

ТОМ 16

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2020

**Возможности применения нового
маркера у больных почечно-
клеточным раком**

**Лечебный патоморфоз после
химиогормонотерапии у больных
раком предстательной железы**

**Модифицированная внутривезикулярная
химиотерапия у больных немусечно-
инвазивным раком мочевого пузыря**



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 .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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.В. Степанова

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. 2020.
Том 16. № 3. 1–212

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 4000 экз.
Бесплатно.

www.oncourology.abvpress.ru

3 **ТОМ 16**
'20

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 ВО «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 медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, руководитель Урологической клиники Европейского медицинского центра (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, академик 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, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

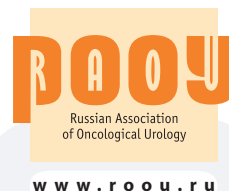
Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

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

The journal "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. 16
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

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. Kirichuk
akirdoctor@gmail.com
Proofreader M.A. Androsova

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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
(PII No. ΦC 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. 2020.
Vol. 16. No 3. 1–212
© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
4000 copies. Free distribution.

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 Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaeв Yuriy G., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), D.D. Pletnev City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Tyumen State Medical University (Tyumen', Russian Federation)

Kaprin Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Radiology Research Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)

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

Matveev Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)

Perlin Dmitry V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Head of Urology Clinic, All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Bakhodur Kamolov Sh., MD, PhD, Executive Director of Russian Association of Oncological Urology, Head of the Urology Clinic of the European Medical Center (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., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

Благодарность рецензентам	20
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

К.Ю. Кануков, Н.С. Сергеева, Т.А. Кармакова, Н.В. Маршуткина, М.П. Солохина, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн

KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком	21
---	----

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке?	29
--	----

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточного рака. Реалии и перспективы.	38
---	----

L. Hamieh, R.L. Beck, V.H. Le, J.J. Hsieh

Эффективность комбинации леватиниба и эверолимуса в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к таргетной и иммунотерапии	53
--	----

Рак предстательной железы

А.В. Зырянов, Г.А. Гулин, Н.А. Рубцова, В.О. Магер, А.Е. Путинцев, С.Г. Кузнецова, Д.Д. Кузнецова

Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы.	62
--	----

Е.И. Велиев, Д.А. Гончарук, Е.А. Соколов, Е.В. Ивкин, О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова

Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии.	70
--	----

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

Лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы	80
--	----

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, Р.А. Гафанов, А.А. Киричек, Ю.В. Анжиганова, Е.И. Копыльцов, Ю.Ю. Сундуй, В.Б. Матвеев

Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России	90
--	----

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Климов, Ф.А. Коссов

Лучевая терапия больных с локорегионарными и олигометастатическими рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.	102
---	-----

В.Б. Матвеев, Е.И. Копыльцов, П.С. Борисов

Неинтервенционное исследование подходов к лечению пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, перенесших простатэктомию или лучевую терапию (PREVENT)	109
--	-----

Рак мочевого пузыря

А.Н. Понукалин, Н.Б. Захарова, М.Л. Чехонацкая, В.В. Зуев, А.Ю. Королев, И.А. Чехонацкий

Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения	117
--	-----

<i>А.В. Замятин, В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова, С.А. Берзин, А.В. Зырянов</i>	
Адьювантная внутрипузырная химиотерапия с аквакомплексом глицеросольвата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска	126
<i>Л.В. Болотина, И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Э.В. Гурин, Л.Н. Володина, Е.С. Семёнова, А.А. Гурчев, О.П. Гладких, А.С. Жабина, А.В. Тарасова</i>	
Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования. Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России.	135
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
<i>Р.В. Новиков, С.Н. Новиков, В.В. Протоцак, И.Б. Джалилов</i>	
Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения	143
ОБЗОРЫ	
<i>И.А. Абоян, С.М. Пакус, К.И. Бадьян, А.В. Хасигов, А.М. Галстян</i>	
Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции	153
<i>А.С. Тарабаева, А.Б. Жубантурлиева, И.М. Охас</i>	
Современные биомаркеры рака предстательной железы. Перспективы EN2 в диагностике рака предстательной железы	165
<i>Е.И. Якубович, А.Г. Полищук, В.И. Евтушенко</i>	
Возможности клинического применения свободно-циркулирующей в крови ДНК при раке почки	174
<i>Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, П.С. Козлова, А.Д. Каприн, О.А. Маилян</i>	
Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы	190
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>М.Е. Новиков, Н.А. Мелешко, И.Г. Акопян</i>	
Тулиевый лазер при уротелиальной карциноме мочевого пузыря с распространением на устье мочеточника.	198
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
<i>Э.М. Мамижеев, И.Б. Джалилов, Б.И. Асланов, Т.Х. Кемрюгов, С.С. Крестьянинов, В.К. Осетник, А.А. Харсов</i>	
Ислам и уростомы: современный взгляд через призму религиозно-традиционной правовой системы	205
РЕЗОЛЮЦИИ	
Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака	209
ЮБИЛЕЙ	
Журналу «Онкоурология» — 15 лет	212

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	20
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

K. Yu. Kanukoev, N.S. Sergeeva, T.A. Karmakova, N.V. Marshutina, M.P. Solokhina, K.M. Nyushko, B. Ya. Alekseev, A.D. Kaprin

KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients.	21
--	----

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma?	29
--	----

B. Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk

Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects	38
--	----

L. Hamieh, R.L. Beck, V.H. Le, J.J. Hsieh

The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy	53
---	----

Prostate cancer

A.V. Zyryanov, G.A. Gulin, N.A. Rubtsova, V.O. Mager, A.E. Putintsev, S.G. Kuznetsova, D.D. Kuznetsova

Influence of biopsy cores number performed with targeted prostate biopsy on the likelihood of a positive result in patients with clinically significant prostate cancer	62
---	----

E.I. Veliev, D.A. Goncharuk, E.A. Sokolov, E.V. Ivkin, O.V. Paklina, G.R. Setdikova

Evaluation of heterogeneous factors of low-grade prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy	70
---	----

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

Pathologic response to neoadjuvant therapy of high risk prostate cancer.	80
---	----

B. Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek, Yu.V. Anzhiganova, E.I. Kopyltsov, Yu. Yu. Sundui, V.B. Matveev

An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia.	90
--	----

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Klimov, F.A. Kossov

Radiotherapy for patients with locoregional and oligometastatic relapses of prostate cancer after radical prostatectomy	102
---	-----

V.B. Matveev, E.I. Kopyl'tsov, P.S. Borisov

Non-interventional study of treatment approaches in patients with locally advanced prostate cancer who have undergone prostatectomy or radiation therapy (PREVENT)	109
--	-----

Urinary bladder cancer

A.N. Ponukalin, N.B. Zakharova, M.L. Chekhonatskaya, V.V. Zuev, A. Yu. Korolev, I.A. Chekhonatskiy

VI-RADS system and levels of tumor microenvironment biomarkers in patients with muscle-invasive bladder cancer when choosing treatment tactics	117
--	-----

<i>A.V. Zamyatin, V.O. Mager, A.S. Orlov, K.A. Il'in, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova, S.A. Berzin, A.V. Zyryanov</i>	
Adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex versus BCG therapy in patients with high risk nonmuscle-invasive bladder cancer	126
<i>L.V. Bolotina, I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.V. Gurin, L.N. Volodina, E.S. Semyonova, A.A. Gurchev, O.P. Gladkikh, A.S. Zhabina, A.V. Tarasova</i>	
Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia	135
UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS	
<i>R.V. Novikov, S.N. Novikov, V.V. Protoshchak, I.B. Dzhililov</i>	
Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy	143
REVIEWS	
<i>I.A. Aboyan, S.M. Pakus, K.I. Badyan, A.V. Hasigov, A.M. Galstyan</i>	
High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation	153
<i>A.S. Tarabayeva, A.B. Zhubanturliyeva, I.M. Okhas</i>	
Modern prostate cancer biomarkers. Prospects for EN2 in the prostate cancer diagnosis	165
<i>E.I. Yakubovich, A.G. Polishchuk, V.I. Evtushenko</i>	
Potential clinical application of free-circulating DNA from blood in renal cancer	174
<i>B.Ya. Alekseev, K.M. Nushko, P.S. Kozlova, A.D. Kaprin, O.I. Mailyan</i>	
Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer	190
CLINICAL NOTE	
<i>M.E. Novikov, N.A. Meleshko, I.G. Akopyan</i>	
Tulium laser in urothelial carcinoma of the bladder with spread to the ostium of the ureter	198
POINT OF VIEW	
<i>E.M. Mamizhev, I.B. Dzhililov, B.I. Aslanov, T.Kh. Kemryugov, S.S. Krestianinov, V.K. Osetnik, A.A. Kharsov</i>	
Islam and urostoma: a modern view through the prism of a religiously traditional legal system	205
RESOLUTION	
Advisory Council on combined immunochemotherapy for urothelial cancer	209
JUBILEE	
Journal "Cancer Urology" is 15 years old	212

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 2020 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 80 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 Н.Е. Кушлинскому, члену-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору М. Браузи (Италия), профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору Е.С. Герштейн, профессору А.В. Говорову, профессору Р. Гринбергу (США), профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору И.Г. Русакову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широколаду, профессору К. Юнкер (Германия), д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 3-го выпуска журнала за 2020 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 2020, the journal's pool of external reviewers consists of 80 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 N.E. Kushlinskii; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor M. Brausi (Italy); Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor E.S. Gershtein; Professor A.V. Govorov; Professor R. Greenberg (USA); Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor I.G. Rusakov; Professor K.M. Figurin; Professor V.I. Shirokorad; Professor K. Yunker (Germany); Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); N.A. Gorban, PhD; A.K. Nosov, PhD; K.M. Nushko, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2020.

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

KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком

К.Ю. Кануков¹, Н.С. Сергеева^{1, 2}, Т.А. Кармакова¹, Н.В. Маршутина¹, М.П. Солохина¹,
К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев^{3, 4}, А.Д. Каприн³

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

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

Цель исследования — оценка потенциальной клинической значимости KIM-1 (kidney injury molecule 1) как урологического маркера при раке почки.

Материалы и методы. Иммуноферментным методом исследованы уровни KIM-1 в моче (uKIM-1) 67 больных почечно-клеточным раком (ПКР) и 36 условно здоровых добровольцев (контрольная группа).

Результаты. Как у больных, так и у здоровых лиц уровни uKIM-1 не зависели от возраста. Средние концентрации uKIM-1 у больных ПКР ($2,4 \pm 0,2$ нг/мл) и у лиц контрольной группы ($0,7 \pm 0,1$ нг/мл) достоверно различались ($p < 0,0001$). В группе больных ПКР средние уровни uKIM-1 возрастали с увеличением распространенности опухолевого процесса: от $2,0 \pm 0,2$ нг/мл при I стадии заболевания до $3,0 \pm 0,5$ нг/мл при II–III стадиях и $4,4 \pm 1,2$ нг/мл при IV стадии. В наиболее репрезентативной по количеству наблюдений группе больных с I стадией ПКР ($n = 44$) уровень uKIM-1 коррелировал с размером опухоли, а повышение концентрации uKIM-1 больных было выявлено при всех гистологических вариантах опухоли (светлоклеточном, папиллярном и хромофобном). После нефрэктомии наблюдалось монотонное снижение uKIM-1 и через 6 сут после операции значение показателя приближалось к среднему значению в контрольной группе. На 2-е сутки после резекции почки у больных отмечено транзитное повышение уровня uKIM-1, в дальнейшем значение показателя снижалось, оставаясь повышенным до 6-х суток после операции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что uKIM-1 может претендовать на роль потенциально значимого урологического маркера ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, KIM-1 (kidney injury molecule 1), моча, иммуноферментный метод

Для цитирования: Кануков К.Ю., Сергеева Н.С., Кармакова Т.А. и др. KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2020;16(3):21–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-28



KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients

K. Yu. Kanukov¹, N. S. Sergeeva^{1, 2}, T. A. Karmakova¹, N. V. Marshutina¹, M. P. Solokhina¹, K. M. Nyushko¹,
B. Ya. Alekseev^{3, 4}, A. D. Kaprin³

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

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

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁴Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Objective: to assess the potential clinical significance of KIM-1 (kidney injury molecule 1) as a urinological marker for kidney cancer.

Materials and methods. An enzyme-linked immunosorbent assay was used to assess urinary KIM-1 (uKIM-1 — kidney injury molecule 1) levels in 67 patients with renal cell carcinoma (RCC) and 36 healthy volunteers (a control group).

Results. Both in patients and in healthy individuals, uKIM-1 levels were age independent. A difference between mean uKIM-1 values in RCC patients (2.4 ± 0.2 ng/ml) and the control group (0.7 ± 0.1 ng/ml) was statistically significant ($p < 0.0001$). In RCC patients the higher uKIM-1 level was observed at more advanced clinical disease stages: the values increased from 2.0 ± 0.2 ng/ml at the stage I and 3.0 ± 0.5 ng/ml at the stage II–III to 4.4 ± 1.2 ng/ml at the stage IV. In the group of patients with stage I RCC, most representative by the number of cases ($n = 44$) the uKIM-1 levels correlated with the tumor size and were increased in patients with different histological subtypes of the tumor, including clear cell, papillary and chromophobe RCC. After nephrectomy, a monotonous decrease in uKIM-1 level was observed, and after 6 days its values approached the mean value in the control group. Two days after kidney resection, uKIM-1 increased and then decreased, remaining elevated after 6 days.

Conclusion. This study demonstrates that uKIM-1 can be attributed to potentially significant urine tumor-associated markers of RCC.

Key words: renal cell carcinoma, KIM-1 (kidney injury molecule 1), urine, enzyme immunoassay

For citation: Kanukoev K. Yu., Sergeeva N. S., Karmakova T. A. et al. KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):21–8. (In Russ.).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России доля почечно-клеточного рака (ПКР) сходна с соответствующими показателями в большинстве развитых стран мира. По данным эпидемиологической статистики в 2018 г. ПКР составлял 4,7 % от общего числа выявляемых злокачественных опухолей у мужчин и 3,2 % — у женщин [1]. По темпам прироста заболеваемости за 10 лет (22,29 %) ПКР занимает одно из первых мест в российской популяции. Поскольку на ранних стадиях заболевание протекает асимптомно, доля случаев выявления ПКР на III и IV стадиях высока (14,8 и 20,0 % соответственно), при этом 5-летняя выживаемость больных составляет 50 и 10 % соответственно [1]. Очевидна необходимость совершенствования методов ранней диагностики ПКР, в том числе поиск информативных опухолеассоциированных маркеров данного заболевания.

В последние годы в качестве потенциального биологического маркера ПКР рассматривается белок KIM-1 (kidney injury molecule 1), который относят к группе ранних маркеров повреждения проксимальных почечных канальцев [2, 3]. Повышение экспрессии KIM-1 в клетках проксимального отдела нефрона индуцируется при острой и хронической ишемии почки и при токсическом воздействии различной природы [4]. Молекула KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, и предполагают, что благодаря способности служить рецептором сигналов, поступающих от погибающих клеток, и непосредственной связи с цитоплазматическими сигнальными белками, он вовлечен в молекулярные механизмы, направленные на поддержание жизнеспособности и восстановление почечного эпителия [2–4].

Считается, что экскреция KIM-1 с мочой достаточно специфична для повреждения почек, так как ткани других органов не экспрессируют KIM-1 в таких количествах, которые могли бы значительно изменить его концентрацию в моче [4, 5]. Определение уровня KIM-1 в моче или плазме крови с использованием соответствующих тест-систем в настоящее время активно применяется для оценки функционального состояния почек при их остром ишемическом или септическом поражении, диабетической нефропатии, а также для оценки нефротоксичности химических агентов и лекарственных средств, в том числе противоопухолевых препаратов [6–8].

W.K. Han и соавт. первыми сообщили о повышенной экспрессии белка KIM-1 в ткани ПКР и повышенном уровне KIM-1 в моче больных [9]. Впоследствии эти наблюдения были подтверждены результатами исследований других авторов [10–15]. В ряде публикаций представлены данные, свидетельствующие о том, что при светлоклеточной карциноме почки уровень этого маркера в моче больных достоверно превышает таковой у здоровых лиц, а повышение концентрации KIM-1 в моче коррелирует со стадией заболевания, размером и степенью дифференцировки опухоли [12, 13, 15]. Содержание KIM-1 в моче больных ПКР снижается после радикальной нефрэктомии [9, 12, 16].

У больных ПКР, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается достоверное повышение концентрации KIM-1 в плазме крови, коррелирующее с распространенностью опухолевого процесса [3, 17]. По данным многоцентрового проспективного когортного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), повышение уровня KIM-1 в плазме крови может служить предиктором риска ПКР, а также фактором плохого прогноза течения заболевания [18].

Публикации, посвященные исследованию уровня KIM-1 в моче при ПКР, на сегодняшний день в целом немногочисленны, но представленные в них данные убедительно свидетельствуют о том, что это направление перспективно и нуждается в дальнейшем развитии.

Цель исследования — оценка потенциальной клинической значимости KIM-1 как уринологического маркера при раке почки.

Материалы и методы

В исследование включены 67 больных ПКР (41 мужчина, 26 женщин), проходивших обследование и лечение в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период 2018–2019 гг., а также 36 условно здоровых добровольцев (9 мужчин, 27 женщин), составивших контрольную группу. Средний возраст в группе больных ПКР составил 58,4 (32–72) года, в контрольной группе — 43,4 (22–69) года. Распределение обследованных пациентов и лиц контрольной группы по возрасту представлено на рис. 1.

У большинства больных ПКР ($n = 44$; 67 %) по результатам послеоперационного патоморфологического исследования диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 18 (26 %) больных — II или III стадия

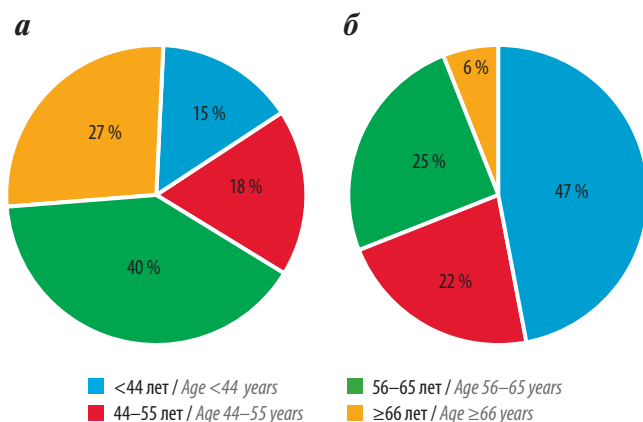


Рис. 1. Распределение по возрасту больных почечно-клеточным раком ($n = 67$) (а) и здоровых лиц контрольной группы ($n = 36$) (б)

Fig. 1. Age distribution of renal cell carcinoma patients ($n = 67$) (a) and healthy subjects in a control group ($n = 36$) (b)

заболевания, у 5 (10 %) – IV стадия. В большинстве случаев ($n = 50$; 75 %) у пациентов установлен морфологический диагноз светлоклеточного ПКР; папиллярный и хромофобный варианты ПКР были представлены меньшим количеством наблюдений – 9 (13 %) и 8 (12 %) соответственно.

Объектом исследования служила средняя порция утренней мочи. У больных мочу собирали до операции, до начала инвазивных диагностических процедур. После хирургического вмешательства в динамике в течение 6 сут обследованы 20 пациентов. У здоровых лиц мочу собирали в рамках профилактического осмотра.

