).

По данным пальцевого ректального исследования предстательная железа несколько увеличена, плотноэластической консистенции. Поверхность гладкая, контуры четкие, безболезненная. Срединная бороздка сохранена.

Результат трансректального ультразвукового исследования: предстательная железа с неровным, ближе к мочевому пузырю нечетким контуром, размером 5,2 × 3,9 × 4,3 см, объемом 47 см³. Зональная дифференциация отсутствует. Семенные пузырьки пониженной эхогенности с нечеткими контурами. Рядом видны мелкие гипоэхогенные включения размером до 6 мм (тазовые лимфатические узлы (ЛУ)?).

Результат ультразвукового исследования: по ходу брюшного отдела аорты и подвздошных сосудов визуализируются множественные ЛУ размером до 33 мм. Мочевой пузырь наполнен, контур нечеткий. На задней стенке мочевого пузыря с переходом на левую боковую стенку визуализируется многокомпонентное образование неправильной формы, наибольший фрагмент размером 30 × 19 мм.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза отмечены признаки объемного образования мочевого пузыря размером 32 × 19 мм и опухолевого поражения нижней трети левого мочеточника,

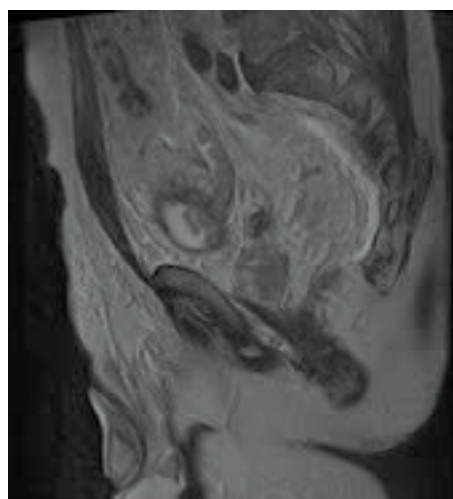
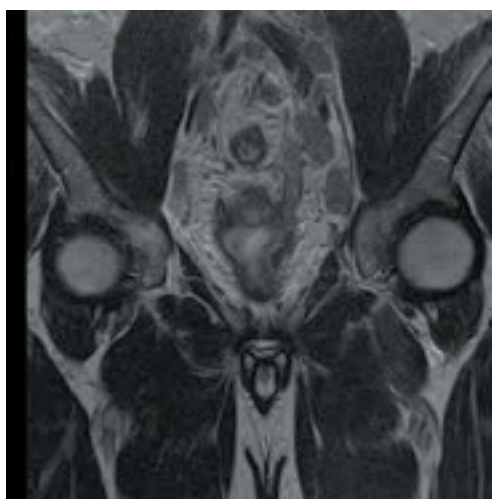


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов мочевыделительной системы
Fig. 1. Magnetic resonance tomography of the urinary system



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов мочевыделительной системы

Fig. 2. Spiral computed tomography of the urinary system

множественные увеличенные ЛУ подвздошной группы вдоль брюшного отдела аорты, увеличенные паховые ЛУ. Эти данные могут соответствовать заболеванию предстательной железы (рис. 1).

Результат мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: опухоль мочевого пузыря с распространением на нижнюю треть левого мочеточника. Выраженная лимфаденопатия всех групп забрюшинных, брюшных и подвздошных ЛУ. Мелкая капиллярная гемангиома печени. Состояние после нефростомии слева (рис. 2).

Результат ультразвукового исследования шейных, подмышечных и паховых ЛУ: ЛУ шеи справа не увеличены, слева увеличены: в верхней трети размерами $12 \times 6,4$ мм, $6,5 \times 5,6$ мм, $13,0 \times 9,0$ мм; в средней трети — $22,0 \times 9,8$ мм; в нижней трети — $26,8 \times 14$ мм. Эхогенность их снижена, структура неоднородная. В левой подмышечной области ЛУ размером 19×8 мм, пониженной эхогенности. Паховые ЛУ справа увеличены в виде конгломератов, размерами до $15,0 \times 8,0$ мм, $11,6$ мм, $33,0 \times 13,0$ мм, неоднородны по структуре. В паховой области слева аналогичные по структуре ЛУ размерами 20×13 мм, 24×7 мм, 13×9 мм.

С учетом выявленных изменений 13.02.2018 пациенту выполнена инцизионная биопсия патологически измененного шейного ЛУ слева. Заключение: в микропрепаратах фрагменты ЛУ, 98 % площади гистологических срезов которого занимает разрастание злокачественной эпителиальной опухоли (рис. 3). Рекомендовано проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

По данным остеосцинтиграфии всего тела очагов патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в скелете не выявлено. Отмечается неупорядоченное включение индикатора в грудном и поясничном отделах позвоночника.

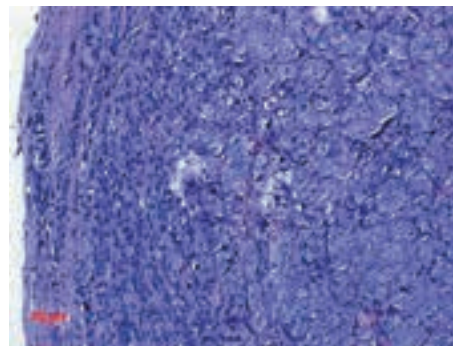


Рис. 3. Метастаз аденокарциномы в шейный лимфатический узел (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Adenocarcinoma metastasis in the neck lymph node (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

Результат эзофагогастродуоденоскопии: на границе антрального отдела и нижней трети тела желудка, по большой кривизне, ближе к передней стенке выявлено изъязвление до 2,0 см в диаметре с подрывными краями, ригидное при инструментальной «пальпации».

В плане обследования больного (14.02.2018) были изучены микроскопически 10 фрагментов слизистой оболочки желудка, полученные при проведении фиброгастроскопии. В слизистой оболочке желудка обнаружено разрастание аденокарциномы (рис. 4).

По результатам лабораторных исследований крови отмечен повышенный уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) до 33,7 нг/мл (амбулаторные данные уровня ПСА и данные при поступлении пациента в стационар не превышали 4 нг/мл), в связи с чем 21.02.2018 была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение: во всех 12 биоптатах отмечен рост ацинарной аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона 8 ($4 + 4$) с периневральной инвазией, субтотальным поражением биопсийных фрагментов.

Таким образом, по результатам обследования больному установлен клинический диагноз: первично-множественный

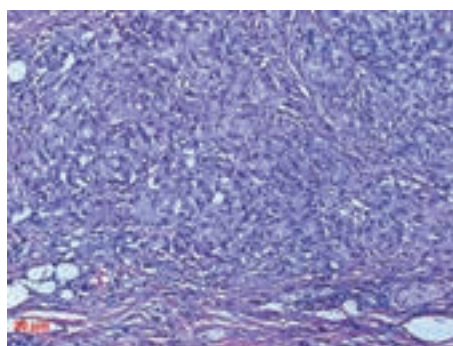


Рис. 4. Разрастание аденокарциномы в слизистой оболочке желудка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 4. Adenocarcinoma growth in the stomach mucosa (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

синхронный рак: рак мочевого пузыря сT2NxM0 G₂, субтотальное поражение; рак левого мочеточника сT2NxM0; РПЖ сT2cN1M1, метастазы в паховые, забрюшинные, внутрибрюшные, подмышечные и шейные ЛУ; рак желудка сT1bNxM0. Осложнения: уретерогидронефроз слева. Чрескожная пункционная нефростомия слева от 27.12.2017.

Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме. С учетом рецидивирующего характера гематурии, несмотря на выполненную эмболизацию пузырно-простатических артерий, на 1-м этапе лечения больному показано выполнение паллиативной цистпростатэктомии, резекции нижней трети левого мочеточника, лимфаденэктомии, симультанной паллиативной резекции желудка.

Нефроуретерэктомию слева решено было не выполнять в связи со снижением функции контралатеральной почки и планируемым проведением адъювантной химиотерапии рака желудка и рака мочевого пузыря. Также больному рекомендовано проведение гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады.

Пациенту выполнена паллиативная цистпростатэктомия, лимфаденэктомия, резекция левого мочеточника, дистальная резекция желудка, уретерокутанеостомия справа 15.03.2018. Течение послеоперационного периода без особенностей. Операционная рана зажила первичным натяжением.

При гистологическом исследовании (15.03.2018) операционного материала удаленного мочевого пузыря с предстательной железой, резецированными нижними третями обоих мочеточников, конгломерата подвздошных ЛУ справа уточнено распространение мелкоацинарной аденокарциномы в предстательной железе: опухолевая ткань определяется в верхушке, основании, правой и левой долях железы, а также прорастание ее в семенные пузырьки. Метастазы этой карциномы выявлены во всех слоях мочевого пузыря, в мышечной оболочке правого мочеточника, слизистой и мышечной оболочках левого мочеточника. Также опухолевая ткань выявлена в паравезикальной жировой клетчатке.

Одновременно была исследована дистальная часть желудка с большим сальником и регионарными ЛУ (15.03.2018). Мелкоацинарная аденокарцинома помимо слизистой оболочки обнаружена также в подслизистой оболочке стенки желудка и в 9 из 12 исследованных регионарных ЛУ.

По результатам ИГХ-исследования биоптата из шейного ЛУ (19.03.2018) обнаружена экспрессия клетками опухоли СК cocktail, AMACR (рис. 5), PSA (часть клеток), что указывало на метастаз рака с первичной локализацией в предстательной железе.

По данным ИГХ-исследования клеточных элементов опухоли предстательной железы, мочевого пузыря, левого мочеточника (23.03.2018) выявлена экспрессия AMACR, PSA, что подтвердило принадлежность опухолевого процесса к предстательной железе. Реакция

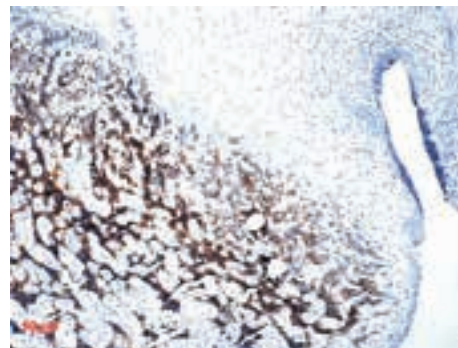


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия с антителами AMACR в слизистой оболочке мочеточника ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical examination: positive expression with AMACR antibodies in the ureter mucosa ($\times 200$)