Уровень KIM-1 в моче (uKIM-1) исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-системы EnzoLife Sciences KIM-1 ELISA (США). Преаналитическая подготовка мочи включала ее центрифугирование при 3000 g, 15 мин. Если анализ не проводили в течение суток, образцы мочи разливали по аликвотам и замораживали при температуре -80°C . Срок хранения образцов не превышал 3 мес. В каждой сыворотке параллельно с KIM-1 исследовали уровень креатинина биохимическим методом на анализаторе Beckman Coulter AU680.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Графики и диаграммы строили с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Вошедшие в исследование пациенты и лица контрольной группы различались по возрастному и гендерному составу. Поскольку нельзя было исключить, что эти особенности могут повлиять на средние значения показателя и интерпретацию данных, на первом этапе проведен анализ зависимости уровня uKIM-1 от возраста и пола обследуемых лиц.

Среди больных преобладала старшая возрастная группа – лица 56 лет и более составляли в целом 67 % обследованных пациентов, в то время как в контрольной группе эта возрастная категория составляла только 31 % и возраст почти половины обследованных лиц (47 %) не превышал 44 лет (см. рис. 1). Сравнительный анализ уровней uKIM-1 в отдельных возрастных группах показал, что величина показателя как у здоровых лиц, так и у пациентов не зависит от возраста (рис. 2). Таким образом, сравнение значений показателя uKIM-1 в обследуемых группах было признано правомочным.

В контрольной группе преобладали женщины (75 %), среди больных ПКР – мужчины (61 %). Здоровые мужчины и женщины статистически не различались по среднему уровню uKIM-1 ($p = 0,269$, t-критерий Стьюдента), однако средняя концентрация uKIM-1 у пациентов-мужчин оказалась достоверно выше среднего показателя у пациенток-женщин ($2,8 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,3$ нг/мл соответственно; $p = 0,027$). Это обстоятельство было особо рассмотрено в дальнейшем при анализе полученных данных.

Общее распределение индивидуальных значений uKIM-1 в группах больных ПКР и условно здоровых лиц представлено на рис. 3. Сравнительный анализ величин показателя в обследованных группах показал следующее.

Средний уровень uKIM-1 у больных ПКР составил $2,4 \pm 0,2$ нг/мл (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM); медиана 1,8 нг/мл, интерквартильный размах (IQR) 1,0–3,2), у здоровых лиц – $0,7 \pm 0,1$ нг/мл

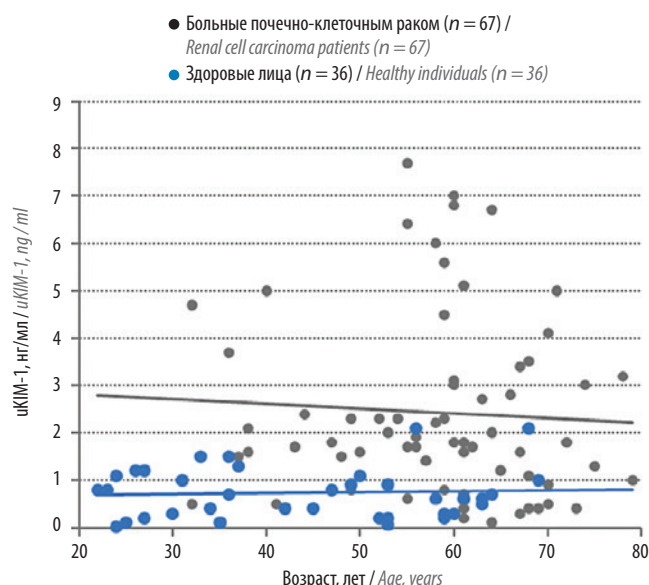


Рис. 2. Распределение значений уровня uKIM-1 в группе больных почечно-клеточным раком и в группе здоровых лиц в зависимости от возраста. Прямые линии – результат линейной аппроксимации данных

Fig. 2. Age-dependent distribution of uKIM-1 levels in renal cell carcinoma patients and healthy individuals. Straight lines correspond to the linear approximation of the data points

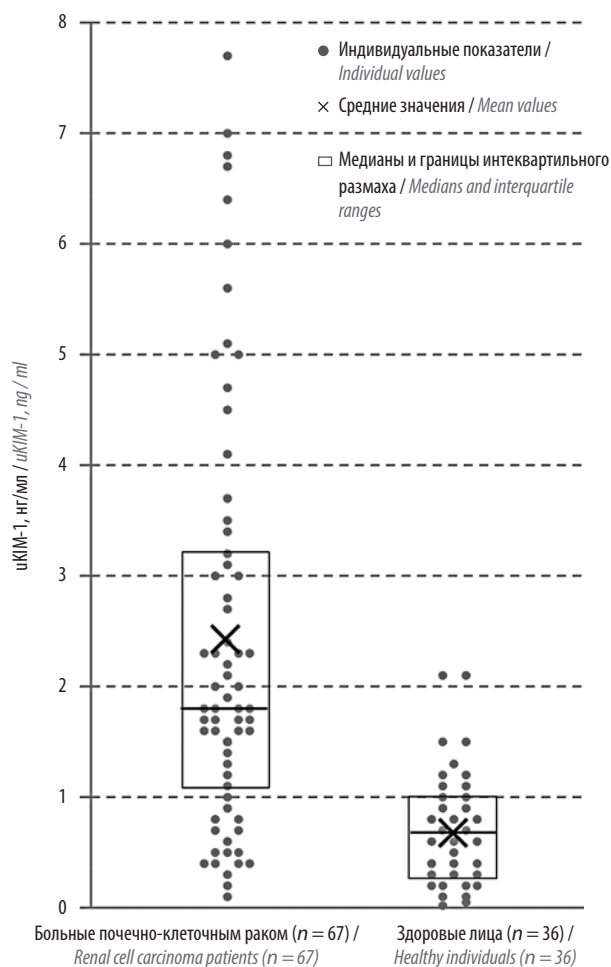


Рис. 3. Уровень uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком и здоровых лиц
Fig. 3. uKIM-1 levels in renal cell carcinoma patients and healthy individuals

(медиана 0,7 нг/мл, IQR 0,3–1,1). Различия между больными ПКР и контрольной группой статистически достоверны ($p < 0,0001$, U-критерий Манна–Уитни).

У 2 больных ПКР наблюдались крайне низкие значения uKIM-1 (0,1 и 0,2 нг/мл), у 10 пациентов уровень uKIM-1 в 2–3 раза превышал среднее значение показателя в данной группе, находясь в диапазоне от 5,0 до 7,8 нг/мл. Количество случаев, в которых величина uKIM-1 превышала 75 % квартиль распределения показателя среди пациентов-мужчин, было почти в 2 раза больше, чем среди больных ПКР женщин (29,3 и 15,4 % соответственно).

В контрольной группе уровни uKIM-1 в отдельных случаях также существенно превышали среднее для группы значение показателя, причем эти случаи с равной частотой относились как к старшей (≥ 56 лет), так и к младшей (< 44 лет) возрастной группе лиц и встречались как у женщин, так и у мужчин.

В группе больных ПКР проведен анализ зависимости уровня uKIM-1 от стадии заболевания. Выявлено, что средняя концентрация uKIM-1 повышается

с увеличением распространенности опухолевого процесса (рис. 4). Так, при I стадии ПКР средний уровень uKIM-1 составил $2,0 \pm 0,2$ нг/мл, при II–III стадиях – $3,0 \pm 0,5$ нг/мл, при IV стадии – $4,4 \pm 1,2$ нг/мл. Различия средних значений показателя между отдельно взятыми I, II–III и IV стадиями ПКР были статистически недостоверны, однако значимый уровень различия был получен при сравнении I стадии ПКР и группы наблюдений, объединяющей II, III и IV стадии заболевания ($p = 0,005$, t-критерий Стьюдента).

В наиболее репрезентативной группе больных с I стадией заболевания (T1N0M0) повышение уровня uKIM-1 коррелировало с увеличением размера опухоли: при T1a среднее значение показателя составило $1,7 \pm 0,3$ нг/мл, при T1b – $2,6 \pm 0,4$ нг/мл (см. рис. 4), однако различия между этими 2 группами были статистически незначимы. Достоверные различия по уровню uKIM-1 выявлены между стадией заболевания I (T1a) и группой, объединяющей II и III стадии ПКР ($p = 0,017$), а также между стадией I (T1a) и стадией IV ($p = 0,0017$, t-критерий Стьюдента).

Сравнение уровней uKIM-1 в зависимости от гистологического типа опухоли выполнено в доминирующей по числу наблюдений группе больных с I стадией ПКР. Это позволяло исключить возможное искажение результатов анализа, обусловленное корреляцией увеличения распространенности опухоли с повышением уровня uKIM-1.

Выявлено, что повышенный уровень uKIM-1 встречается при всех гистологических вариантах ПКР. Так, средний уровень uKIM-1 при светлоклеточной карциноме почки у больных с I стадией ПКР составил $1,8 \pm 0,2$ нг/мл, при папиллярной карциноме – $2,0 \pm 0,1$ нг/мл, при хромофобном раке – $3,0 \pm 1,3$ нг/мл (рис. 5). Различия среднего уровня uKIM-1 у больных с разными гистологическими типами ПКР сохранялись и в подгруппе случаев, относящихся к категории T1a.

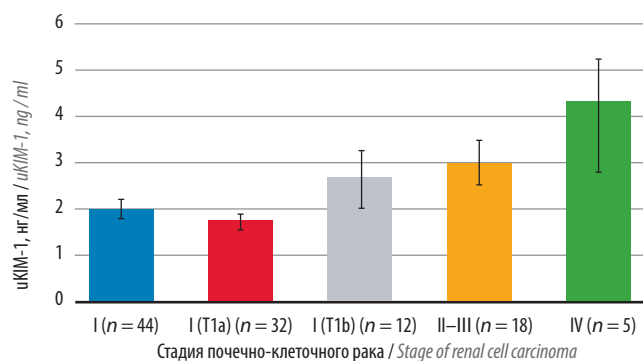


Рис. 4. Уровень uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком разных клинических стадий. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего

Fig. 4. uKIM-1 levels in patients with different clinical stages of renal cell carcinoma. Data are presented as means $\pm$ standard error of the mean

В группе случаев, объединяющей светлоклеточный и папиллярный ПКР, рассмотрена зависимость содержания α КИМ-1 от степени дифференцировки опухоли. Случаи, в которых при патоморфологическом исследовании была установлена высокая и умеренная степень дифференцировки ПКР (G_1 и G_2 ; $n = 10$ и $n = 41$ соответственно), были сопоставимы по уровню α КИМ-1, и среднее значение показателя составило около 2,0 нг/мл (рис. 6). В группе наблюдений, которая включала случаи с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3 ; $n = 7$) и недифференцированного рака (G_4 ; $n = 1$), выявлено значительное увеличение среднего уровня α КИМ-1. Различия между группами G_1 – G_2 и G_3 – G_4 статистически достоверны ($p < 0,0001$, t -критерий Стьюдента). Однако степень дифференцировки не являлась независимым параметром, так как в группе G_1 преимущественно были случаи ПКР I стадии (9/10), в группе G_2 доля случаев с I стадией

заболевания составила 71 % (29/41), в группе G_3 – G_4 преобладали случаи с II и IV стадиями заболевания (7/8).

Тенденции, обнаруженные при анализе распределения значений показателя в зависимости от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, указывают на основную причину различия уровней α КИМ-1 у больных ПКР мужчин и женщин. Так, среди пациентов мужского пола чаще, чем среди женского, ПКР был диагностирован на II или III стадии – в 32 % (13/41) и 19 % (5/26) случаев соответственно. К группе пациентов-мужчин относилась и большая часть случаев, в которых была установлена IV стадия ПКР (4/5), а также все случаи, в которых морфологическая степень дифференцировки светлоклеточного или папиллярного рака почки была классифицирована как G_3 – G_4 .

У 44 больных ПКР мы провели исследование уровня α КИМ-1 до хирургического лечения и на 6-е сутки после операции. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с объемом хирургического вмешательства: нефрэктомия ($n = 18$) и резекция почки ($n = 26$). Выявлено, что динамика уровня α КИМ-1 при разных объемах хирургического вмешательства различается принципиальным образом. Так, повышенный уровень α КИМ-1 до операции после нефрэктомии существенно снижался: средние значения показателя составили $3,3 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,2$ нг/мл соответственно. В группе больных, которым выполняли резекцию почки, уровень α КИМ-1, напротив, возрастал: средние значения показателя до и после операции составили $1,6 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,3$ нг/мл соответственно.

У 13 из этих больных мы более детально проследили динамику изменения уровня α КИМ-1 на протяжении 6 сут после хирургического вмешательства (у 9 – после резекции почки и у 4 – после нефрэктомии). Выявлено, что после нефрэктомии у больных наблюдалось плавное снижение уровня α КИМ-1, и через 6 сут маркер достигал значений, приближающихся к таковым у здоровых лиц. На 2-е сутки после резекции почки наблюдалось значимое повышение уровня α КИМ-1, на 4-е сутки показатель снижался, но к 6-м суткам после операции его уровень оставался достоверно выше, чем у больных, перенесших нефрэктомию (рис. 7).

Обсуждение

В результате настоящего исследования показано, что больные ПКР достоверно отличаются от здоровых лиц повышенной концентрацией в моче белка КИМ-1. Уровень α КИМ-1 не зависит от возраста, а у больных ПКР возрастает с увеличением размера первичной опухоли и коррелирует со стадией заболевания. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [9, 12, 16].

Интересно отметить, что если в ряду категорий, отражающих распространенность опухолевого процесса,

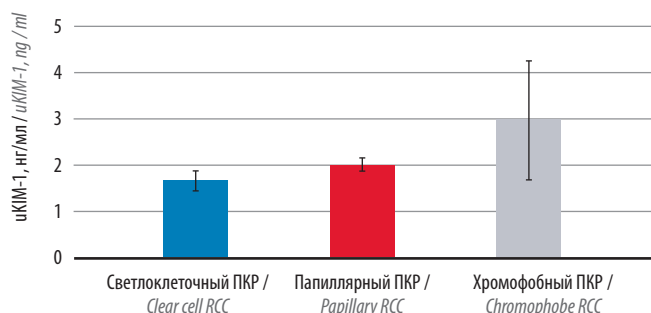


Рис. 5. Уровень α КИМ-1 у больных почечно-клеточным раком (ПКР) с I стадией заболевания и опухолями разных гистологических типов. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего

Fig. 5. α KIM-1 levels in patients with stage I renal cell carcinoma (RCC) and different histological subtypes of the tumor. Data are presented as means $\pm$ standard error of the mean

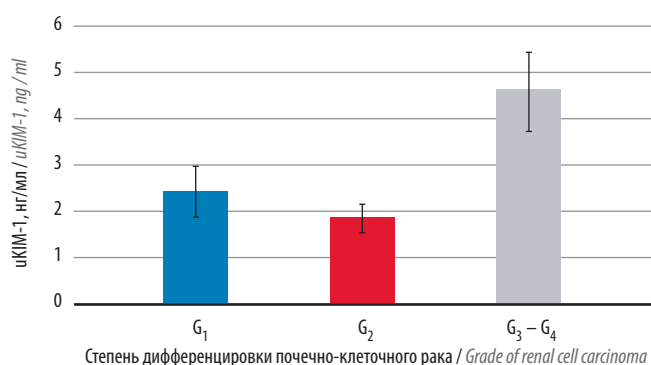


Рис. 6. Уровень α КИМ-1 у больных светлоклеточным и папиллярным почечно-клеточным раком в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего

Fig. 6. α KIM-1 levels in patients with clear cell or papillary renal cell carcinoma in dependence of tumor grade. Data are presented as means $\pm$ standard error of the mean

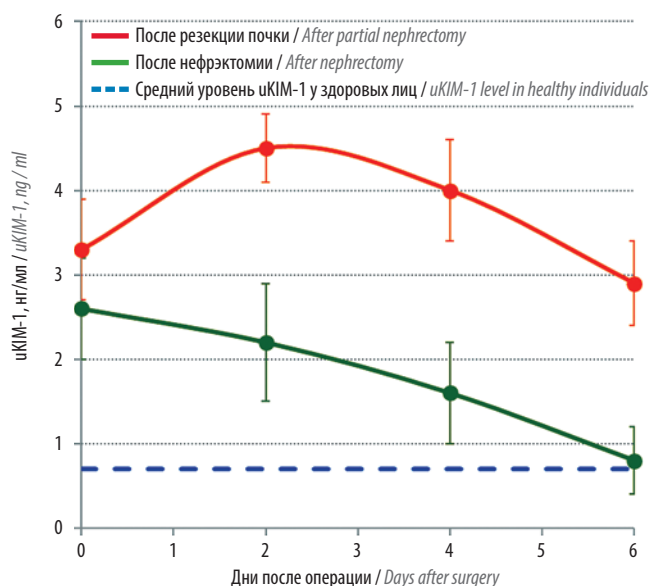


Рис. 7. Динамика уровня uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком после резекции почки и нефрэктомии. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего

Fig. 7. The dynamics of uKIM-1 in renal cell carcinoma patients after partial nephrectomy or nephrectomy. Data are presented as means $\pm$ standard error of the mean

нарастание уровня uKIM-1 прослеживается только в виде тенденции, то между «крайними» категориями (I (T1a) и IV стадии заболевания) эти различия становятся статистически достоверными. Это является дополнительным свидетельством того, что прямая корреляция между увеличением уровня uKIM-1 и клинической стадией ПКР отражает реально происходящие в почке патофизиологические изменения. Поскольку развитие злокачественной опухоли — непрерывный процесс, который подразделяют на клинические стадии условно для определенности в выборе тактики лечения, то достоверные различия по численным параметрам между ближайшими категориями стадирования с биологических позиций маловероятны.

По данным литературы, различные гистологические варианты ПКР различаются по уровню экспрессии KIM-1 в опухолевых клетках. По результатам иммуногистохимических исследований повышенная экспрессия KIM-1 наиболее характерна для опухолей, которые происходят из клеток эпителия проксимальных канальцев почки: при светлоклеточной карциноме, которая составляет до 75 % всех новообразований почки, экспрессия KIM-1 наблюдается достаточно часто (71–86 %), при папиллярном ПКР — обнаруживается в подавляющем большинстве случаев (80–91 %) [9, 11, 13, 14]. Иммуногистохимически KIM-1 крайне редко выявляется в клетках хромофобного ПКР [9, 11, 14], источником роста которого считаются дистальные отделы нефрона. Значительная часть исследований, посвященных оценке уровня uKIM-1 у больных ПКР,

концентрирует внимание на случаях светлоклеточной и папиллярной карциномы [12, 13, 16], а сведения об уровне uKIM-1 при хромофобном раке почки, который к тому же встречается реже, чем другие гистологические варианты карцином данной локализации, представлены единичными наблюдениями — всего 11 случаев в 3 независимых публикациях [9, 14, 19]. При этом во всех описанных случаях у больных хромофобным ПКР концентрация uKIM-1 превышает значения показателя у здоровых лиц.

В обследованную нами группу больных вошли 8 наблюдений хромофобного ПКР, что сопоставимо со всеми случаями данного гистологического типа опухоли, для которых в литературе есть сведения об уровне uKIM-1. У большинства больных хромофобным ПКР нами выявлен повышенный уровень uKIM-1. При этом стратификация больных по стадии заболевания и размеру первичного узла показала, что в выборке наблюдений, соответствующих I стадии заболевания и категории T1a, концентрация uKIM-1 при хромофобном раке может даже превышать значения показателя у пациентов с другими гистологическими вариантами ПКР.

Таким образом, с учетом данных литературы можно заключить, что низкая экспрессия KIM-1 в клетках хромофобного рака почки, определяемая иммуногистохимически, не является препятствием для использования уровня uKIM-1 как показателя патологических изменений в почечной ткани, обусловленных опухолевым ростом. Интересно отметить, что в плазме крови больных хромофобным ПКР уровень KIM-1 практически не отличается от такового у здоровых лиц, в то время как при папиллярной или светлоклеточной карциноме почки существенно повышен [3].

На сегодняшний день однозначного ответа на вопрос, что является причиной увеличения содержания uKIM-1 при раке почки, нет. W.K. Han и соавт. предположили, что повышение продукции KIM-1 в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев при ПКР может быть следствием их обструкции или ишемии, возникающей при сдавлении тканевых структур [9]. Источником повышенной концентрации uKIM-1 при этом могут служить как клетки ПКР, так и окружающая опухоль измененная паренхима почки. Как следствие, степень повышения уровня uKIM-1 может определяться его экспрессией в опухолевых клетках, размером опухолевой массы, а также продукцией этого гликопротеина клетками поврежденных проксимальных канальцев [9]. Однако впоследствии T. Cuadros и соавт. пришли к выводу о том, что ишемия ткани, вызванная механическим сдавлением или хирургическими манипуляциями, как и паракринные эффекты опухолевых клеток, не может служить убедительным объяснением конститутивной активизации синтеза KIM-1 в тубулярном эпителии при ПКР.

Авторы заключили, что повышенная экспрессия KIM-1 в морфологически неизменной ткани, в частности при светлоклеточном варианте рака почки, может быть отражением индивидуальной наследственной предрасположенности к развитию данного типа опухоли [13]. Интересно отметить, что с этим предположением перекликаются результаты исследования EPIC, которые показали, что в группе лиц, у которых в рамках диагностического мониторинга был установлен клинический диагноз ПКР, средний уровень KIM-1 в плазме крови за 1–5 лет до выявления заболевания был в 2,5 раза выше, чем у здоровых лиц [18].

Полученные нами данные о характере динамики уровня uKIM-1 после операции в целом согласуются с результатами, полученными другими авторами [12, 14, 16, 20], и позволяют сделать следующие важные заключения. Прежде всего, повышение уровня uKIM-1 у первичных больных ПКР обусловлено наличием опухолевого процесса в почке, нефрэктомия приводит к его «нормализации». В нашем исследовании на 6-е сутки после резекции почки средний по группе уровень uKIM-1, несмотря на общую тенденцию к снижению, превышал соответствующие значения в группе больных, которым выполнялась нефрэктомия, а также средние значения показателя в контрольной группе. Поскольку повышенная экспрессия KIM-1 является маркером повреждения эпи-

телиа проксимальных канальцев почки, а увеличение его концентрации в моче может происходить при нефропатиях различного генеза, в том числе при интерстициальном воспалении [7], транзиторное повышение уровня uKIM-1 после резекции почки может быть последствием ишемии, возникающей при пережатии кровеносных сосудов, либо обусловлено воспалительным процессом в паренхиме органа после хирургического вмешательства. С учетом данных аналогичных исследований можно полагать, что концентрация uKIM-1 у больных ПКР достигает базового уровня примерно через месяц после операции.

Заключение

Корреляция со стадией заболевания, размером и степенью дифференцировки опухоли у первичных больных ПКР, а также характер динамики показателя после хирургического удаления опухоли свидетельствуют о том, что uKIM-1 может претендовать на роль уринологического маркера ПКР. Предположительно, в онкоурологии uKIM-1 может представлять практический интерес не только для уточняющей диагностики ПКР, но и для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания. Полученные результаты подтверждают необходимость углубленного и расширенного исследования uKIM-1 как опухолеассоциированного маркера ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 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, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. 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. [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. (In Russ.)].
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Маркер KIM-1 в ранней диагностике почечно-клеточного рака. Технологии живых систем 2019;16(1):5–20. DOI: 10.18127/j20700997-201901-01. [Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Marker KIM-1 in the early diagnosis of renal cell carcinoma. Tekhnologiya zhivyykh system = Technologies of Living Systems 2019;16(1):5–20. (In Russ.)].
4. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. Ren Fail 2016;38(10):1567–73. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1193816.
5. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286(3):F552–63. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2002.
6. Wasung M.E., Chawla L.S., Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? Clin Chim Acta 2015;438:350–7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
7. Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. Clin Chim Acta 2018;487:15–21. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.011.
8. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. Biochem Pharmacol 2019;170:113664. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113664.
9. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. J Am Soc Nephrol 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
10. 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.
11. 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. [Article in Chinese].
12. Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C. et al. Sensitivity and specificity of urinary

- neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 2011;34(5):391–8. DOI: 10.1159/000330851.
13. Cuadros T., Trilla E., Vilà M.R. et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/ kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/ kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013;49(8):2034–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.020.
 14. Zhang P.L., Mashni J.W., Sabbisetti V.S. et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):379–88. DOI: 10.1007/s11255-013-0522-z.
 15. Mijugović M., Stanojević I., Milović N. et al. KIM-1 and AQP-1 in patients with clear renal cell carcinoma: potential noninvasive biomarkers. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(3):266–72. DOI: 10.2298/vsp150124006m.
 16. Mijugović M., Stanojević I., Milović 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.
 17. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Naberezhnov D.S. et al. Kidney Injury Molecule-1(KIM-1) in blood plasma of patients with clear-cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2019;167(3):388–92. DOI: 10.1007/s10517-019-04533-w.
 18. 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.
 19. 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;31:1541–5. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
 20. Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Кит О.И. и др. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака. *Общая реаниматология* 2017;13(6):38–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47. [Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Kit O.I. et al. The dynamics of acute renal impairment markers during a surgery for kidney cancer. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2017;13(6):38–47. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.Ю. Кануков: получение материала для исследования, сбор и анализ клинических данных, написание текста рукописи;
 Н.С. Сергеева: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, анализ литературы по теме статьи и полученных данных;
 Т.А. Кармакова: анализ литературы по теме статьи, статистическая обработка материала;
 Н.В. Маршутина: получение и анализ данных лабораторного исследования, написание текста рукописи;
 М.П. Солохина: получение данных лабораторного исследования;
 К.М. Ньюшко: анализ литературы по теме статьи, анализ клинических данных и критический вклад в их интерпретацию;
 Б.Я. Алексеев: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;
 А.Д. Каприн: идея, критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии рукописи.

Authors' contributions

K.Yu. Kanukov: obtaining material for research, collection and analysis of clinical data, article writing;
 N.S. Sergeeva: development of the concept of scientific work, developing the research design, analysis of the literature on the topic of the article, analysis of the obtained data;
 T.A. Karmakova: analysis of the literature on the topic of the article, statistical processing of material;
 N.V. Marshutina: obtaining and analysis of laboratory research data, article writing;
 M.P. Solokhina: laboratory data acquisition;
 K.M. Nyushko: analysis of the literature on the topic of the article, clinical data analysis and critical contribution to their interpretation;
 B.Ya. Alekseev: critical review of the manuscript with valuable intellectual content;
 A.D. Kaprin: idea, critical review of the manuscript with valuable intellectual content, approval of the final manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Кануков / K.Yu. Kanukov: <https://orcid.org/0000-0001-8160-2289>
 Н.С. Сергеева / N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>
 Т.А. Кармакова / T.A. Karmakova: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>
 Н.В. Маршутина / N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>
 М.П. Солохина / M.P. Solokhina: <https://orcid.org/0000-0003-0676-600X>
 К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 51 от 25.02.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No 51 dated 25.02.2018.

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

Статья поступила: 15.04.2020. Принята к публикации: 07.06.2020.

Article submitted: 15.04.2020. Accepted for publication: 07.06.2020.

Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке?

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Стратегия лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) трансформировалась с появлением антиангиогенных препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы (ТКИ), нацеленных на рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКИ). Оба варианта лечения улучшили прогноз заболевания и изменили естественное течение мПКР. Клинические исследования были сосредоточены на оценке комбинированных схем, содержащих ИКИ и VEGFR-направленные ТКИ. Комбинация акситиниба с пембролизумабом (исследование KEYNOTE-426) показала лучшие результаты по сравнению с сунитинибом у пациентов с мПКР, не получавших ранее системную терапию. В настоящей статье обсуждены обоснование комбинации ИКИ и ТКИ на основе доклинических данных, а также клинические результаты, полученные при использовании комбинации акситиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии в клинических исследованиях при мПКР.

Ключевые слова: ангиогенез, комбинированный режим терапии, ингибитор иммунной контрольной точки, иммунотерапия, почечно-клеточный рак, ингибитор тирозинкиназы

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке? Онкоурология 2020;16(3):29–37.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37



Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma?

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

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

The treatment strategy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) has evolved with the emergence of anti-angiogenic drugs, in particular tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and immune checkpoint inhibitors (ICIs). Both treatment options improved patient outcomes and altered the natural history of mRCC. Clinical studies have focused on evaluating combination regimens containing ICI and VEGFR-targeted TKIs. The combination of axitinib with pembrolizumab (KEYNOTE-426) showed better results compared to sunitinib in patients with mRCC who had not previously received systemic therapy. In this article, we discuss the rationale for the combination of ICI and TKI based on preclinical data, as well as the clinical results obtained with the combination of axitinib with pembrolizumab in first-line patients in clinical trials.

Key words: angiogenesis, combination, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma? Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):29–37. (In Russ.).

Введение

Ежегодно во всем мире диагностируют около 400 тыс. случаев почечно-клеточного рака (ПКР), причем почти у трети пациентов на момент постановки диагноза отмечают местно-распространенный или метастатический процесс [1, 2]. В большинстве случаев диагностируют светлоклеточную почечно-клеточную карциному, которая обычно характеризуется инактивацией гена Von Hippel–Lindau (VHL) и снижением регуляции факторов, индуцируемых гипоксией (HIF),

с учетом ангиогенеза и пролиферации. Ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), нацеленные на ангиогенез посредством ингибирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, изменили прогноз метастатического ПКР (мПКР), так как вызывали существенный уровень ответа и улучшали показатели выживаемости [3]. Тем не менее у большинства пациентов в конечном итоге развивались лекарственная устойчивость и прогрессирование заболевания во время терапии [4, 5]. Знание роли иммунной системы в канцерогенезе привело к смене парадигмы

в подходе к лечению мПКР [6]. Было показано, что ингибиторы иммунной контрольной точки (ICI), нацеленные на поверхностные рецепторы опухолевых или иммунных клеток, запускающие иммунную толерантность, эффективны у пациентов, как не получавших, так и ранее получавших лечение при мПКР [7]. Комбинированные стратегии были разработаны для обхода механизмов *de novo* или адаптивного иммунного сопротивления, которые могут встречаться при монотерапии, в целях достижения синергетического противоопухолевого эффекта [8].

В настоящей статье мы обсуждаем обоснование комбинации ICI и TKI на основе доклинических данных, а также клинические результаты, полученные при использовании комбинации акситиниба с пембролизумабом у пациентов в 1-й линии терапии в клинических исследованиях при мПКР.

Акситиниб в 1-й линии лечения метастатического почечно-клеточного рака

Акситиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор TKI, селективный в отношении рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типов. Он зарегистрирован для лечения распространенного ПКР после неэффективности 1 и более линий системной терапии. Акситиниб представляет собой аденозинтрифосфатный конкурентный ингибитор, связывающийся с нефосфорилированной (неактивированной) конформацией «DFG-снаружи» каталитического домена рецепторной TKI.

По данным ферментативных анализов отмечено, что акситиниб весьма мощно ($K_i = 28$ пмоль/л) подавляет киназную активность человеческого рекомбинантного белка VEGFR 2-го типа, содержащего юкстамембранный домен. В дополнительных анализах киназной активности выявлено мощное и аденозинтрифосфатное конкурентное ингибирование VEGFR 1, 2 и 3-го типов, а также рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR- β) под воздействием акситиниба, но не прочих киназ, относящихся к близкородственным семействам.

Анализы связывания рецепторов и изучение клеток подтверждают, что акситиниб является мощным и селективным ингибитором VEGFR 1, 2 и 3-го типов [9]. В исследовании III фазы, в котором сравнивались акситиниб и сорафениб в лечении распространенного светлоклеточного ПКР у пациентов, ранее не получавших лечение, осуществлялась рандомизация в соотношении 2:1 ($n = 192$ в группе акситиниба, $n = 96$ в группе сорафениба). Значимых различий по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами акситиниба и сорафениба не выявлено; данный показатель составил 10,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,1) и 6,5 мес (95 % ДИ 4,7–8,3) соответственно с отношением рисков (ОР) после

стратификации 0,77 (95 % ДИ 0,56–1,05). Частота объективных ответов (ЧОО), подтвержденных независимым экспертным комитетом, в группе акситиниба (32 %) была статистически значимо выше соответствующего показателя в группе сорафениба (15 %), при этом ОР составило 2,21 (95 % ДИ 1,31–3,75; $p = 0,0006$). Наиболее распространенными нежелательными явлениями (≥ 20 %), отмечавшимися на фоне терапии акситинибом, были диарея, артериальная гипертензия, снижение массы тела, утомляемость, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, дисфония, астения, гипотиреоз и тошнота [9]. Нежелательные явления, наблюдающиеся при применении акситиниба в клинических исследованиях, были признаны контролируемыми и в целом обратимыми. В исследовании монотерапии акситинибом была подтверждена его клиническая эффективность при распространенной почечно-клеточной карциноме.

Почечно-клеточный рак – иммуногенная опухоль

На основании ряда сообщений о спонтанных ремиссиях у пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, данных об инфильтрации опухолевой ткани антигенспецифичными лимфоцитами [10], а также на основании того факта, что интерлейкин 2 в высоких дозах может вызывать стойкий долгосрочный ответ в небольшой субпопуляции пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, эта опухоль расценивается как иммунореактивная. При почечно-клеточной карциноме повышение экспрессии рецепторов белка типа 1, связанного с программируемой клеточной гибелью (programmed cell death protein 1, PD-1), в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах и его лиганда PD-L1 в опухолевой ткани коррелирует с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [11, 12]. Эти сведения являются основанием для применения иммунотерапевтического подхода в лечении почечно-клеточной карциномы.

Адаптивные иммунные механизмы играют важнейшую роль в контроле над ростом злокачественных новообразований и их эрадикации благодаря процессу, обозначаемому как иммунный надзор. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL, обозначаемые также как CD8⁺ или эффекторные Т-лимфоциты), играющие центральную роль в адаптивных иммунных ответах, могут активироваться и вызывать гибель клеток путем распознавания антигенов, специфичных для опухоли или ассоциированных с ней, представленных на поверхности антигенпрезентирующих клеток [13–15]. Активация Т-лимфоцитов плотно контролируется дополнительными как стимулирующими, так и ингибирующими сигналами, триггерами которых являются взаимодействия между Т-клеточными рецепторами (TCR) и их лигандами. Ингибирующие

сигнальные механизмы, также обозначаемые как ICI, играют важнейшую роль для поддержания толерантности иммунной системы по отношению к собственному организму, сводя к минимуму побочное повреждение тканей в процессе иммунных ответов на патогенные возбудители.

PD-1 — представитель большого семейства CD28/CTLA4, регулирующих активность Т-лимфоцитов, а опосредованная PD-1 ICI играет важнейшую роль в регуляции активности эффекторных Т-лимфоцитов в периферических тканях, включая опухоли. Связывание PD-1 с лигандами — лигандом программируемой гибели типа 1 (PD-L1) и/или лигандом программируемой гибели типа 2 (PD-L2) — запускает нисходящую сигнальную последовательность в Т-лимфоцитах, вызывающую ослабление выработки таких цитокинов, как интерлейкин 2 и интерферон γ , замедляет пролиферацию клеток, ослабляет эффект Т-лимфоцитов или их функциональную активность, а также ухудшает их выживание [10, 13, 16, 17]. Отмечена экспрессия PD-L1 на поверхности многих злокачественных клеток у человека, в том числе при почечно-клеточной карциноме. Описана связь экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками с неблагоприятным прогнозом при ряде злокачественных новообразований, включая почечно-клеточную карциному [18]. Злокачественные новообразования у человека могут использовать ряд сигнальных путей, опосредованных ICI, что позволяет им ускользать от механизмов иммунного надзора. Таким образом, восстановление эндогенного противоопухолевого иммунитета путем блокады ICI оказалось привлекательной стратегией иммунотерапии злокачественных новообразований. Успех клинической разработки ингибиторов ICI существенно изменил представление о возможностях противоопухолевой терапии [10, 18–21].

Пембролизумаб в 1-й линии лечения метастатического почечно-клеточного рака

Пембролизумаб представляет собой высокоселективное и мощное гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4/каппа, разработанное в целях прямой блокады взаимодействия между PD-1 и лигандами данного белка PD-L1 и PD-L2. Подобная блокада усиливает функциональную активность целевых лимфоцитов, способствующую регрессу опухоли и в конечном итоге ее иммунному отторжению.

В исследовании KEYNOTE-427 оценивали пембролизумаб в 1-й линии терапии мПКР [22]. Это нерандомизированное исследование II фазы, которое включало 2 когорты (светлоклеточный и несветлоклеточный мПКР). В когорту А были включены 110 пациентов с мПКР со светлоклеточным подтипом: с благоприятным 37,3 %, промежуточным 47,3 % и плохим

прогнозом 15,5 % в соответствии с прогностической классификацией Международного консорциума базы данных мПКР (IMDC). При медиане наблюдения 22,6 мес использование пембролизумаба продемонстрировало ЧОО 36,4 %, при этом у пациентов с промежуточным/плохим прогнозом была достигнута более высокая ЧОО по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом (39,7 % по сравнению с 31,0 %). Данные выживаемости показали, что медиана ВВП составила 7,1 мес, 12-месячная общая выживаемость (ОВ) — 88,2 %, а медиана ОВ не была достигнута. Нежелательные явления, связанные с лечением, имели место у 81,8 % пациентов и включали чаще всего усталость (29,1 %) и зуд (28,2 %).