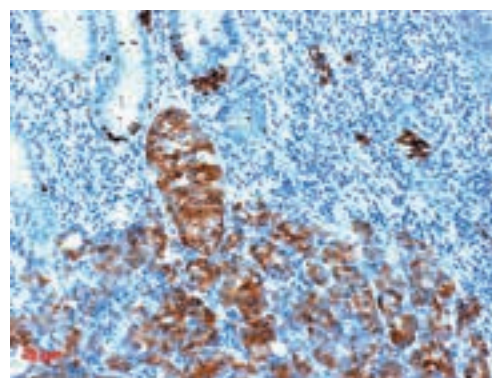


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия в клеточных элементах аденокарциномы желудка с антителами Synaptophysin ($\times 200$)

Fig. 6. Immunohistochemical examination: expression in cellular elements of stomach adenocarcinoma with Synaptophysin antibodies ($\times 200$)

с антителами AMACR, PSA в опухоли желудка не обнаружена. Это потребовало проведения 2-го этапа ИГХ-исследования.

На 2-м этапе ИГХ-исследования (30.03.2018) клеточные элементы опухоли желудка продемонстрировали экспрессию Villin, CK7, Synaptophysin, что характерно для высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы желудка (рис. 6).

После тщательно проведенного патоморфологического исследования онкологический диагноз пациента был сформулирован следующим образом: первично-множественный синхронный рак: РПЖ pT4N1M1; нейроэндокринная опухоль желудка pT1bN0M0. Паллиативная цистпростатэктомия, резекция левого мочеточника, уретерокутанеостомия справа, лимфаденэктомия и паллиативная дистальная резекция желудка (от 16.03.2018).

Через 6 мес было проведено обследование пациента. На фоне гормональной терапии уровень общего ПСА в крови составил 0,6 нг/мл.

Больному выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, результаты

которой были сравнены с данными исследования от 01.02.2018. Перифокально в верхней доле левого легкого отмечаются кальцинированные очаги от 3 до 9 мм. Внутригрудные, аксиллярные ЛУ не увеличены. Ранее отмеченный ЛУ в корне правого легкого не выявляется. Мягкие ткани без особенностей. ЛУ в брюшной полости не увеличены во всех группах. Очагов деструкции в костях на уровне сканирования не выявлено.

Полученные при контрольном обследовании данные позволяют с уверенностью сказать о стабилизации онкологического процесса.

Обсуждение

В настоящей работе представлен сложный клинический случай пациента, у которого первоначально предполагалось наличие опухолевого процесса в слизистой оболочке мочевого пузыря. Однако результаты исследования биоптата ЛУ шеи с использованием широкой панели антител помогли определить первичную локализацию опухолевого процесса — предстательную железу. Это было подтверждено данными мультифокальной биопсии предстательной железы. Параллельное выявление на эндоскопическом материале опухолевого процесса в слизистой оболочке желудка позволяло предположить первично-множественный характер поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Проведенное в дальнейшем оперативное лечение с детальным гистологическим и ИГХ-исследования-

ми помогло окончательно установить локализацию первичного очага, прорастание в окружающие ткани и метастазирование в отдаленные ЛУ. При этом необходимо отметить, что метастазирование РПЖ в слизистую оболочку желудка встречается крайне редко. В литературе описано всего лишь 2 подобных наблюдения. При обзоре литературы указывают на еще 4 подобных случая. Таким образом, частота метастазирования РПЖ в слизистую оболочку желудка составляет 1,4 %. Необходимо также отметить использование для официальной диагностики нейроэндокринных маркеров, которые, как и в нашем случае, имеют решающее значение для идентификации опухолевого процесса слизистой оболочки желудка.

Следует особо подчеркнуть, что выполнение щипковой биопсии в диагностике рака мочевого пузыря недопустимо ввиду малого количества материала и отсутствия мышечного слоя, что не позволяет судить о распространенности опухолевого процесса и определить дальнейшую тактику лечения пациента.

Результаты исследований ряда авторов показывают эффективность и целесообразность выполнения паллиативных (сальважных) хирургических вмешательств в качестве 1-го этапа комплексного лечения РПЖ и рака мочевого пузыря. Несмотря на большое количество послеоперационных осложнений, именно сальважная радикальная цистпростатэктомия позволяет увеличить общую выживаемость пациентов [5].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC cancer base no. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Злокачественные новообразования России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 4—19; 135—142. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. Pp. 4—19; 135—142. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. С. 18—24; 25—28. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2017. Pp. 18—24; 25—28. (In Russ.)].
4. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
5. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
6. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
7. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
8. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
9. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
10. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
11. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
12. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
13. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
14. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
15. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
16. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
17. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
18. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
19. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
20. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
21. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
22. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
23. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
24. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
25. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
26. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
27. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
28. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
29. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
30. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
31. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
32. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
33. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
34. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
35. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
36. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
37. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
38. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
39. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
40. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
41. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
42. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
43. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
44. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
45. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
46. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
47. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
48. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
49. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
50. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
51. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
52. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
53. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
54. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
55. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
56. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
57. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
58. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
59. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
60. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
61. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
62. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
63. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
64. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
65. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
66. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
67. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
68. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
69. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
70. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
71. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
72. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
73. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
74. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
75. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
76. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
77. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
78. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
79. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
80. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
81. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
82. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
83. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
84. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
85. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
86. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
87. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
88. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
89. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
90. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
91. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
92. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
93. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
94. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
95. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
96. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
97. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
98. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
99. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-
100. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высоко-

Вклад авторов

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

З.А. Кадыров: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.Ф. Астраханцев: выполнение морфологической части работы, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.А. Беженар, Д.Д. Ягудаев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

М.П. Мазурова: выполнение морфологической части работы, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

Z.A. Kadyrov: developing the research design, article writing;

A.F. Astrakhantsev: morphological part of the study, analysis of the obtained data, article writing;
V.A. Bezhenar, D.D. Yagudaev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.P. Mazurova: morphological part of the study, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.М. Ягудаев/D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

З.А. Кадыров/Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Д.Д. Ягудаев/D.D. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2727>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 16.10.2018. **Принята к публикации:** 07.04.2019.