Доклиническое обоснование комбинации иммунотерапии и таргетных препаратов при метастатическом почечно-клеточном раке

Наиболее распространенное генетическое изменение, связанное с развитием ПКР, происходит в гене *VHL*, который может быть изменен до 90 % случаев [22]. Основная функция гена *VHL* заключается в регулировании уровней нескольких внутриклеточных белков, включая индуцируемый гипоксией фактор (HIF) 1 α и 2 α [23]. Эти внутриклеточные белки служат в качестве факторов транскрипции, связываясь с ДНК, что приводит к активизации проонкогенных генов, включая гены, участвующие в ангиогенезе [23]. Поскольку новые данные признают активную роль иммунной системы в канцерогенезе, появился дальнейший интерес к пониманию взаимодействия ангиогенеза и иммуносупрессии, что, по-видимому, способствует развитию и прогрессии опухоли [24, 25]. Действительно, проангиогенные факторы могут влиять на иммунную среду путем прямого воздействия на иммунные клетки или косвенного воздействия на эндотелий [26]. Проангиогенные молекулы связывают родственные рецепторы, экспрессируемые иммунными клетками, воздействуя непосредственно на иммунные клетки [26]. VEGF ингибирует врожденную иммунную систему, препятствуя дифференцировке моноцитов в зрелые дендритные клетки и повышая экспрессию PD-L1 на дендритных клетках [27–29]. Увеличивается присутствие миелоидных клеток-супрессоров, которые характеризуются иммуносупрессивными функциями [30]. VEGF также ингибирует адаптивную иммунную систему, блокируя дифференцировку клеток-предшественников в CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки [31]. Кроме этого, VEGF активирует экспрессию ICI PD-1 и CTLA4 на клетках иммунной системы, что приводит к истощению Т-клеток и неблагоприятным исходам [32–34]. В отличие от ингибирующего действия на эффекторные Т-клетки VEGF также повышает уровни регуляторных Т-клеток, поддерживая иммуносупрессивный контекст [35]. Проангиогенные факторы также

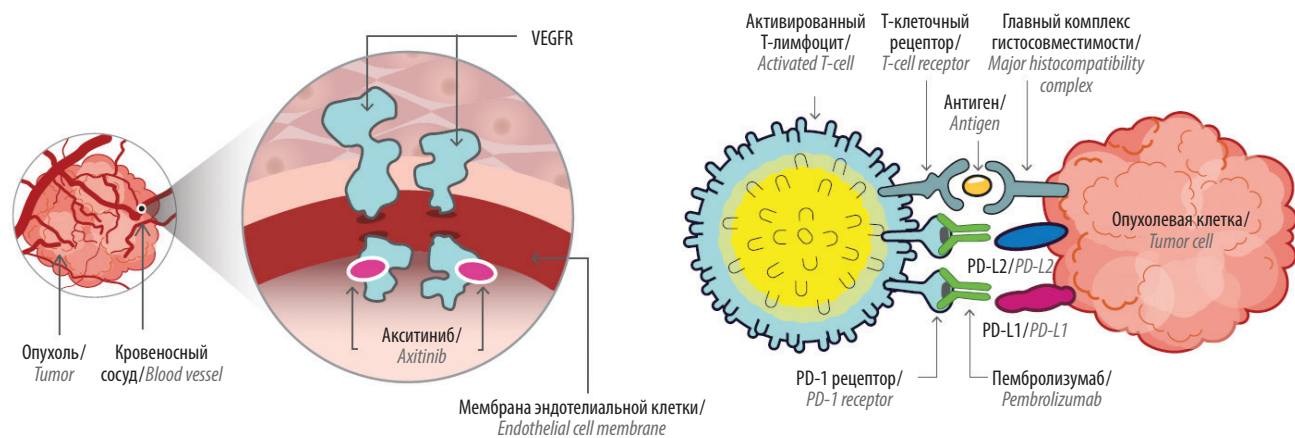
вызывают изменения экспрессии белка на эндотелиальных клетках, которые ограничивают инфильтрацию иммунных клеток [36], а именно молекула 1-го типа межклеточной адгезии (ICAM1) подавляется в эндотелиальных клетках, очищенных из образцов, полученных из опухолевых клеток человека [37]. Следовательно, эндотелиальные клетки становятся непроницаемым барьером для иммунных клеток, что вызывает апоптоз CD8⁺-Т-клеток и активацию PD-L1/-L2 [38, 39]. Проангиогенные молекулы также приводят к образованию aberrантных опухолевых сосудов, которые могут способствовать нарушению инфильтрации иммунных клеток, плохой перфузии и гипоксии [40]. Гипоксия опухоли может привести к широкому спектру дефектов, которые затрагивают несколько компонентов иммунной системы, включая эффекторные Т-клетки [41]. В условиях гипоксии раковые клетки могут рекрутировать регуляторные Т-клетки, а связанные с опухолью макрофаги дифференцируются в фенотип M2, который может оказывать иммуносупрессивное действие [42].

Таким образом, изменения в гене *VHL* облегчают онкогенный процесс благодаря иммуносупрессивному эффекту, потенциально влияя одновременно на праймирование, перенос и проникновение Т-клеток [34, 43].

Антиангиогенные препараты могут восстанавливать дифференцировку дендритных клеток, снижать уровень миелоидных клеток-супрессоров и уровни регуляторных Т-клеток [27, 35, 44, 45]. Антиангиогенные препараты также могут приводить к нормализации сосудистой сети опухоли и уменьшению гипоксии, что оказывает глубокое положительное влияние на инфильтрацию иммунных клеток в опухоли [42, 46]. Таким образом, существует серьезное обоснование для комбинирования ИС1 и ТК1 (рис. 1), так как доклинические модели продемонстрировали интерес таких ассоциаций с сообщениями о синергетических противоопухолевых эффектах, создающих фон для оценки этих схем при мПКР [47–49].

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака

Комбинация пембролизумаб + акситиниб была первоначально оценена в исследовании KEYNOTE-035 фазы Ib. В это исследование были включены пациенты с мПКР, не получавшие системную терапию и ранее перенесшие нефрэктомия. Монотерапию акситинибом 5 мг 2 раза в день + пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед получали 11 пациентов, которые



Акситиниб – мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типов / Axitinib is a potent and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinases 1, 2, and 3.

Сигнальные пути этих рецепторов принимают участие в патологическом ангиогенезе, росте опухоли и опухолевой прогрессии / Signaling pathways of these receptors are involved in pathological angiogenesis, tumor growth, and tumor progression

Пембролизумаб связывается с рецептором белка типа 1, связанного с программируемой клеточной гибелью (PD-1) и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, восстанавливая противоопухолевый иммунитет / Pembrolizumab binds to the programmed death receptor-1 (PD-1) and blocks its interaction with the ligands PD-L1 and PD-L2, restoring antitumor immunity

Рис. 1. Обоснование комбинированной терапии акситинибом и пембролизумабом

Fig. 1. Rationale for combination therapy with axitinib and pembrolizumab

были включены в стадию определения дозы. Сообщалось о 3 дозозависимых токсических эффектах, включая 1 случай транзиторной ишемической атаки и 2 случая токсичности, связанной с акситинибом. Еще 41 пациент был зачислен в фазу расширения дозы. Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, включая гипертонию, диарею, усталость и повышение концентрации аланинаминотрансферазы, наблюдались у 34 пациентов. При использовании данного режима была достигнута ЧОО 78 % [50].

В продолжающемся исследовании III фазы KEYNOTE-426 проводится сравнение эффективности и безопасности комбинации пембролизумаб + акситиниб ($n = 432$) с сунитинибом ($n = 429$) при мПКР у ранее не леченых пациентов. Комплементарными конечными точками явились ВБП и ОВ в общей популяции (рис. 2). Среди 822 пациентов, у которых был оценен статус экспрессии PD-L1, 60,5 % больных имели комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 (рассчитанный как отношение опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток) с использованием иммуногистохимического анализа 22C3. При медиане наблюдения 12,8 мес в группе комбинированной терапии показано статистически достоверное превосходство по ЧОО (59,3 % против 35,7 %), показателям ВБП (медиана ВБП 15,1 мес против 11,1 мес; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,84) и ОВ (медиана ОВ не достигнута в обеих группах; ОР 0,53; 95 % ДИ 0,38–0,74). Полный ответ чаще встречался при использовании комбинации

пембролизумаб + акситиниб (5,8 % против 1,9 %). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, была в целом сопоставима между группами исследования как любой степени тяжести (96,3 % против 97,6 %), так и 3–4-й степеней (62,9 % против 58,1 %) [51].

На недавно завершившемся конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO 2020) был представлен анализ обновленных результатов исследования KEYNOTE-426, полученных в группах комбинации пембролизумаб + акситиниб и сунитиниба при минимальном сроке наблюдения 23 мес [52]. Медиана ОВ так и не была достигнута в группе комбинации (рис. 3), при этом достоверные преимущества в ее пользу сохранялись (ОР 0,68; $p < 0,001$). В общей когорте пациентов 2-летняя ОВ составила 74 % при использовании комбинации пембролизумаб + акситиниб и 68 % при терапии сунитинибом; 2-летняя ВБП – 38 и 27 % соответственно (ОР 0,71).

Оцененная при минимальном времени наблюдения 23 мес ЧОО увеличилась (рис. 4). Ответы на комбинированное лечение имели 60,2 % больных, на терапию сунитинибом – 39,9 %. Важно отметить, что у 8,8 % больных терапия пембролизумабом и акситинибом приводила к полным ответам. У пациентов с благоприятным прогнозом согласно критериям IMDC 2-летняя ОВ, 2-летняя ВБП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 85 и 88 %, 45 и 35 %, 69,6 и 50,4 % соответственно. Частота полных ответов в группе благоприятного прогноза была 11 и 6 %. У пациентов с промежуточным

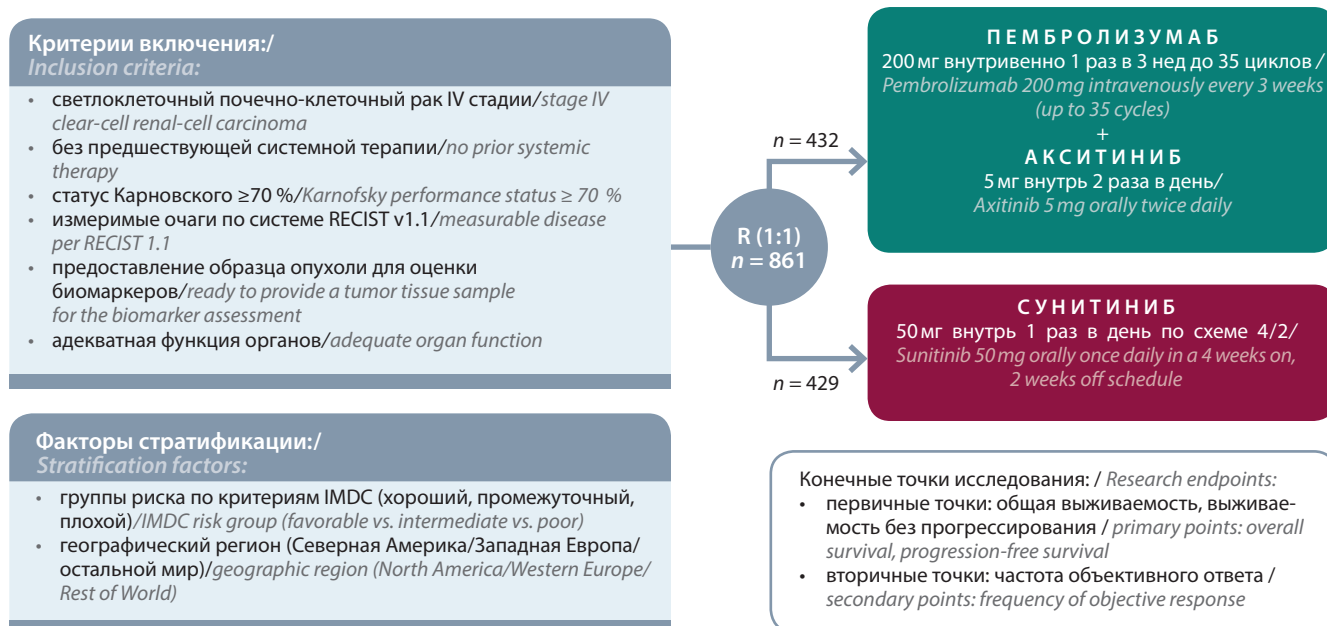


Рис. 2. Дизайн исследования III фазы KEYNOTE-426 (воспроизведено из [52] с разрешения авторов)

Fig. 2. Design of the phase III KEYNOTE-426 trial (reproduced from [52] with permission of the authors)

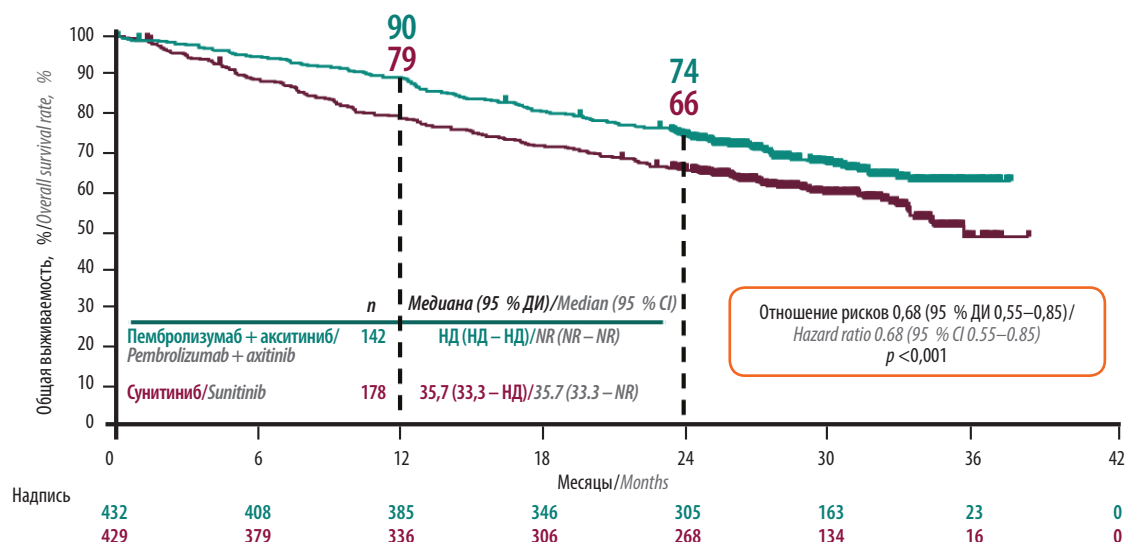


Рис. 3. Общая выживаемость в исследовании KEYNOTE-426 (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута

Fig. 3. Overall survival in the KEYNOTE-426 trial (reproduced from [52] with permission of the authors). CI – confidence interval; NR – not reached

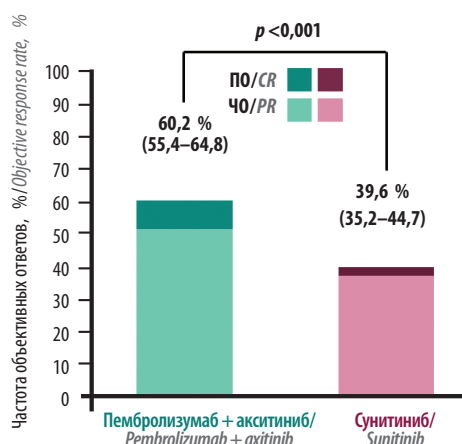
и неблагоприятным прогнозом 2-летняя ОВ, 2-летняя ВВП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 69 и 56 %, 34 и 23 %, 55,8 и 35,2 %, а частота полных ответов – 8 и 2 % соответственно.

Токсичность ≥ 3 -й степени в группах практически не изменилась по сравнению с показанной при первичном анализе (66,9 % против 62,4 %). Наиболее часто встречаемые нежелательные явления в исследовании KEYNOTE-426 представлены на рис. 5.

Кроме обновленных данных по эффективности и безопасности на ASCO 2020 был представлен весьма интересный подгрупповой анализ зависимости ОВ от глубины ответа на терапию (процента уменьшения размера опухоли по сравнению с наблюдаемым

до лечения). Показано, что увеличение глубины ответа опухоли связано с увеличением ОВ в группе пембролизумаб + акситиниб. Так, показатели ОВ у пациентов, которые были живы через 6 мес после рандомизации и у которых наблюдалось уменьшение размера опухоли на 80 % и более, по-видимому, были сопоставимы с показателями у пациентов, у которых был достигнут подтвержденный полный ответ согласно критериям RECIST v1.1. В группе пациентов, получавших сунитиниб, такой закономерности не выявлено (рис. 6).

Таким образом, проведенный анализ с минимальным наблюдением 23 мес подтвердил полученные ранее данные, а также показал, что комбинация пембролизумаб + акситиниб при увеличении времени наблюдения



	Пембролизумаб + акситиниб (n = 432)/ Pembrolizumab + axitinib (n = 432)	Сунитиниб (n = 429)/ Sunitinib (n = 429)
Лучший ответ, n (%):/Best response, n (%):		
ПО/CR	38 (8,8)	13 (3,0)
ЧО/PR	222 (51,4)	158 (36,8)
стабилизация заболевания/stabilization of the disease	100 (23,1)	150 (35,0)
прогрессирование заболевания/disease progression	49 (11,3)	74 (17,2)
не оценено/not rated	16 (3,7)	28 (6,5)
не могло быть оценено/could not be assessed	7 (1,6)	6 (1,4)
Медиана (диапазон) продолжительности ответа/ Median duration of response (range)	23,5 (1,4+...34,5+)	15,9 (2,3...31,8+)

Рис. 4. Частота объективных ответов в общей популяции пациентов (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ

Fig. 4. Objective response rate in the study population (reproduced from [52] with permission of the authors). CR – complete response; PR – partial response

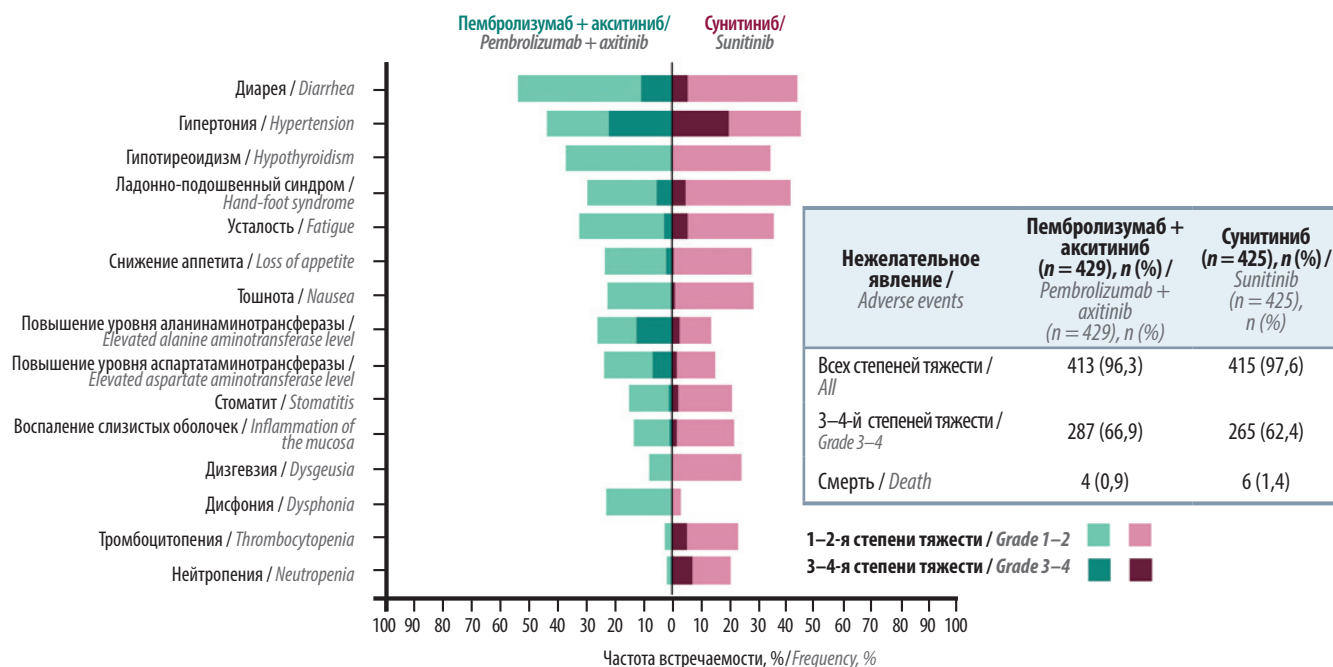


Рис. 5. Нежелательные явления с частотой встречаемости >20 % (воспроизведено из [52] с разрешения авторов)

Fig. 5. Adverse events reported in >20 % of patients (reproduced from [52] with permission of the authors)

продолжает демонстрировать эффективность и управляемый профиль токсичности.