Article received: 16.10.2018. **Accepted for publication:** 07.04.2019.

Клинический случай лимфомы семенного пузырька

В.Б. Матвеев, В.А. Ридин, В.Н. Шолохов, В.М. Сниткин, В.А. Черняев, Б.В. Бухаркин,
М.С. Махотина, С.Н. Бердников, Д.А. Халикова

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

Контакты: Владимир Александрович Ридин vovish@mail.ru

В статье представлен клинический случай лимфомы семенного пузырька у мужчины 73 лет, который был направлен на обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с подозрением на опухоль предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, семенной пузырек, лимфома, опухоль

Для цитирования: Матвеев В.Б., Ридин В.А., Шолохов В.Н. и др. Клинический случай лимфомы семенного пузырька. Онкоурология 2019;15(3):156–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-156-159

Clinical case of lymphoma of the seminal vesicle

V.B. Matveev, V.A. Ridin, V.N. Sholokhov, V.M. Snitkin, V.A. Chernyaev, B.V. Bukharkin,
M.S. Makhotina, S.N. Berdnikov, D.A. Khalikova

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

The article presents a clinical case of seminal vesicle lymphoma in a 73-year-old man who was sent for examination at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with suspected prostate tumor.

Key words: prostate gland, seminal vesicle, lymphoma, tumor

For citation: Matveev V.B., Ridin V.A., Sholokhov V.N. et al. Clinical case of lymphoma of the seminal vesicle. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):156–9.

Лимфома представляет собой злокачественную опухоль, происходящую из ретикулоэндотелиальных клеток или лимфатических клеток, присутствующих в лимфатических узлах и лимфатических тканях. В основном лимфома встречается в лимфатических узлах, но в редких случаях наблюдается и в других тканях. Поражение тазовых органов, таких как яичник, тело матки, шейка матки и влагалище, предстательная железа, семенные пузырьки, отмечается крайне редко [1]. В зарубежной литературе описано не более 10 случаев лимфомы семенного пузырька, подтвержденных трансректальным ультразвуковым исследованием, компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией органов таза, позитронной эмиссионной томографией, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), а также пункционной биопсией образования с последующим морфологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием [2–4]. Среди этих случаев 3 пациента имели изолированное поражение лимфомой семенного пузырька, явившееся единственным проявлением

заболевания. Все описанные пациенты — мужчины в возрасте 35–73 лет.

Клинический случай

Пациент, 73 лет, обратился к урологу по месту жительства с жалобами на затрудненное, болезненное мочеиспускание, периодические боли в промежности. При обследовании по месту жительства выявлены образование, расположенное за предстательной железой больше справа, и увеличение тазовых и паховых лимфатических узлов. Пациенту была выполнена пункционная биопсия предстательной железы, при которой в 1 из 12 столбиков выявлены клетки, подозрительные в отношении аденокарциномы, распространенностью менее 5 % от площади столбика. Данное состояние было расценено как местно-распространенный метастатический рак предстательной железы, и пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и выбора дальнейшей тактики лечения.

При пальцевом ректальном исследовании обращает на себя внимание несколько увеличенная предстательная



Рис. 1. Опухолевое образование неправильной формы в проекции правого семенного пузырька
Fig. 1. Tumor of irregular shape in the projection of the right seminal vesicle

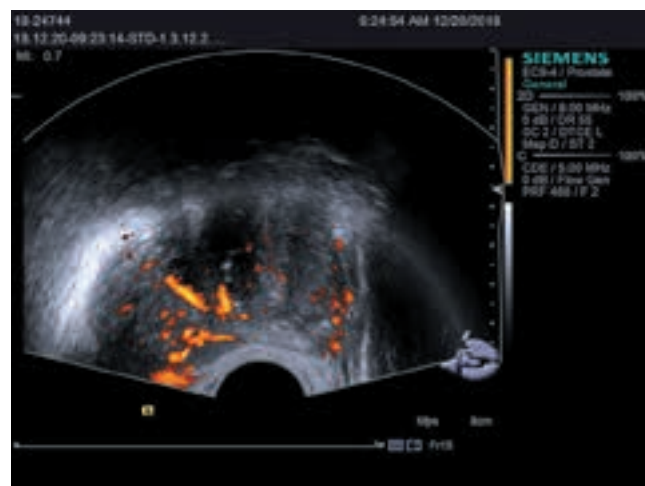


Рис. 3. Режим энергетического доплеровского кодирования. В структуре опухоли картируется интенсивный кровоток
Fig. 3. Energetic Doppler mode. Intensive blood flow is mapped inside the tumor