Заключение

В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования влияния одновременного ингибирования ангиогенеза и сигнальных путей ICI при мПКР. Предварительные результаты являются многообещающими и свидетельствуют о превосходстве комбинированного лечения перед монотерапией. Наилучшие результаты в клинических исследованиях при мПКР продемонстрированы при применении комбинации пем-

бролизумаб + акситиниб. При более длительном наблюдении подтверждается преимущество использования этой комбинации в 1-й линии при мПКР по показателям ОВ, ВБП, ЧОО перед сунитинибом. Последующий анализ глубины ответа демонстрирует, что большее снижение опухолевой нагрузки может быть связано с улучшением долгосрочных результатов выживаемости. Эти результаты продолжают поддерживать комбинацию пембролизумаб + акситиниб в качестве стандарта медицинской помощи пациентам с ранее не леченным местно-распространенным и метастатическим почечно-клеточным раком вне зависимости от категории риска по IMDC.

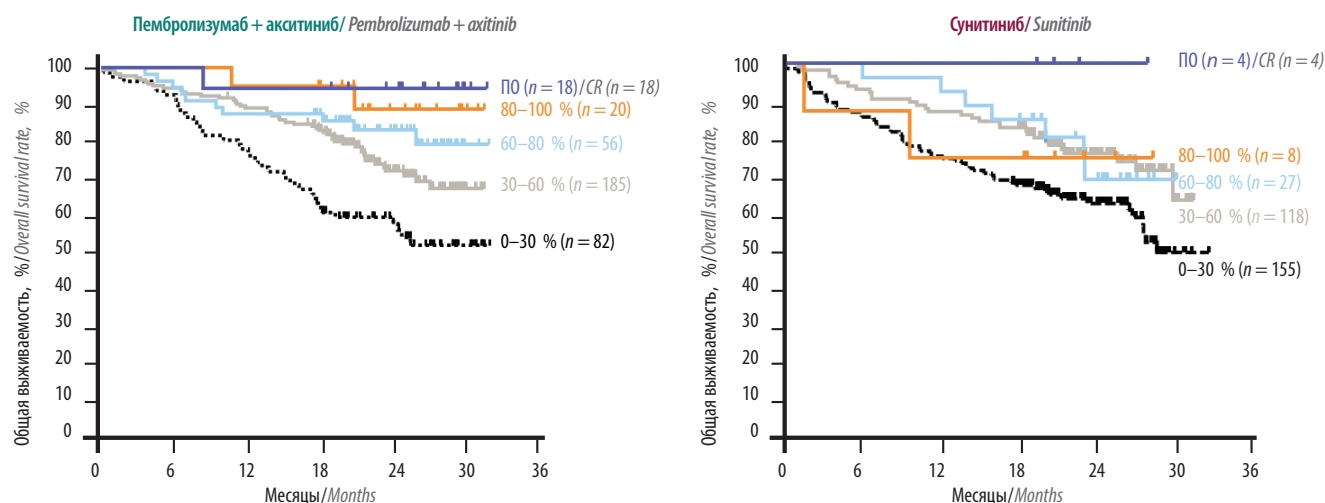


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от глубины ответа (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ПО — полный ответ

Fig. 6. Overall survival depending on response to therapy (reproduced from [52] with permission of the authors). CR — complete response

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Fisher R., Gore M., Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013;23(1):38–45. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.06.004.
3. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27 (Suppl. 5):v58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
5. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(8):592–603. DOI: 10.1038/nrc2442.
6. Curti B.D. Immunotherapy in advanced renal cancer – is cure possible? *N Engl J Med* 2018;378(14):1344–5. DOI: 10.1056/NEJMe1801682.
7. 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.
8. Hutson T.E. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist* 2011;16(Suppl. 2):14–22. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-S2-14.
9. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet* 2013;14(13):1287–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
10. Pedoeem A., Azoulay-Alfaguter I., Strazza M. et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol* 2014;153(1):145–52. DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010.
11. Wierdecky J., Muller M.R., Wirths S. et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. *Cancer Res* 2006;66(11):5910–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3905.
12. Ahmadzadeh M., Johnson L.A., Heemskerk B. et al. Tumor antigen-specific CD8 T-cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009;114(8):1537–44. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195792.
13. Finn O.J. Molecular origins of cancer: cancer immunology. *N Engl J Med* 2008;358:2704–15.
14. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486.
15. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235–71. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
16. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
17. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T-cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013;13(4):227–42. DOI: 10.1038/nri3405. Erratum in: *Nat Rev Immunol* 2013;13:542.
18. Zou W., Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):467–77. DOI: 10.1038/nri2326.
19. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673.
20. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1–9.
21. Dion D.S., Krilov L., Cohen E. et al. Clinical Cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2016;34(9):987–1011. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8427.
22. Larkin J.M.G., Tykodi S.S., Donskov F. et al. 949P-First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl. 5):v381–2.
23. Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y. et al. Improved identification of von Hippel–Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4726–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4921.
24. Barry R.E., Krek W. The von Hippel–Lindau tumour suppressor: a multi-faceted inhibitor of tumorigenesis. *Trends Mol Med* 2004;10(9):466–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.07.008.
25. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
26. Motz G.T., Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol* 2011;11(10):702–11. DOI: 10.1038/nri3064.
27. Khan K.A., Kerbel R.S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(5):310–24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.9.
28. Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer* 2009;100(7):1111–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604965.
29. Gabrilovich D.I., Chen H.L., Girgis K.R. et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2(10):1096–103. DOI: 10.1038/nm1096-1096.
30. Curiel T.J., Wei S., Dong H. et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med* 2003;9(5):562–7. DOI: 10.1038/nm863.
31. Huang Y., Chen X., Dikov M.M. et al. Distinct roles of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the aberrant hematopoiesis associated with elevated levels of VEGF. *Blood* 2007;110(2):624–31. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065714.
32. Ohm J.E., Gabrilovich D.I., Sempowski G.D. et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood* 2003;101(12):4878–86. DOI: 10.1182/blood-2002-07-1956.
33. Gavalas N.G., Tsiatas M., Tsiatsilonis O. et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2. *Br J Cancer* 2012;107(11):1869–75. DOI: 10.1038/bjc.2012.468.
34. Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015;212(2):139–48. DOI: 10.1084/jem.20140559.
35. Ruf M., Moch H., Schraml P. PD-L1 expression is regulated by hypoxia inducible factor in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2016;139(2):396–403. DOI: 10.1002/ijc.30077.
36. Adotevi O., Pere H., Ravel P. et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother* 2010;33(9):991–8. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181f4c208.
37. Huang H., Langenkamp E., Georganaki M. et al. VEGF suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF- κ B-induced

- endothelial activation. *FASEB J* 2015;29(1): 227–38. DOI: 10.1096/fj.14-250985.
38. Griffioen A.W., Damen C.A., Martinotti S. et al. Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors. *Cancer Res* 1996;56(5):1111–7.
 39. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 2014;20(6):607–15. DOI: 10.1038/nm.3541.
 40. Pittet C.L., Newcombe J., Prat A. et al. Human brain endothelial cells endeavor to immunoregulate CD8 T cells via PD-1 ligand expression in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2011;8:155. DOI: 10.1186/1742-2094-8-155.
 41. Seaman S., Stevens J., Yang M.Y. et al. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007;11(6):539–54. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.04.017.
 42. Palazón A., Aragonés J., Morales-Kastresana A. et al. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1207–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1591.
 43. Movahedi K., Laoui D., Gysemans C. et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes. *Cancer Res* 2010;70(14):5728–39. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
 44. 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.
 45. Osada T., Chong G., Tansik R. et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(8):1115–24. DOI: 10.1007/s00262-007-0441-x.
 46. Kusmartsev S., Eruslanov E., Kübler H. et al. Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor-induced immune suppression in renal cell carcinoma. *J Immunol* 2008;181(1):346–53. DOI: 10.4049/jimmunol.181.1.346.
 47. Huang Y., Goel S., Duda D.G. et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2013;73(10):2943–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4354.
 48. Yasuda S., Sho M., Yamato I. et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 2013;172(3):500–6. DOI: 10.1111/cei.12069.
 49. Tian L., Goldstein A., Wang H. et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature* 2017;544(7649):250–4. DOI: 10.1038/nature21724.
 50. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):405–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0.
 51. 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.
 52. Plimack E., Rini B., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl; abstr 5001).

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
И.Б. Кравцов / I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
С.В. Фастовец / S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.07.2020. **Принята к публикации:** 17.08.2020.

Article submitted: 14.07.2020. **Accepted for publication:** 17.08.2020.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточного рака

Реалии и перспективы

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Применение иммунотерапевтических препаратов как в монорежиме, так и в различных комбинациях при метастатическом почечно-клеточном раке произвело революцию в лечении этого заболевания. Благодаря проведенным прорывным исследованиям стандартом в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака в настоящее время является комбинация чек-поинт-ингибиторов, а также иммуноонкологического агента с ингибитором тирозинкиназ.

В статье представлены обновленные данные исследования CheckMate 214 с минимальным сроком наблюдения 42 мес. Проведен обзор исследований по изучению эффективности ниволумаба у больных почечно-клеточным раком в 1-й линии терапии с возможностью добавления ипилимумаба в случае прогрессирования заболевания на фоне монотерапии, а также приведены данные по применению комбинации ниволумаба и ипилимумаба во 2-й линии лекарственного лечения.

Монотерапия ниволумабом обладает определенной эффективностью у отдельной категории пациентов, например при потенциальной непереносимости ипилимумаба или ингибиторов тирозинкиназ в 1-й линии, а также у пациентов с благоприятным прогнозом. Комбинация препаратов ниволумаб + ипилимумаб является высокоэффективным вариантом лечения в 1-й линии с потенциалом устойчивого ответа у пациентов с почечно-клеточным раком плохого и промежуточного прогноза, а во 2-й и последующих линиях требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, иммунотерапия, ниволумаб, ипилимумаб, чек-поинт-ингибиторы

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточного рака. Реалии и перспективы. Онкоурология 2020;16(3):38–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52



Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

The use of immunotherapeutic drugs as monotherapy and in various combinations for metastatic renal cell carcinoma has revolutionized the treatment of this disease. Thanks to the breakthrough studies carried out, the standard in the first line of therapy for metastatic renal cell carcinoma is now a combination of checkpoint inhibitors, as well as an immuno-oncological agent with a tyrosine kinase inhibitor.

This article presents updated data from the CheckMate 214 study with a minimum follow-up of 42 months. A review of studies on the efficacy of nivolumab in patients with renal cell carcinoma in the first line of therapy with the possibility of adding ipilimumab in case of progression of the disease on the background of monotherapy is carried out, as well as data on the use of a combination of nivolumab and ipilimumab in the second line of treatment.

Monotherapy with nivolumab has a certain effectiveness in a specific category of patients, for example, with potential intolerance to ipilimumab or first-line tyrosine kinase inhibitors, as well as in patients with a favorable prognosis.

The combination of drugs nivolumab + ipilimumab is a highly effective treatment option in the first line of therapy with the potential for a sustained response in patients with RCC with an poor and intermediate risk, and in the second and subsequent lines requires further study.

Key words: kidney cancer, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, checkpoint inhibitors

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):38–52. (In Russ.).

Применение иммунотерапевтических препаратов как в монорежиме, так и в различных комбинациях при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) в настоящее время является одним из наиболее эффективных способов лечения. После публикации результатов крупных многоцентровых рандомизированных исследований стандартом 1-й линии терапии мПКР стали комбинации 2 ингибиторов контрольных точек иммунитета (ниволумаб и ипилимумаб), а также иммуноонкологического агента с ингибитором тирозинкиназ (пембролизумаб и акситиниб) [1–3].

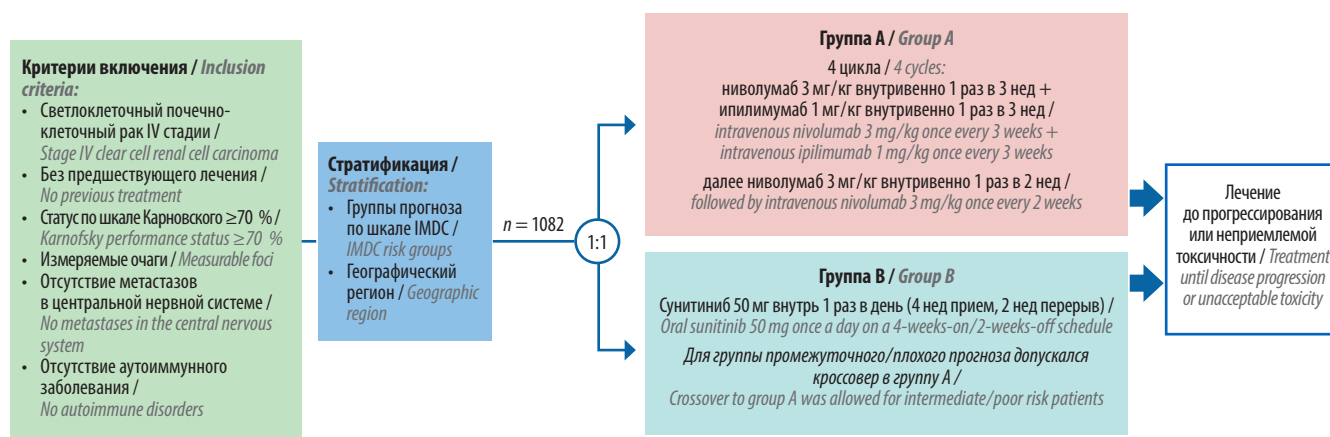
Комбинация ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии лекарственного лечения впервые продемонстрировала преимущество в эффективности перед сунитинибом у больных мПКР с промежуточным и плохим прогнозом по шкале IMDC (Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). В исследовании III фазы CheckMate 214 (рис. 1) при минимальном периоде наблюдения 17,5 мес общая выживаемость (ОВ) была достоверно выше в группе комбинированной иммуноонкологической терапии (отношение рисков (ОР) 0,63; $p < 0,001$), как и частота объективных ответов (ЧОО) (42 % против 27 %; $p < 0,001$) согласно оценке независимого комитета (IRRC) [2]. Исключение составили пациенты группы благоприятного прогноза, ЧОО у них была выше в группе сунитиниба. На момент первичного анализа результаты ОВ были незавершенными [2]. После периода наблюдения 30 мес преимущества эффективности иммунотерапии перед таргетным агентом сохранялись, включая увеличение ОВ как у пациентов с промежуточным/плохим прогнозом, так и в популяции в целом, в то время

как различия в показателях ОВ в группе благоприятного прогноза были незначительными [4].

На момент последнего анализа (7 августа 2019 г.) 547 пациентов получили лечение в группе ниволумаб + ипилимумаб (группа А) и 535 — в группе сунитиниба (группа В). При минимальном сроке наблюдения 42 мес (медиана 49 мес) 60 (11 %) из 547 пациентов группы А и 27 (5 %) из 535 пациентов группы В продолжали терапию.

Ключевые исходные характеристики пациентов были сходными в группах лечения, как сообщалось ранее [2, 4]. Средняя продолжительность терапии в группе А составила 7,9 мес (межквартильный размах 2,1–21,8 мес), в группе В — 7,8 мес (межквартильный размах 3,5–19,6 мес). Пациенты группы А получили в среднем 14 (1–114) инъекций ниволумаба и 4 (1–4) инъекции ипилимумаба. Среди всех рандомизированных пациентов 51,8 % (285/550) в группе А и 64,1 % (350/546) в группе В получали последующую системную терапию. В группе А последующая системная терапия включала сунитиниб (22,7 %; 125/550), пазопаниб (18,9 %; 104/550) и акситиниб (17,5 %; 96/550). В группе В последующая системная терапия включала ниволумаб (38,6 %; 211/546), акситиниб (23,6 %; 129/546) и кабозантиниб (15,0 %; 82/546) [5].

В популяции пациентов с первичной эффективностью в группах промежуточного и плохого прогноза ОВ была выше при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом после продолжительного наблюдения (ОР 0,66; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,80). В группе А 42-месячная ОВ составила 52 % по сравнению с 39 % в группе В (рис. 2). Медиана ОВ в группе А



Первичные конечные точки: частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость в группах промежуточного/плохого прогноза / *Primary endpoints: objective response rate, progression-free survival, and overall survival in intermediate/poor risk patients*

Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость в популяции в целом, оценка нежелательных явлений, эффективность лечения в зависимости от экспрессии PD-L1 (≥ 1 % против < 1 %) / *Secondary endpoints: objective response rate, progression-free survival, overall survival in the whole study population, adverse events, treatment efficacy depending on the PD-L1 expression status (≥ 1 % vs < 1 %)*

Рис. 1. Дизайн исследования CheckMate 214 [2]

Fig. 1. Design of the CheckMate 214 study [2]

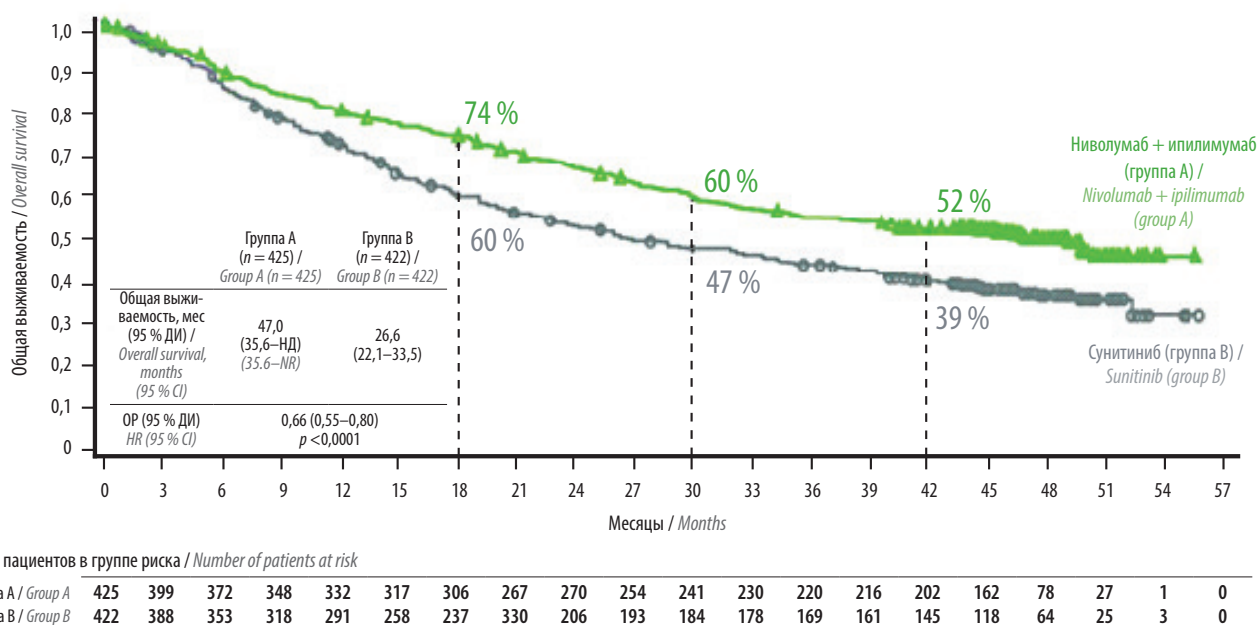


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов групп промежуточного и плохого прогноза. ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнута; ОР — отношение рисков

Fig. 2. Overall survival of intermediate/poor risk patients. CI — confidence interval; NR — not reached; HR — hazard ratio

составила 47 мес по сравнению с 26,6 мес в группе В [5]. Преимущество терапии в группе А на момент различных аналитических периодов представлено в табл. 1.