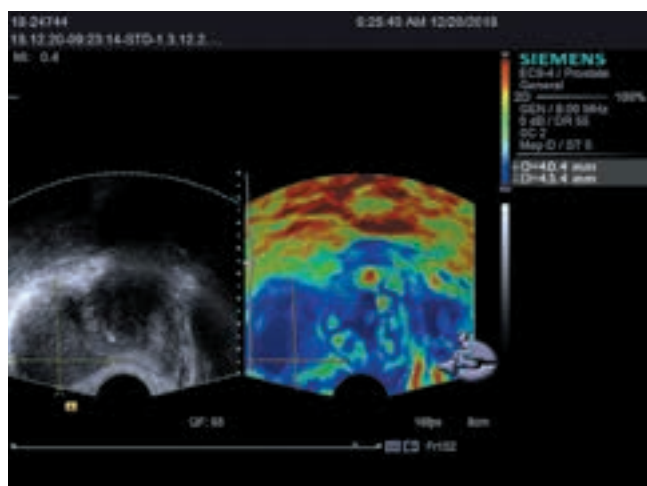


Рис. 2. Режим эластографии. Опухоль имеет жесткую консистенцию
Fig. 2. Elastography mode. Stiff body of the tumor

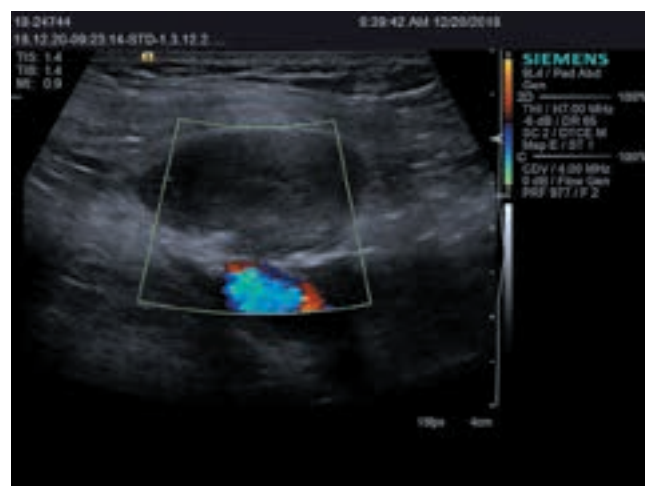


Рис. 4. Лимфатический узел по ходу подвздошных сосудов с признаками специфического поражения
Fig. 4. Lymph node along the iliac vessels with signs of specific damage

железы. Очаги каменистой плотности в обеих долях не определяются, слизистая оболочка прямой кишки смещается. За основанием предстательной железы, больше справа, определяется объемное образование до 6 см в диаметре.

Результат трансректального ультразвукового исследования: предстательная железа увеличена до $5,2 \times 3,8 \times 5,6$ см, объем до 58 см^3 , контур бугристый. Собственная капсула не дифференцируется. Структура неоднородная, с признаками гиперплазии и гипертрофией средней доли. Периферическая зона инфильтрирована, при инструментальной пальпации жесткой консистенции. У основания предстательной железы в проекции правого семенного пузырька определяется неправильной формы опухолевое образование размером $6,7 \times 3,5$ см (рис. 1). В режиме энергетического доплеровского кодирования в структуре опухоли картируется

интенсивный кровоток (рис. 2). В режиме эластографии данное образование имеет жесткую консистенцию (рис. 3). Правый семенной пузырек не определяется. Левый семенной пузырек без особенностей.

По ходу подвздошных сосудов с обеих сторон определяются измененные лимфатические узлы, увеличенные до 2,5 см (рис. 4).

Поскольку сохранялись сомнения в диагнозе, пациенту была выполнена повторная биопсия предстательной железы и семенных пузырьков с обеих сторон.

В дальнейшем проведено патологоанатомическое исследование 1–3-го, 7-го столбиков из предстательной железы. Выявлены полосовидные кусочки ткани предстательной железы с диффузным инфильтратом из небольших гиперхромных опухолевых клеток, подозрительных в отношении лимфомы.

Для определения гистогенеза опухоли выполнено ИГХ-исследование. Среди пунктатов из правого семенного пузырька: опухолевые клетки экспрессируют CD20, BCL-2, *suclnD1*, коэкспрессируют CD5. При реакции с Ki-67 положительно около 15–20 % опухолевых клеток. Реакция с CD23 на небольших кластерах фолликулярных дендритических клеток. При реакции с CD3 ярко положительны Т-лимфоциты, дискретно расположенные среди В-клеточного инфильтрата.

Заключение гистологического исследования: морфо-иммуногистохимическая картина соответствует В-клеточной лимфоме — лимфоме зоны мантии, классический вариант.

Таким образом, у пациента отсутствовали данные о наличии рака предстательной железы, а образование семенного пузырька — проявление лимфопролиферативного заболевания. Пациент был дообследован химиотерапевтом, назначено 6 курсов химиотерапии по схеме R-B по месту жительства.

Обсуждение

Опухоли семенных пузырьков бывают первичными или вторичными. Первичные опухоли могут быть доброкачественными (аденома, цистаденома) или злокачественными (аденокарцинома, саркома, нейроэндокринная опухоль, лимфома). Вторичные опухоли

распространяются из предстательной железы, прямой кишки и мочевого пузыря или лимфомы.

Предварительные различия между этими образованиями, безусловно, можно определить по данным лучевой диагностики (ультразвукового исследования, КТ, магнитно-резонансной томографии, ПЭТ-КТ) [5]. Однако окончательное заключение при дифференциальном диагнозе может быть установлено только после патогистологического исследования.