По данным последнего анализа, у больных групп промежуточного и плохого прогноза сохранилось и преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании комбинации ниволумаб +

ипилимумаб по сравнению с сунитинибом (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,62–0,90); через 42 мес ВБП составила 33 и 16 % соответственно в группах А и В (рис. 3) [5].

По данным независимого радиологического комитета у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом ЧОО составила 42,1 % (95 % ДИ 37,4–47,0 %) в группе А по сравнению с 26,3 % (95 % ДИ 22,2–30,8 %)

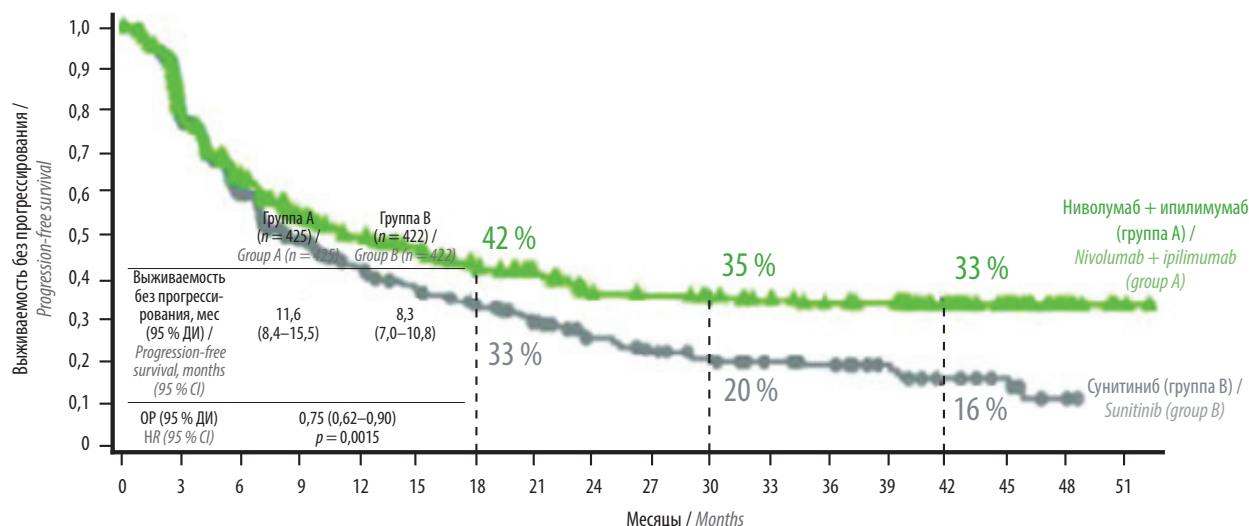
Таблица 1. Общая выживаемость при различной медиане наблюдения

Table 1. Overall survival at different median follow-up time

Минимальный период наблюдения, мес Minimum follow-up period, months	Медиана общей выживаемости, мес (95 % ДИ) Median overall survival, months (95 % CI)		ОР (99,8 % ДИ) HR (99.8 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
	Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	Сунитиниб Sunitinib		
17,5 [2]	Не достигнута (28,2–не достигнута) Not reached (28.2–not reached)	26,0 (22,1–не достигнута) 26.0 (22.1–not reached)	0,63 (0,44–0,89) p < 0,001	
30 [4]	Не достигнута (35,6–не достигнута) Not reached (35.6–not reached)	26,6 (22,1–33,4)		0,66 (0,54–0,80) p < 0,0001
42 [5]	47,0 (35,6–не достигнута) 47.0 (35.6–not reached)	26,6 (22,1–33,4)		0,66 (0,55–0,80) p < 0,0001

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Note. CI — confidence interval; HR — hazard ratio.



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа A / Group A	425	304	233	187	164	149	129	116	99	96	91	83	76	71	56	34	13	2
Группа B / Group B	422	281	189	139	107	90	75	61	47	37	31	26	23	18	11	8	3	0

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов групп промежуточного и плохого прогноза [5]. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков

Fig. 3. Progression-free survival of intermediate/poor risk patients [5]. CI — confidence interval; HR — hazard ratio

в группе В (табл. 2). Кроме этого, большая доля пациентов на фоне иммуноонкологической терапии достигла полных ремиссий (ПР) по сравнению с больными, получающими сунитиниб (10,1 % против 1,4 %). Аналогичные

результаты наблюдались при оценке исследователями: ЧОО составила 42,4 % против 29,4 % и частота ПР — 12,2 % против 1,4 %. Время до начала ответа было меньше, а продолжительность ремиссии больше

Таблица 2. Частота объективного ответа в исследовании CheckMate 214

Table 2. Objective response rate in the CheckMate 214 study

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по IMDC IMDC intermediate/poor risk		Общая популяция ITT patients		Благоприятный прогноз по IMDC IMDC favorable risk	
	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 425) Nivolumab + ipilimumab (n = 425)	Сунитиниб (n = 422) Sunitinib (n = 422)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 550) Nivolumab + ipilimumab (n = 550)	Сунитиниб (n = 546) Sunitinib (n = 546)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 125) Nivolumab + ipilimumab (n = 125)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)
Частота объективного ответа (95 % ДИ), % Objective response rate (95 % CI), %	42,2 (37,4–47,0)	26,3 (22,2–30,8)	39,1 (35,0–43,3)	32,6 (28,7–36,7)	28,8 (21,1–37,6)	54,0 (44,9–63,0)
	$p < 0,0001$		$p = 0,0190$		$p < 0,0001$	
Best overall response, %: Лучший ответ, %:						
полная ремиссия complete response	10,1	1,4	7	2,4	12,8	5,6
частичная ремиссия partial response	32,0	24,9	28,4	30,2	16,0	48,4
стабилизация stable disease	30,6	44,3	35,8	41,6	53,6	32,3
прогрессирование progressive disease	19,8	17,3	18,2	14,5	12,8	4,8
не доступно для анализа unable to determine	7,5	12,1	6,9	11,4	4,8	8,9

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по IMDC IMDC intermediate/poor risk		Общая популяция ITT patients		Благоприятный прогноз по IMDC IMDC favorable risk	
	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 425) Nivolumab + ipilimumab (n = 425)	Сунитиниб (n = 422) Sunitinib (n = 422)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 550) Nivolumab + ipilimumab (n = 550)	Сунитиниб (n = 546) Sunitinib (n = 546)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 125) Nivolumab + ipilimumab (n = 125)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)
Медиана времени до эффекта (IQR), мес Median time to response (IQR), months	n = 179 2,8 (2,7–3,3)	n = 111 3,6 (2,8–5,6)	n = 215 2,8 (2,7–4,0)	n = 178 4,0 (2,8–5,8)	n = 36 2,8 (2,7–4,3)	n = 67 4,2 (2,8–7,2)
Продолжающаяся ремиссия, n (%) Ongoing response, n (%)	121 (67,6)	58 (52,3)	146 (67,9)	94 (52,8)	25 (69,4)	36 (53,7)
Продолжающаяся полная ремиссия, n (%) Ongoing response in complete responders, n (%)	n = 43 36 (83,7)	n = 6 6 (100)	n = 59 51 (86,4)	n = 13 12 (92,3)	n = 16 15 (93,8)	n = 7 6 (85,7)
Продолжающаяся частичная ремиссия, n (%) Ongoing response in partial responders, n (%)	n = 136 85 (62,5)	n = 105 52 (49,5)	n = 156 95 (60,9)	n = 165 82 (49,7)	n = 20 10 (50,0)	n = 60 30 (50,0)

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ДИ – доверительный интервал; IQR – межквартильный размах

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; CI – confidence interval; IQR – interquartile range.

в группе А по сравнению с группой В. В группе А ремиссии продолжались у 36 (83,7 %) из 43 пациентов с ПР и у 85 (62,5 %) из 136 пациентов с частичной ремиссией (ЧР) (см. табл. 2) [5].

Среди популяции пациентов с благоприятным прогнозом медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп, ОР смерти составило 1,19 (95 % ДИ 0,77–1,85); 42-месячная выживаемость была сопоставимой: 70 % для группы А против 73 % для группы В (рис. 4а). ВБП оказалась выше у пациентов группы В (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,16–2,35) и на точке отсечения 42 мес составила 27 % в группе А по сравнению с 33 % в группе В (рис. 4б). ЧОО соответствовала 28,8 % (95 % ДИ 21,1–37,6) в группе А по сравнению с 54,0 % (95 % ДИ 44,9–63,0) в группе В, однако более высокая доля пациентов достигла полного ответа на фоне иммуноонкологического лечения по сравнению с таргетной терапией: 12,8 % против 5,6 % (см. табл. 2). Средняя продолжительность ответа не была достигнута (95 % ДИ 40,1 – не оценивается) по сравнению с 27,4 мес (95 % ДИ 23,5–40,3) (см. табл. 2). В группе больных с благоприятным прогнозом, получающих комбинированную иммуноонкологическую терапию, ремиссии продол-

жались у 15 (93,8 %) из 16 пациентов с ПР и у 10 (50,0 %) из 20 пациентов с ЧР (см. табл. 2) [5, 6].

Медиана ОВ в случае благоприятного прогноза в группе В зарегистрирована на отметке 38,4 мес. Исследовательский анализ эффективности комбинации ниволумаб + ипилимумаб у пациентов с низким риском по сравнению с сунитинибом не показал общего увеличения выживаемости (ОР 1,19; 95 % ДИ 0,77–1,85; $p = 0,44$). У пациентов с благоприятным прогнозом медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп [5, 6].

На рис. 5 показаны результаты лечения пациентов, имевших полный ответ на фоне иммунотерапии, при этом 81 % больных либо получали терапию с продолжающимся ответом, либо не получали последующего лечения до момента последнего анализа без признаков прогрессирования заболевания. Пациенты с полным ответом могли отказаться от последующей системной терапии в среднем в течение 35 мес [5].

Получены более поздние данные о длительных побочных эффектах, связанных с лечением. Через каждые 6 мес частота нежелательных явлений на фоне терапии с течением времени была ниже для комбинированной

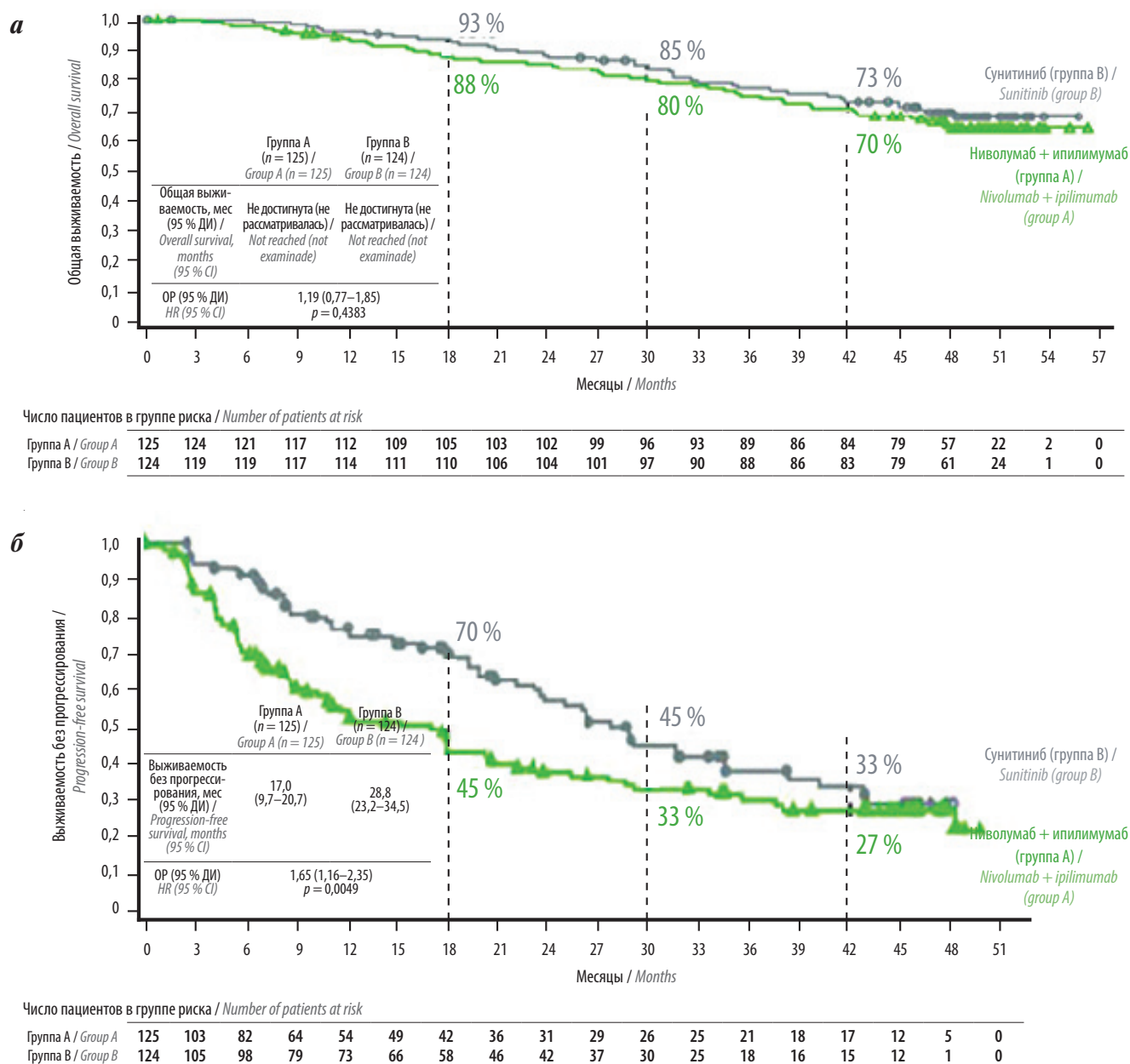


Рис. 4. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) пациентов группы благоприятного прогноза. ДИ — доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival (a) and progression-free survival (б) of favorable-risk patients. CI — confidence interval

блокады иммунных контрольных точек по сравнению с сунитинибом с высокими показателями в течение первых 6 мес (рис. 6) [5].

При анализе результатов лечения пациентов, которые прекратили иммунотерапию из-за побочных эффектов, ОВ оказалась даже несколько выше, чем у больных, продолжающих лечение (рис. 7).

Исследователи также отметили, что улучшение качества жизни у пациентов наступало чаще при использовании иммуноонкологического лечения по сравнению с таргетной терапией (по данным опросника

качества жизни FKSI-19). Анализ времени до подтвержденного ухудшения состояния по сумме баллов опросника FKSI-19 среди пациентов с промежуточным и плохим прогнозом показал, что применение иммуноонкологической терапии значительно снижало риск ухудшения качества жизни по сравнению с сунитинибом (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,54–0,77) [5].

В целом полученные результаты демонстрируют долгосрочное увеличение выживаемости и устойчивый объективный ответ на лечение в группах промежуточного и плохого прогноза при использовании

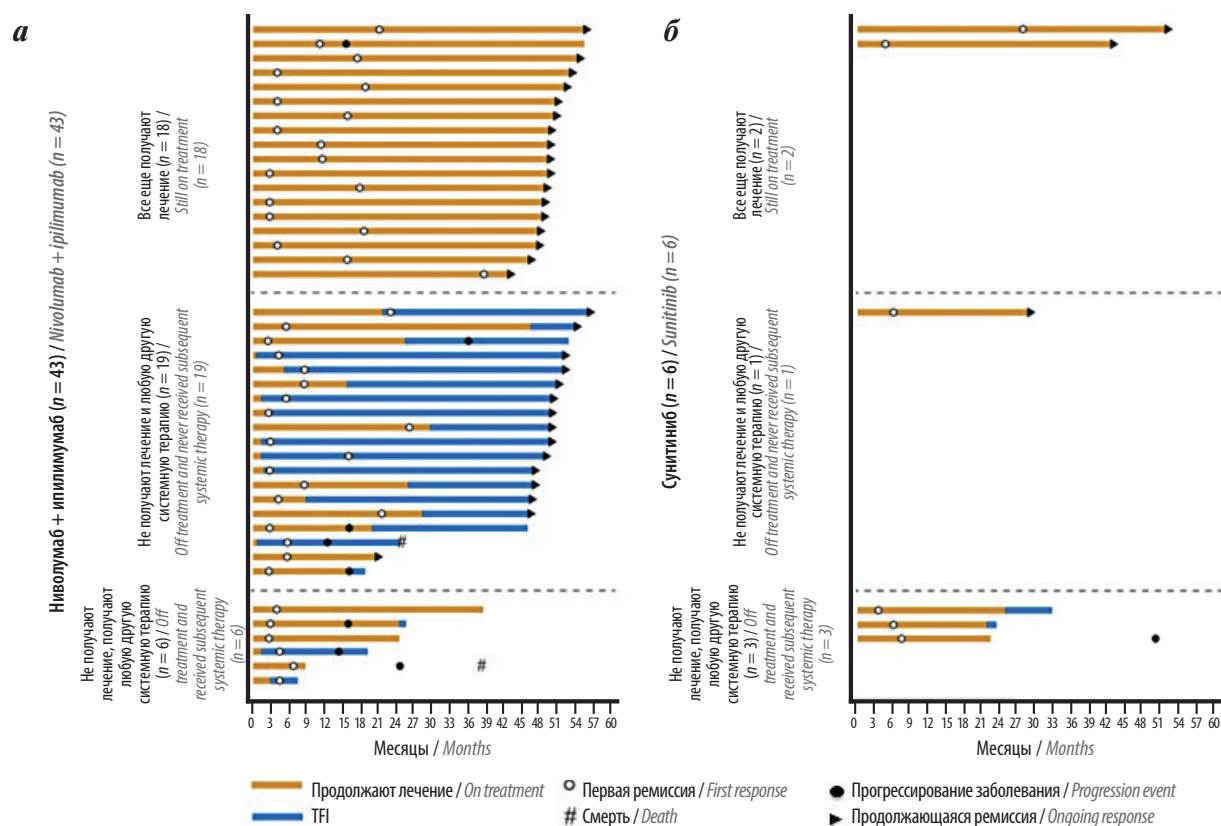


Рис. 5. Длительность полных ремиссий, интервал без лечения у больных с эффектом полной ремиссии в группах промежуточного и плохого прогноза [5]: а – ниволумаб + ипилимумаб; б – сунитиниб. TFI – время от окончания исследования до получения последних данных, что больной жив

Fig. 5. Durability of complete response, interval without treatment in patients with the effect of complete remission in the group of intermediate and poor prognosis [5]: а – nivolumab + ipilimumab; б – sunitinib. TFI – time from the end of the study until last known date alive

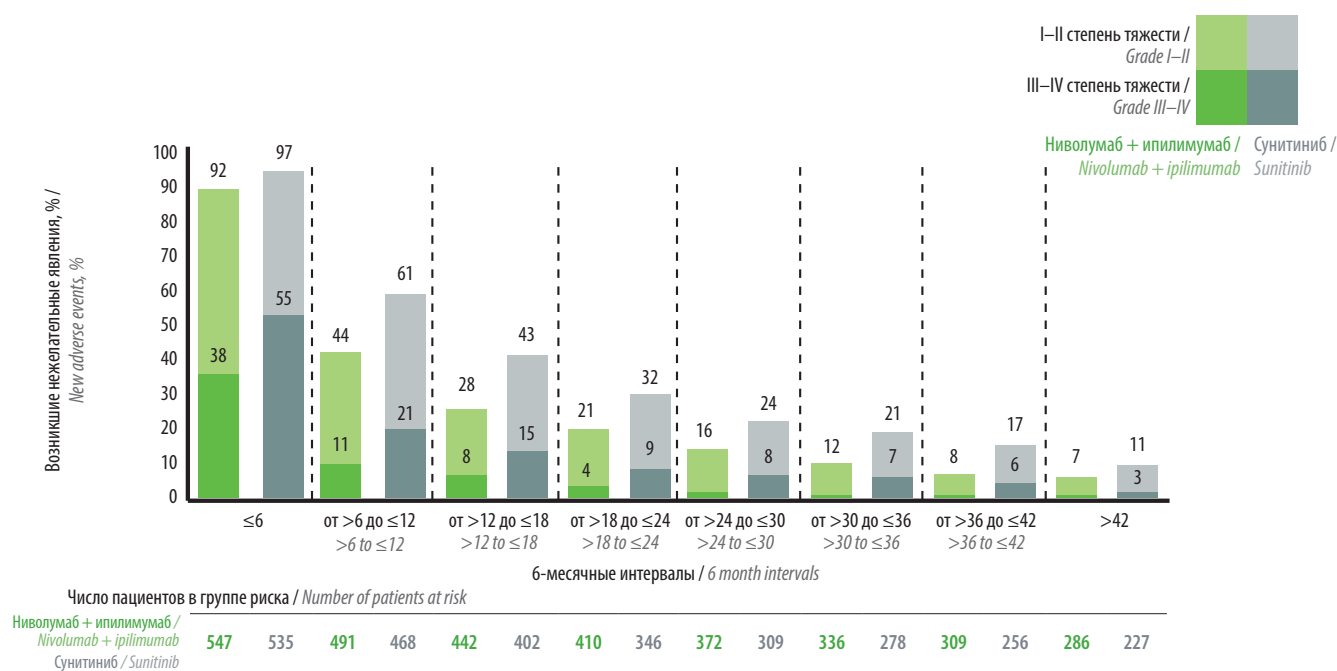
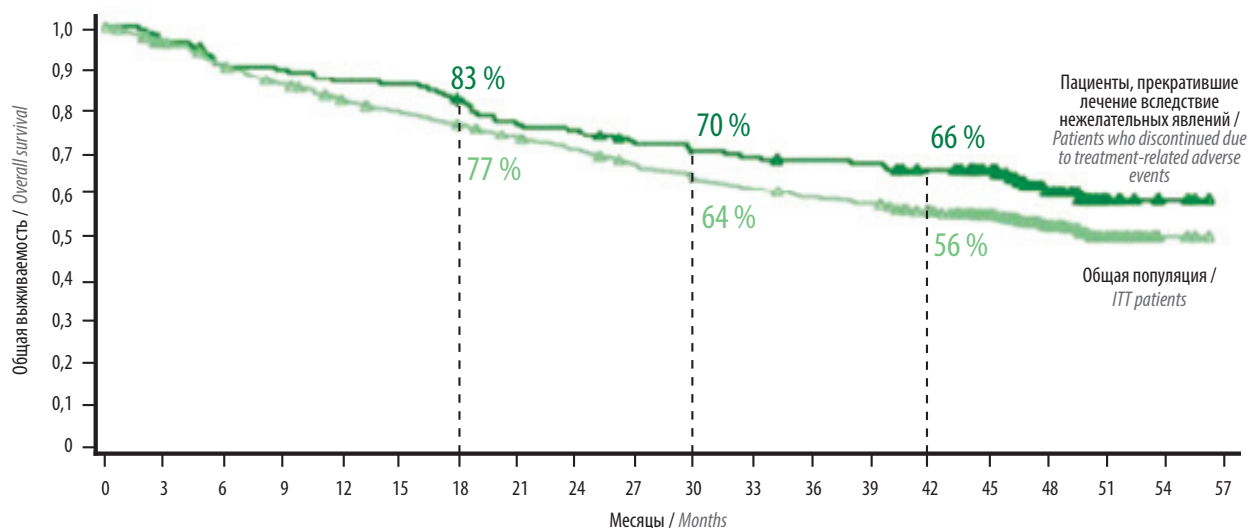


Рис. 6. Побочные эффекты на фоне терапии с течением времени [5]

Fig. 6. Side effects registered over time [5]



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа А / Group A	141	136	127	125	121	120	115	107	104	98	95	93	91	90	85	74	46	13	3	0
Группа В / Group B	550	523	493	465	444	426	411	390	372	353	337	323	309	302	286	241	135	49	3	0

Рис. 7. Общая выживаемость пациентов, прекративших лечение вследствие развития нежелательных явлений на фоне иммунотерапии, из групп промежуточного и плохого прогноза

Fig. 7. Overall survival of intermediate/poor risk patients who discontinued their treatment due to immunotherapy-related adverse events

комбинированной блокады иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с сунитинибом при наблюдении более 42 мес. Преимущества в ОВ и ЧОО сохранились при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом и в общей популяции, включающей всех больных, независимо от категории риска. Кроме этого, через 36 мес лечения зарегистрировано плато ВВП на уровне ~33 % в группе А как у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, так и во всей популяции, что дополнительно подтверждает уникальный устойчивый ответ, наблюдаемый при применении режима двойного ингибитора контрольных точек. Среди пациентов с благоприятным прогнозом ЧОО была выше, а медиана ВВП была больше в группе В, тем не менее различия в результатах ОВ между группами лечения не окончательны. Кроме этого, частота полного ответа была выше в группе А, а различие в продолжительности ответа зарегистрировано через ~18 мес в пользу комбинации ниволумаб + ипилимумаб.

Примечательно, что в группе А почти у половины всех пациентов с ПР потребовалось временное или окончательное прекращение лечения. Кроме этого, через 6 мес в общей популяции пациентов большая часть больных имели выраженный ответ (≥ 50 % максимального уменьшения опухоли), а ЧОО, определенная по критериям RECIST, была выше при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом [5].

Ни частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ), ни прекращение терапии из-за развития НЯ, связанных с лечением, через 6 мес не оказали отрицательного влияния на долгосрочную ОВ в группе А. Интересно отметить, что между этими НЯ и ОВ наблюдалась прямая корреляция, предполагающая, что развитие ранних побочных реакций может указывать на активацию иммунной системы и потенциально быть прогностическим фактором ответа и долгосрочного выживания на фоне применения иммунных контрольных точек. Результаты предыдущих исследований показали, что развитие аутоиммунных реакций, возникающих на ранних этапах лечения иммуноонкологическими препаратами, могут коррелировать с клинической эффективностью при некоторых злокачественных новообразованиях [7–9].

При последнем анализе сообщений о новых зарегистрированных НЯ не поступало, а общая частота связанных с лечением событий с более длительным периодом наблюдения была аналогична предыдущим показателям [4]. При анализе НЯ, связанных с лечением, с интервалом 6 мес общая частота со временем снижалась в обеих группах, тем не менее более высокие показатели частоты развития НЯ любой степени тяжести, в том числе III–IV, были характерны для группы В по сравнению с группой А. Частота иммуноопосредованных НЯ, требующих применения кортикостероидов (≥ 40 мг по преднизолону), в течение первых 6 мес лечения была самой высокой в группе А, а затем постепенно снизилась при последующем наблюдении.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что комбинация ниволумаб + ипилимумаб является высокоэффективным вариантом 1-й линии терапии с потенциалом устойчивого ответа у пациентов с мПКР групп промежуточного и плохого прогноза.

На сегодняшний день ниволумаб — универсальный препарат для лечения почечно-клеточного рака (ПКР), рекомендованный в качестве не только компонента комбинированной иммуноонкологической терапии в 1-й линии лечения диссеминированного ПКР, но и препарата выбора во 2-й линии у больных после прогрессирования на фоне ингибиторов VEGF. Исследований эффективности ниволумаба в 1-й линии лечения в монорежиме, а также последовательной иммунотерапии в настоящее время недостаточно. Поэтому представляются интересными предварительные результаты исследования II фазы по изучению эффективности ниволумаба у больных ПКР в 1-й линии терапии, а также по целесообразности добавления ипилимумаба в случае прогрессирования заболевания на фоне монотерапии [10].

В период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. в 12 центрах в исследование были включены 123 пациента (72 % мужчин, 28 % женщин). В 1-й линии лечения больные получали ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 нед (6 доз), затем 360 мг каждые 3 нед (4 дозы) с последующим увеличением дозы до 480 мг каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или развития

непереносимой токсичности (группа А). В случае прогрессирования заболевания, стабилизации заболевания через 48 нед лечения ниволумабом переходили на комбинированную терапию ниволумабом (3 мг/кг) и ипилимумабом (1 мг/кг) каждые 3 нед (4 дозы) с последующим переводом на поддерживающую терапию ниволумабом каждые 4 нед до 48 нед (группа В).

Средний возраст пациентов составил 65 (32–86) лет. Распределение пациентов по группам прогноза согласно шкале IMDC было следующим: благоприятный прогноз — 30 (25 %), промежуточный — 80 (65 %), неблагоприятный — 12 (10 %) пациентов. При гистологическом исследовании опухолевых очагов компонент саркоматоидного рака имели 22 (18 %) пациента. ЧОО по критериям RECIST составила 31,7 %, в том числе ПР — 5,7 % (13,3 % в группе благоприятного прогноза), ЧР — 26,0 %, стабилизация заболевания отмечена у 37,4 % больных, прогрессирование заболевания — у 30,9 %. ЧОО в группе благоприятного прогноза по шкале IMDC зарегистрирована у 15 (50 %) из 30 пациентов, в группах промежуточного и плохого прогноза — по 25 %, в случае наличия саркоматоидного компонента — у 7 (31,8 %) из 22 пациентов только в виде ЧР (табл. 3).

Медиана длительности ответа составила 19,3 мес (95 % ДИ 10,9—не достигнута) в общей популяции, в группе благоприятного прогноза она не достигнута,

Таблица 3. Частота объективного ответа на фоне монотерапии ниволумабом (группа А)

Table 3. Objective response rate in patients receiving nivolumab monotherapy (group A)

Показатель Characteristic	Прогноз по шкале IMDC, n (%) IMDC risk category, n (%)			Всего (n = 123), n (%) Total (n = 123), n (%)
	благоприятный (n = 30) favorable (n = 30)	промежуточный (n = 80) intermediate (n = 80)	плохой (n = 12) poor (n = 12)	
Полная ремиссия Complete response	4 (13,3)	3 (3,8)	0	7 (5,7)
Частичная ремиссия Partial response	11 (36,7)	17 (21,2)	3 (25)	32 (26,0)
Стабилизация Stable disease	15 (50,0)	26 (32,5)	5 (42)	46 (37,4)
Прогрессирование Progressive disease	0	34 (42,5)	4 (33)	38 (30,9)
Частота объективного ответа Overall response rate	15 (50,0)	20 (25,0)	3 (25)	39 (31,7)
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	31,3–68,7	16,6–35,1		23,6–40,7
Частота объективного ответа саркоматоидный почечно-клеточный рак Overall response rate sarcomatoid renal cell carcinoma				7/12 (31,8)*

*Только частичные ремиссии (95 % доверительный интервал 23,6–40,7 %).

*Only partial response (95 % confidence interval 23.6–40.7 %).

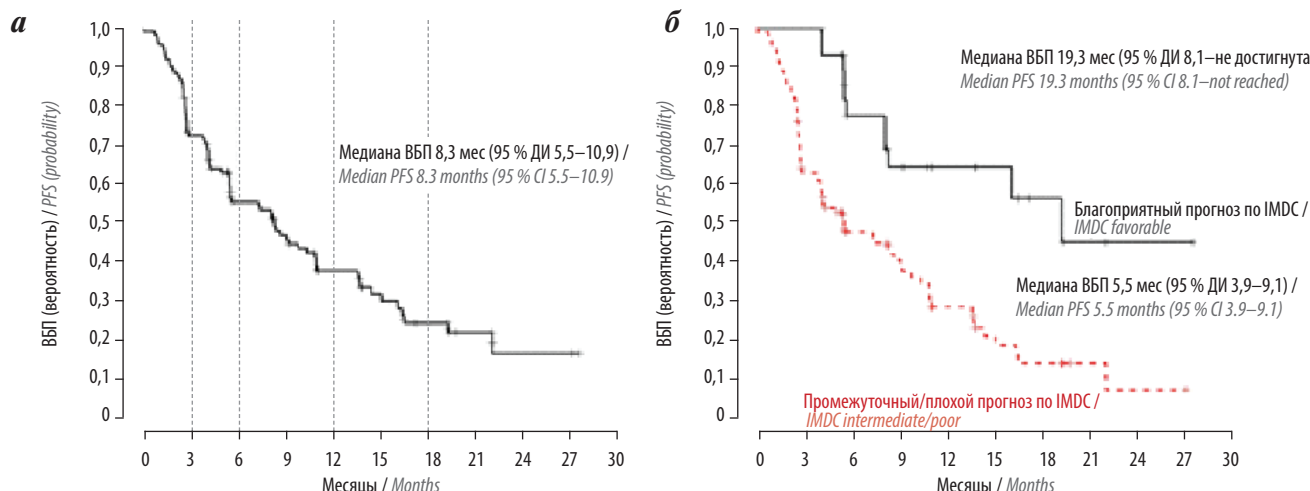


Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне монотерапии ниволумабом: а — общая популяция; б — в зависимости от группы прогноза (группа А). ДИ — доверительный интервал

Fig. 8. Progression-free survival (PFS) in patients receiving nivolumab monotherapy: а — ITT patients; б — depending on the forecast group (group А). CI — confidence interval

в группах промежуточного и плохого прогноза — 11 мес (95 % ДИ 9,6—не достигнута). Медиана ВБП составила 8,3 мес (95 % ДИ 5,5—10,9) в общей популяции, группе благоприятного прогноза — 19,3 мес (95 % ДИ 8,1—не достигнута), в группах промежуточного и плохого прогноза — 5,5 мес (95 % ДИ 3,9—9,1) (рис. 8).

На сегодняшний день 65 пациентов (59 с прогрессированием заболевания, 6 со стабилизацией заболевания) потенциально соответствовали критериям перевода на иммунотерапию комбинацией ниволумаб + ипилимумаб (группа В), но 31 больной был исключен из исследования в группе В из-за симптоматического прогрессирования заболевания ($n = 21$), токсичности

III–IV степеней на фоне терапии ниволумабом ($n = 4$), выбора альтернативных методов лечения (хирургическое лечение, лучевая терапия) ($n = 6$). В настоящее время в группе В данные 30 из 34 пациентов оцениваются на предмет эффективности и токсичности. Лучшим ответом на лечение ниволумабом + ипилимумабом была ЧР (13,3 %), стабилизация заболевания зафиксирована у 23,3 % больных, прогрессирование заболевания — у 63,3 %. Таким образом, ЧОО по критериям irRECIST составила 13,3 % (95 % ДИ 3,8—30,7) (табл. 4).

Связанные с лечением НЯ III–V степеней тяжести на фоне монотерапии ниволумабом наблюдались у 38

Таблица 4. Частота объективного ответа на фоне комбинированной терапии (группа В)

Table 4. Objective response rate in patients receiving combination therapy (group В)

Объективный ответ Best response	Прогноз по шкале IMDC, n (%) IMDC risk category, n (%)			Всего ($n = 30$), n (%) Total ($n = 30$), n (%)
	благоприятный ($n = 4$) favorable ($n = 4$)	промежуточный ($n = 24$) intermediate ($n = 24$)	плохой ($n = 2$) poor ($n = 2$)	
Полная ремиссия Complete response	0	0	0	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа) Partial response (overall response rate)	2 (50)	2 (8,3)	0	4 (13,3)
Стабилизация Stable disease	1 (25)	6 (25,0)	0	7 (23,3)
Прогрессирование Progressive disease	1 (25)	16 (66,7)	2 (100)	19 (63,3)

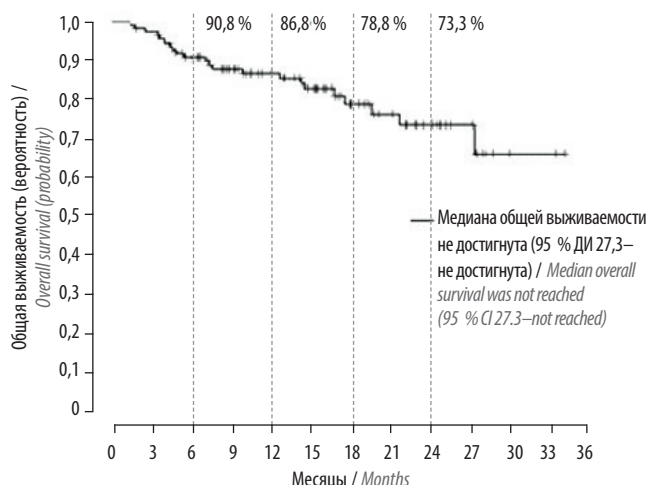


Рис. 9. Общая выживаемость больных. ДИ – доверительный интервал
Fig. 9. Overall survival of patients. CI – confidence interval

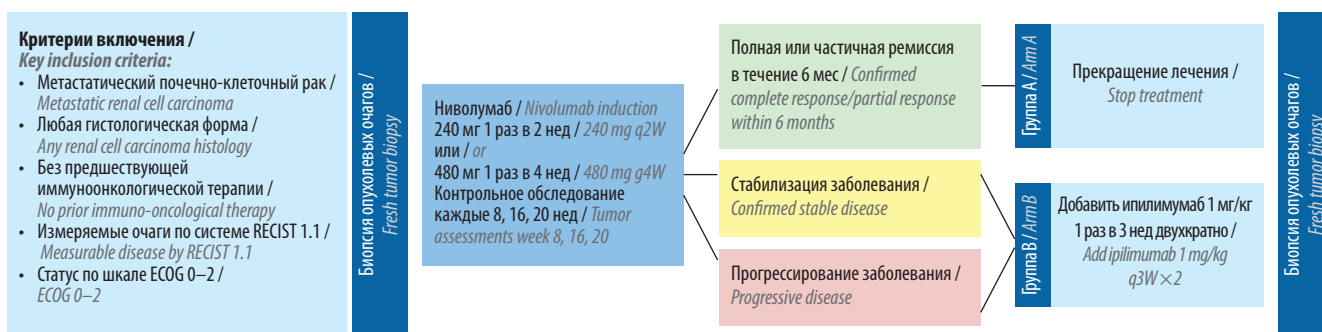
(31 %) из 123 больных, зарегистрирован 1 летальный исход из-за дыхательной недостаточности. На фоне комбинированной терапии НЯ III–IV степеней тяжести отмечены у 12 (40 %) из 30 пациентов, летальных исходов не зарегистрировано. На момент последней оценки 81 % больных живы (рис. 9) [10].

Результаты исследования показали, что монотерапия ниволумабом возможна и эффективна у определенной категории больных (например, при непереносимости ипилимумаба), менее эффективна, чем комбинированное ингибирование иммунных контрольных точек, а также ввиду развившихся аутоиммунных реакций на фоне монотерапии ограничивает возможность применения более эффективного «двойного» лечения.