Необходимо отметить, что в зависимости от различной гистологической дифференцировки образования методы лечения могут быть диаметрально противоположными: от агрессивного хирургического лечения в объеме экзентерации таза с возможной последующей химиотерапией, массивной лучевой терапией на таз до проведения химиотерапии с вероятным благоприятным прогнозом.

Экстранодальные лимфомы преимущественно представлены неходжкинскими лимфомами и часто поражают органы брюшной полости и забрюшинного пространства (печень, почки, поджелудочная железа, селезенка), а также гастроинтестинальный тракт (желудок, тонкая и толстая кишка) и составляют до 30 % поражения. При этом процент поражения органов таза крайне редок.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Belkacemi Y., Sio T.T., Colson-Durand L. et al. Primary extranodal lymphoma of the glands. Literature review and options for best practice in 2019. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;135:8–19. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2019.01.005.
2. Martin O.D., Wadskier L.A., Quiroz Y. et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the prostate: a case report. *Ecanermed-icalscience* 2017;11:789. DOI: 10.3332/ecancer.2017.789.
3. Leung T.W., Tung S.Y., Sze W.K. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the prostate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(4):264–6.
4. Zhu J., Chen L.R., Zhang X. et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the seminal vesicles: ultrasonography and computed tomography findings. *Urology* 2011;78(5):1073–4. DOI: 10.1016/j.urology.2011.01.032.
5. Шолохов В.Н., Бухаркин Б.В., Лепедату П.И. Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы. Монография. М.: Стром, 2006. С. 97. [Sholokhov V.N., Bukharkin B.V., Lepedatu P.I. Ultrasound tomography in prostate cancer diagnosis. Monography. Moscow: Strom, 2006. P. 97. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, В.Н. Шолохов: разработка концепции и дизайна исследования;
В.А. Ридин: написание и редактирование статьи;
В.М. Сниткин, Д.А. Халикова: сбор и обработка материала;
В.А. Черняев: написание статьи;
Б.В. Бухаркин: редактирование статьи;
М.С. Махотина, С.Н. Бердников: обработка данных.

Authors' contributions

V.B. Matveev, V.N. Sholokhov: developing the research concept and design;
V.A. Ridin: article writing and editing;
V.M. Snitkin, D.A. Khalikova: material collection and processing;
V.A. Chernyaev: article writing;
B.V. Bukharkin: article editing;
M.S. Makhotina, S.N. Berdnikov: data processing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
В.А. Ридин/V.A. Ridin: <https://orcid.org/0000-0002-3588-9191>

В.М. Сниткин/V.M. Snitkin: <https://orcid.org/0000-0003-1520-8763>
В.А. Черняев/V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
С.Н. Бердников/S.N. Berdnikov: <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

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

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

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

8 февраля 2019 г.

Тактика применения препарата винфлунин, определение наилучшей поддерживающей терапии при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии

Tactics of vinflunin therapy; determining the best supportive treatment for malignant neoplasms of the bladder, on a stage III–IV

В г. Москве 8 февраля 2019 г. состоялось заседание Совета экспертов, организованное Российским обществом клинической онкологии по вопросам тактики применения препарата винфлунин и наилучшей поддерживающей терапии при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом уротелиальном раке.

На Совете экспертов обсуждались результаты клинических исследований системной терапии больных распространенным уротелиальным раком. В данной группе пациентов доминируют мужчины пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нередко страдающие хронической мочевого инфекцией и имеющие нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, сопровождающееся снижением почечной функции. Около 50 % больных данной категории не получают специфического противоопухолевого лечения по причине плохого соматического статуса.

Стандартным подходом к 1-й линии терапии местно-распространенного и метастатического уротелиального рака являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины. Во 2-й линии лечения в рандомизированном исследовании III фазы ($n = 253$) доказана эффективность только одного цитостатического препарата — винфлунина, продемонстрировавшего статистически значимое преимущество по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) (8,6 % vs. 0 %; $p = 0,0063$), медианы беспрогрессивной выживаемости (3,0 мес vs. 1,5 мес; $p = 0,0012$) и общей выживаемости (ОВ) (6,9 мес vs. 4,3 мес; $p = 0,0403$). Факторами риска ОВ являлись ECOG ≥ 1 , метастазы в печень и анемия. Винфлунин хорошо переносился больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (50,0 %), слабость (19,3 %) и запоры (16,1 %); фебрильная нейтропения зарегистрирована у 6,0 % пациентов [1]. В исследованиях IV фазы ($n = 750$) результаты применения винфлунина оказались лучше, чем в III фазе клинических испытаний: ЧОО — 29 %, медиана ОВ — 11,9 мес. Частота нейтропений III–IV степени тяжести

колебалась от 1 до 23 % при частоте фебрильных нейтропений 0–13 %, запоров — от 5 до 22 %, слабости — от 1 до 36 % [2–9].

Альтернативой химиотерапии при распространенном уротелиальном раке является иммунотерапия ингибиторами белка программируемой клеточной смерти (PD-1) или его лиганда 1-го типа (PD-L1). В 1-й линии терапии у больных с противопоказаниями к применению цисплатина на основании результатов исследований II фазы зарегистрированы атезолизумаб (анти-PD-L1) и пембролизумаб (анти-PD-1), использование которых рекомендовано только у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1, подтвержденной тест-системами Ventana PD-L1 (SP142) Assay (≥ 5 %) и Dako PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Assay (≥ 10 %) соответственно [10, 11]. Во 2-й линии терапии после режимов, основанных на препаратах платины, зарегистрированы пембролизумаб (анти-PD-1, III фаза), атезолизумаб (анти-PD-L1, III фаза) и ниволумаб (анти-PD-1, II фаза). ЧОО на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 составляет 13,4–21,1 %, медиана ОВ — 8,6–10,3 мес, частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести — 15,0–17,5 % [12–15]. Пембролизумаб — единственный препарат данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [12]. Несмотря на увеличение ЧОО и ОВ на фоне иммунотерапии по мере увеличения экспрессии PD-L1 в опухоли, достоверных различий ОВ в зависимости от статуса PD-L1 не было выявлено ни в одном исследовании, поэтому PD-L1-тестирование для назначения анти-PD-1-/PD-L1-агентов во 2-й линии лечения в настоящее время обязательным не является [13–15].

На основании анализа данных исследования III фазы, сравнивавшего винфлунин с наилучшей поддерживающей терапией, был сформирован

список групп препаратов, необходимых для симптоматического лечения больных распространенным уротелиальным раком, включающий лекарственные агенты 29 фармакологических групп. Наилучшая поддерживающая терапия показана не менее чем 50 % пациентов, не получающих противоопухолевого лечения [1].

Базируясь на представленных данных, Совет экспертов заключил, что во 2-й линии терапии распространенного уротелиального рака у больных, получавших химиотерапию, основанную на препаратах платины, возможно назначение винфлунина или анти-PD-1-/PD-L1-агентов пембролизумаба, атезолизумаба и ниволумаба. Винфлунин показан пациентам с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени и анемии или с одним из перечисленных факторов риска. Критериев селекции кандидатов для иммунотерапии, имеющих высокий уровень доказательности, нет. По мнению экспертов, у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 предпочтение должно отдаваться иммунотерапии, у больных с PD-L1-негативными опухолями — винфлунину. В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке низкий уровень экспрессии PD-L1 встречался у 35–68 % больных [13–15]. В 3-й линии лечения больных, получивших анти-PD-1-/PD-L1-агенты, следует использовать винфлунин. При винфлунин-резистентных опухолях целесообразно назначение иммунотерапии. Пациенты с ECOG ≥ 2 являются кандидатами для наилучшей поддерживающей терапии.

СОСТАВ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Председатель — Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», президент Российского общества онкоурологов

Сопредседатель и докладчик — Волкова Мария Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик — Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик — Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦ рентгенрадиологии» Минздрава России

Участник — Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Участник — Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
- Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma — data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455. DOI: 10.1186/s12885-015-1434-3.
- Medioni J., Di Palma M., Guillot A. et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* 2016;16:217. DOI: 10.1186/s12885-016-2262-9.
- Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissaniidou V. et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):48–53. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000297.
- Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: a Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett* 2016;12(2):1293–300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775.
- Hussain S.A., Ansari J., Huddart R. et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol* 2017;50(3):768–72. DOI: 10.3892/ijo.2017.3847.
- Passalacqua R., Lazzarelli S., Donini M. et al. Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC 01-2014). *BMC Cancer* 2017;17(1):493. DOI: 10.1186/s12885-017-3466-3.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779. DOI: 10.1186/1471-2407-14-779.
- Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougeray R. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850–5. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4599.
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.

11. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
12. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127.
13. Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Keynote-045: Open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD, USA. 9–13 November 2016.
14. Powles T. IMvigor211: a phase III randomized study examining atezolizumab versus chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Presented at the Second Special Conference of the European Association for Cancer Research (EACR), the American Association for Cancer Research (AACR) and the Italian Cancer Society (SIC), in Florence, Italy. June, 2017.
15. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.

Борису Павловичу Матвееву – 85 лет

7 сентября исполнилось 85 лет замечательному ученому, исследователю и хирургу, заслуженному деятелю науки России, почетному президенту Российского общества онкоурологов (РООУ) и главному редактору журнала «Онкоурология», доктору медицинских наук, профессору Борису Павловичу Матвееву.

После окончания Курского медицинского института в 1957 г. Борис Павлович был направлен в Тульскую область, где работал хирургом Плавской районной больницы, а затем 2 года урологом в Щекинской городской больнице. В 1960–1962 гг. проходил обучение в клинической ординатуре в урологической клинике Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, возглавляемой тогда проф. И.М. Эпштейном. С 1962 г. работал в должности уролога в Онкологическом научном центре, где прошел путь от ординатора до руководителя отделения.

В 1967 г. Б.П. Матвеев защитил кандидатскую, в 1977 г. – докторскую диссертацию «Клиника, диагностика и лечение распространенного рака почки». В 1980 г. Борис Павлович возглавил созданное им отделение онкоурологии Онкологического научного центра. С этого момента он посвятил себя урологической онкологии.

Научные интересы Бориса Павловича распространились на весь спектр выбранной специальности. В клинике урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под его руководством были разработаны и внедрены в клиническую практику мультидисциплинарные протоколы



лечения метастазов опухоли яичка, рака полового члена, органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря, распространенного рака почки и предстательной железы.

Борис Павлович Матвеев является одним из основателей отечественной онкоурологии как самостоятельной дисциплины. По его инициативе и при его активном участии было создано РООУ с 64 региональными объединениями, вышел ежеквартальный научно-практический журнал «Онкоурология», изданы первые клинические рекомендации для урологов, отвечающие всем требованиям доказательной медицины, регулярно переиздается руководство «Клиническая онкоурология».

Б.П. Матвеев – автор более 250 научных работ, 9 монографий, целого ряда справочных изданий и монотематических сборников. Под его руководством было защищено 28 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Бориса Павловича можно по

праву назвать отцом онкоурологической службы в нашей стране: в его клинике проходили обучение десятки врачей, ординаторов и аспирантов, многие из которых сейчас сами руководят урологическими центрами в различных регионах России и странах СНГ. В 1994 г. Б.П. Матвееву присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации, он является активным членом национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций, включая Российское общество урологов, Европейскую и Американскую урологические ассоциации, почетным президентом Российского общества онкоурологов. В 2000 г. Б.П. Матвеев был избран почетным членом-корреспондентом Германского общества урологов.

Сегодня РООУ, почетным президентом которого является Борис Павлович, объединяет уже 69 региональных отделений, а журнал «Онкоурология» индексируется с 2016 г. в международных наукометрических базах Scopus, Web of Science Core Collection и ESCI. В урологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводятся передовые научные исследования и создаются национальные клинические рекомендации по онкоурологическим патологиям.

Борис Павлович – талантливый и жизнерадостный, никогда не останавливающийся на достигнутом врач и ученый с неугасающим интересом к науке. Высокий профессионализм и трудоспособность сочетаются в нем с добротой и отзывчивостью, умением сострадать и сопереживать.

Редакция журнала «Онкоурология», Российское общество онкоурологов, коллеги, ученики, друзья из России и многих стран ближнего и дальнего зарубежья от всей души поздравляют Бориса Павловича Матвеева с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия и благополучия!

Александр Константинович Носов – 50 лет

Александр Константинович Носов родился в г. Риге. Несколько позже переехал в г. Кронштадт, воспитывался в семье военнослужащего и инженера, часто посещал Мариинский театр, Государственную филармонию Ленинграда, что, вероятно, и оказало влияние на его творческий характер и будущий непростой выбор профессии.

Путь к хирургии Александр Константинович начал в 1986 г. в качестве санитаря операционного блока в клинике хирургии Первого медицинского университета. Из воспоминаний о первом рабочем дне: «Сложно описать то чувство, когда впервые оказался рядом с операционным столом, где как раз собирались начать операцию. Главный хирург долго держал в руке скальпель, молчаливо переглядывался с анестезиологом, ожидая, когда подействует наркоз. Однако ощущение было, как будто он находится наедине с собой, где вся ответственность только за ним, и от того, какое он выберет решение, зависит жизнь человека. Именно с этим чувством я сам сталкиваюсь до сих пор каждый раз, когда начинаю операцию».

В 1987 г. А.К. Носов становится курсантом Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова. Во время учебы на заседании студенческого хирургического кружка знакомится с начальником клиники урологии Сергеем Борисовичем Петровым, который произвел неизгладимое впечатление своей уверенностью, компетентностью в хирургических вопросах, рассуждениях о тактике ведения



сложных урологических больных. Именно после беседы с профессором Александр Константинович впервые задумался о профессии врача-уролога. Окончив ВМА в 1993 г., он продолжил службу в течение 3 лет в качестве начальника медицинской службы надводных кораблей Северного флота («Маршал Василевский», «Североморск», «Резвый»). По окончании службы продолжил обучение в ординатуре на базе клиники урологии ВМА, где знакомится с заведующим кафедрой урологии Евгением Ибадовичем Велиевым, который помог освоить хирургическую технику урологических операций, поставил процесс обучения с иностранной литературой и грамотное использование международных клинических рекомендаций.

После окончания ординатуры в 2000 г. Александр Константинович начал карьеру в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова на базе хирургического онкоурологи-

ческого отделения под руководством профессора Андрея Владимировича Воробьева. В 2008 г. выступил инициатором внедрения лапароскопических операций на базе института, к 2012 г. отделение полностью отказалось от открытой хирургии в пользу лапароскопии, а в 2017 г. А.К. Носов становится лауреатом VIII Всероссийской урологической видеоконференции в номинации «За лучшую оперативную технику, продемонстрированную в ходе видеодоклада в разделе «онкоурология».

Обладая в стране наибольшим опытом лапароскопической интракорпоральной деривации мочи с применением кишечной пластики при раке мочевого пузыря, Александр Константинович не прекращает активную научную и общественную деятельность, принимает участие в российских и международных конференциях, проводит выездные мастер-классы и лекции по обучению хирургов-онкоурологов в регионах России, странах СНГ.

С 2011 г. и по настоящий момент является заведующим хирургического отделения онкоурологии. После посещения университетской клиники г. Берлина (Charité) в 2015 г. перевел работу отделения на международный стандарт раннего послеоперационного восстановления пациентов после любых хирургических вмешательств. К 2017 г. первый российский опыт уже был представлен на Всемирном конгрессе ERAS в г. Лионе.

А.К. Носов – автор более 200 публикационных работ, 5 патентов на научные изобретения.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Александра Константиновича с юбилеем и желают дальнейшего развития творческого хирургического потенциала и крепкого здоровья!