С учетом высокой эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба и при этом относительно высокой токсичности, а также нерешенных вопросов относительно длительности лечения при достигнутом положительном результате было инициировано похожее по дизайну с предыдущим исследованием II фазы OMNIVORE [11], схема которого представлена на рис. 10.

Все 83 пациента (82 % мужчин, 18 % женщин) получили ниволумаб в монорежиме в течение 6 мес. Медиана возраста составила 61 (33–79) год, 98 % больных имели статус по шкале ECOG 0–1. У 96 % пациентов определялся светлоклеточный ПКР, у 8 % – саркоматоидный компонент, у 15 % – рабдоидная дифференцировка опухоли. Распределение по группам прогноза согласно шкале IMDC было следующим: благоприятный прогноз – 33 %, промежуточный – 54 %, плохой – 13 %. Лекарственное лечение ранее не получали 42 пациента. Оценка эффективности первичной терапии ниволумабом в течение 6 мес показала, что у 12 (14 %) больных была зарегистрирована ЧР (у 17 % ранее не леченых пациентов, у 12 % получавших неиммуноонкологическую терапию). Эта категория пациентов оставлена под активное динамическое наблюдение (терапия ниволума-бом была приостановлена), и в 42 % случаев больше не возобновлялась в течение года (1 пациенту в течение 16,9 мес), так как ответ сохранялся. После 19 мес ЧР 1 пациенту вновь был назначен ниволумаб. Возобновление введения ниволумаба менее чем через 8 мес потребовалось 3 пациентам (рис. 11).

При анализе эффективности комбинированной терапии (группа В; $n = 57$) полных ответов не зарегистрировано, в 2 случаях после неудачи при монотерапии ниволумабом (прогрессирования заболевания) диагностирована ЧР (4 %), у 26 (46 %) больных



Первичная конечная точка для группы А: процент пациентов с частичной/полной ремиссией без лечения в течение 1 года / Primary endpoint arm A: proportion with partial response/complete response at 1-year post-treatment discontinuation

Первичная конечная точка для группы В: процент пациентов с частичной/полной ремиссией без ремиссии на фоне монотерапии ниволумабом / Primary endpoint arm B: proportion of nivolumab non-responders who convert to partial response/complete response

Вторичные конечные точки: безопасность, биомаркеры ремиссии и резистентность / Secondary endpoints: safety, biomarkers of response and resistance

Рис. 10. Дизайн исследования II фазы OMNIVORE

Fig. 10. Design of the OMNIVORE phase II study

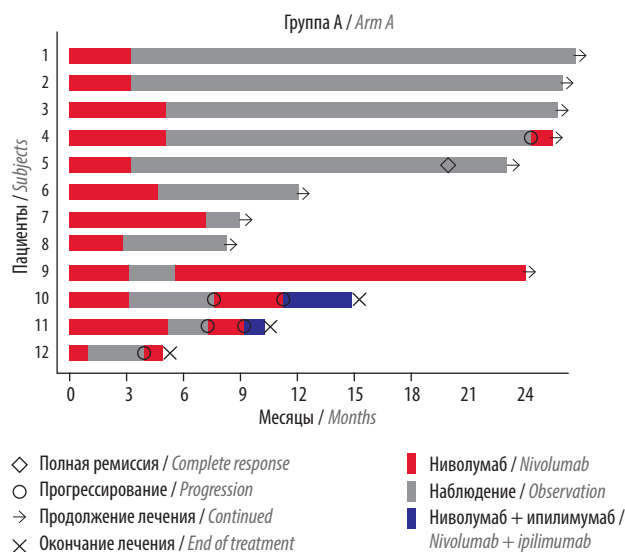


Рис. 11. Эффективность стартовой терапии ниволумабом

Fig. 11. Efficacy of the initial therapy with nivolumab

зафиксирована стабилизация процесса, у 40 % — прогрессирование заболевания при добавлении ипилимумаба (табл. 5).

При этом 18-месячная ОВ составила 79 % (95 % ДИ 67–87). НЯ III–IV степеней тяжести, связанные с лечением, зарегистрированы в 7 % случаев при монотерапии ниволумабом и в 25 % случаев при комбинированной терапии (табл. 6).

Результаты исследования показали, что использование ниволумаба в монорежиме у больных, ранее не получавших иммунотерапию в настоящее время не оправдано. Спасительное добавление ипилимумаба приводит к дополнительным случаям ремиссии лишь у 4 % больных при отсутствии полных регрессий,

которые описаны при начальном назначении комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Кроме этого, несмотря на описанные случаи продолжающегося ответа более 12 мес после отмены ниволумаба, у большинства больных пришлось возобновлять терапию, поэтому, видимо, 6-месячного индукционного курса иммунотерапии недостаточно для достижения стойкой ремиссии.

В исследовании II фазы FRACTION-RCC были проанализированы возможности комбинации ниволумаба + ипилимумаба в качестве 2-й линии лекарственного лечения у больных мПКР после неудач на фоне применения ингибиторов CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 и таргетной терапии [12]. В исследовании 46 пациентов получили комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в стандартном режиме (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 нед 4 курса), затем через 6 нед — ниволумаб 480 мг каждые 4 нед до 2 лет или до прогрессирования, токсичности или прекращения лечения в соответствии с протоколом. Все пациенты, кроме 1, ранее получали ингибиторы контрольных точек с эффектом прогрессирования заболевания. Характеристика больных представлена в табл. 7.

Первичные конечные точки были определены как ЧОО по критериям RECIST v1.1, продолжительность ответа и вероятность ВВП на 24-й неделе. Для лечения комбинацией ниволумаб + ипилимумаб были рандомизированы 46 пациентов. У пациентов было 0 ($n = 1$), 1 ($n = 10$), 2 ($n = 12$), 3 ($n = 10$) или ≥ 4 ($n = 13$) линий предшествующей терапии. Все пациенты в предшествующем лечении получали анти-PD-1/PD-L1-терапию, ни один из них не получал анти-CTLA-4-терапию. У 37 больных ранее было лечение на основе ингибиторов тирозинкиназ (см. табл. 7).

Таблица 5. Эффективность терапии комбинацией ниволумаб + ипилимумаб (группа B)

Table 5. Efficacy of the combination nivolumab + ipilimumab (group B)

Объективный ответ Best response	Ранее не леченные больные ($n = 25$), n (%) Treatment-naïve ($n = 25$), n (%)	Ранее леченные больные ($n = 32$), n (%) Previously treated ($n = 32$), n (%)	Всего ($n = 57$), n (%) Total ($n = 57$), n (%)
Полная ремиссия Complete response	0	0	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа) Partial response (overall response rate)	0	2 (6)	2 (4)
Стабилизация Stable disease	14 (56)	12 (38)	26 (46)
Прогрессирование Progressive disease	8 (32)	15 (47)	23 (40)
Нет данных Unevaluable	3 (12)	3 (9)	6 (11)

Таблица 6. НЯ, зарегистрированные на фоне иммунотерапии

Table 6. Treatment-related AE

Токсичность Toxicity	Ниволумаб (группа А) (n = 83), n (%) Nivolumab (arm A) (n = 83), n (%)	Ниволумаб + ипилимумаб (группа В) (n = 57), n (%) Nivolumab + ipilimumab (arm B) (n = 57), n (%)
Любая степень Any grade	66 (80)	46 (81)
III–IV степеней Grade III–IV	6 (7)	14 (25)
НЯ, приведшие к отмене терапии AE leading to drug discontinuation	7 (8)	11 (19)
НЯ, приведшие к изменению терапии AE leading to drug modification	12 (14)	18 (32)
Применение высоких доз стероидов* Use of high dose steroids*	7 (8)	10 (18)

*≤40 мг по преднизолону.

*≤40 mg as prednisone.

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

Note. AE – adverse events.

Таблица 7. Характеристика больных в исследовании II фазы FRACTION-RCC (n = 46)

Table 7. Characteristics of patients included in the FRACTION-RCC phase II study (n = 46)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Age, median (range), years	61 (36–82)
Мужской пол, n (%) Sex, male, n (%)	37 (80)
Европеоидная раса, n (%) Race, white, n (%)	43 (94)
Предшествующая системная терапия, n (%): Prior systemic therapy, n (%):	
анти-PD-1/PD-L1 anti-PD-1 or anti-PD-L1	46 (100)
другая иммунотерапия* other immunotherapy*	19 (41)
ингибиторы тирозинкиназ tyrosine kinase inhibitors	37 (80)
Количество предшествующих линий терапии, n (%): No. of prior therapies, n (%):	
1	10 (22)
2	12 (26)
≥3	23 (50)

*Цитокины, анти-LAG-3-антитела.

*Includes cytokine-based therapy, and anti-LAG-3 antibody.

Таблица 8. Частота объективного ответа в исследовании II фазы FRACTION-RCC (n = 46)

Table 8. Objective response rate in the FRACTION-RCC phase II study (n = 46)

Показатель Characteristic	Значение Value
Частота объективного ответа (95 % доверительный интервал), % Overall response rate (95 % confidence interval), %	15,2 (6,3–28,9)
Контроль за заболеванием (95 % доверительный интервал), % Disease control rate (95 % confidence interval), %	52,2 (36,9–67,1)
Полная ремиссия, n (%) Complete response, n (%)	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа), n (%) Partial response (overall response rate), n (%)	7 (15,2)
Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%)	17 (37,0)
Прогрессирование, n (%) Progressive disease, n (%)	15 (32,6)
Нет данных, n (%) Not evaluable, n (%)	7 (15,2)

Большинство пациентов имели светлоклеточный ПКР ($n = 44$). При медиане наблюдения 8,9 мес ЧОО составила 15,2 %. ПР не зарегистрированы, у 7 пациентов отмечена ЧР (табл. 8). Продолжительность ответа варьировала от 2 до 19 мес ($n = 7$); у 5 больных эффект продолжается.

Медиана ВБП составила 3,7 мес (95 % ДИ 2,2–7,3). Кривая выживаемости представлена на рис. 12.

У 36 пациентов были зарегистрированы НЯ любой степени тяжести. Наиболее частыми были утомляемость (78,3 %), сыпь (19,6 %) и диарея (17,4 %).

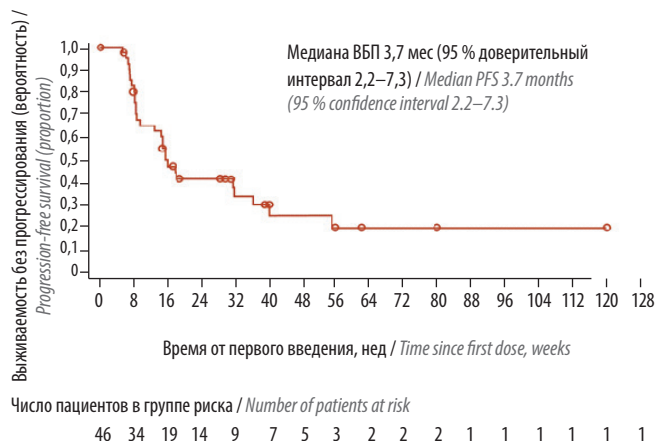


Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании II фазы FRACTION-RCC

Fig. 12. Progression-free survival (PFS) in the FRACTION-RCC phase II study

Связанные с лечением НЯ III–IV степеней тяжести зафиксированы у 13 (28,3 %) пациентов. Связанные с лечением НЯ любой степени отмечены у 22 (47,8 %) пациентов, из них наиболее частые – сыпь (19,6 %), диарея (17,4 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (8,7 %) (табл. 9). О смертельных случаях, связанных с лечением, не сообщалось [12].

Результаты исследования II фазы FRACTION-RCC показали, что комбинация ниволумаб + ипилимумаб может обеспечить устойчивый частичный ответ у некоторых пациентов с предшествующим прогрессированием на фоне ингибиторов контрольных точек, включая некоторых пациентов, подвергшихся предварительному лечению. Профиль безопасности комбинации ниволумаб + ипилимумаб в группах FRACTION-RCC был аналогичен данным, полученным в опубликованных ранее исследованиях с этой комбинацией.

Таким образом, по результатам всех приведенных выше исследований можно сделать вывод о том, что монотерапия ниволумабом уступает по эффективности комбинированной (ипилимумаб + ниволумаб) иммунотерапии, а последующее добавление ипилимумаба не дает значимого увеличения эффективности. В связи с этим комбинация ниволумаба и ипилимумаба в 1-й линии лекарственного лечения ПКР остается наиболее предпочтительной из-за большей эффективности в отношении частоты ответов, более продолжительной ВБП и длительной ОБ.

Таблица 9. Иммуноопосредованные нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании II фазы FRACTION-RCC ($n = 46$)

Table 9. Immune-mediated adverse events registered in the FRACTION-RCC phase II study ($n = 46$)

Нежелательное явление Adverse event	Любая степень тяжести, n (%) Any grade, n (%)	III–IV степени тяжести, n (%) Grade III–IV, n (%)
Сыпь Rash	12 (26)	1 (2)
Диарея/колит Diarrhea/colitis	8 (17)	5 (11)
Гепатит Hepatitis	4 (9)	1 (2)
Гипотиреоз Hypothyroidism	2 (4)	0
Нефрит и почечная недостаточность Nephritis and renal dysfunction	2 (4)	0
Сахарный диабет Diabetes mellitus	1 (2)	0
Гипофизит Hypophysitis	1 (2)	0
Надпочечниковая недостаточность Adrenal insufficiency	1 (2)	0

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rini B.I., Battle D., Figlin R.A. et al. The Society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer* 2019;7(1):354. DOI: 10.1186/s40425-019-0813-8.
2. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
3. 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;380:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
4. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1370–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9.
5. Motzer R.J., McDermott D.F., Escudier B. et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000891. DOI: 10.1136/jitc-2020-000891.
6. Tannir N.M., McDermott D.F., Escudier B. et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) *versus* sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *ASCO GU* 2020. NCT02231749.
7. Masuda K., Shoji H., Nagashima K. et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019;19(1):974. DOI: 10.1186/s12885-019-6150-y.
8. Haratani K., Hayashi H., Chiba Y. et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):374–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
9. Toi Y., Sugawara S., Kawashima Y. et al. Association of immunerelated adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Oncologist* 2018;23(11):1358–65. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0384.
10. Atkins M., Jegede O., Haas N. et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5006.
11. McKay R., Xie W., McGregor B. et al. Optimized management of nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma (RCC): A response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5005.
12. Choueiri T.K., Kluger H.M., George S. et al. FRACTION-RCC: innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5007.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.09.2020. Принята к публикации: 09.10.2020.

Article submitted: 02.09.2020. Accepted for publication: 09.10.2020.

Эффективность комбинации ленватиниба и эверолимуса в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к таргетной и иммунотерапии*

L. Hamieh^{1,2}, R.L. Beck¹, V.H. Le¹, J.J. Hsieh¹

¹Division of Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO;

²Department of Medicine, Saint Louis University School of Medicine, St Louis, MO

Контакты: James J. Hsieh jhsieh@wustl.edu

Введение. Пациенты с первично резистентным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) обычно имеют плохой прогноз заболевания с плохим ответом на последующее лечение. Несмотря на то что в настоящее время существует несколько одобренных схем 2-й линии терапии мПКР, вопрос выбора наиболее эффективной среди них остается открытым.

Материалы и методы. Мы идентифицировали 7 пациентов со светлоклеточным вариантом мПКР и первичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) или к комбинированной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ). Пациенты получали ленватиниб (многоцелевой ИТК) в комбинации с эверолимусом (ингибитор мишени рапамицина млекопитающих). Всем участникам исследования ранее было выполнено лечение: 2 пациента получали ИТК, 3 пациента — ИИКТ, 2 пациента — ИТК и ИИКТ. Мы проанализировали клинические характеристики пациентов, их молекулярно-генетические профили, продолжительность лечения, его результаты, а также нежелательные явления.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования на фоне предшествующей терапии составила 1,5 мес. Пациенты получали комбинацию ленватиниб + эверолимус в рамках терапии 2-й (n = 4) или 3-й (n = 3) линии. У 3 пациентов достигнут частичный ответ, у 3 больных зафиксирована стабилизация заболевания. Длительность наблюдения составила ≥17 мес. Выживаемость без прогрессирования — 3–15 мес, общая выживаемость — 4–17 мес.

Заключение. Представленные в настоящей статье 7 случаев демонстрируют реальные результаты применения комбинации ленватиниб + эверолимус у пациентов со светлоклеточным мПКР и первичной резистентностью к ИТК VEGF или к комбинированной терапии ИИКТ.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, рак почки, ингибитор mTOR, первичная резистентность, 2-я линия терапии ингибитором тирозинкиназы

Для цитирования: Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. Эффективность комбинации ленватиниба и эверолимуса в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к таргетной и иммунотерапии. Онкоурология 2020;16(3):53–61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-53-61



Введение

Возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) с каждым годом увеличиваются за счет утверждения новых схем терапии 1-й и 2-й линий [1–4]. Для лечения светлоклеточного варианта мПКР в качестве препаратов 1-й линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) (например, сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб), а также

комбинированная терапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) (например, ипилимумаб + ниволумаб, акситиниб + пембролизумаб) [5]. Однако у значительной части пациентов (около 20 %) наблюдается прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии, что требует проведения дальнейшего лечения [6–9].

Одобрено несколько схем терапии 2-й линии со следующими предпочтительными вариантами: кабозантиниб, ниволумаб, ленватиниб + эверолимус

* Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy. Clin Genitourin Cancer 2020;18(4):252–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.03.003. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

и акситиниб [4]. Принимая во внимание смену парадигмы лечения мПКР с предпочтением иммунотерапии вместо таргетной терапии, а также одобрение новых схем лечения 2-й линии на основании результатов клинических испытаний с разными контрольными группами, различными вариантами терапии 1-й линии, разными популяциями пациентов с точки зрения групп риска и гистологических особенностей опухоли, выбор оптимальной последующей схемы лечения после неудачи в 1-й линии терапии для клиницистов становится все более сложным.

Особый интерес представляют пациенты с мПКР, первично-рефрактерным к таргетной или иммунотерапии, учитывая плохой прогноз заболевания по причине плохого ответа на последующую терапию ингибиторами VEGF или ингибиторами mTOR (mammalian target of rapamycin, мишени рапамицина млекопитающих) [6–9]. Таким образом, необходим тщательный выбор схемы лечения 2-й линии. Установлено, что возможен обход механизмов, лежащих в основе развития резистентности к ингибиторам VEGF, за счет повышения активности сигнального пути, связанного с фактором роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) [10]. Следовательно, одновременное ингибирование VEGF- и FGF-сигнальных путей с помощью мультитаргетного ИТК является рациональным подходом, который вызывает значительный интерес, особенно с учетом того, что получены доказательства его эффективности [10, 11]. Ленватиниб — мощный мультитаргетный ИТК, который ингибирует рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецепторы тромбоцитарного фактора роста β , RET и KIT [12]. Также показано, что на патогенез ПКР, помимо VEGF- и FGF-сигнальных путей, оказывает воздействие активация сигнального пути mTOR [13–16]. В США комбинация ленватиниб + эверолимус (ингибитор mTOR) была одобрена в качестве лечения 2-й линии у пациентов с мПКР после прогрессирования заболевания на фоне анти-VEGFR-терапии [17, 18].

На сегодняшний день мало сведений в отношении пациентов с мПКР, рефрактерным к 1-й линии терапии комбинацией ИИКТ (ипилиумаб + ниволумаб). Однако, поскольку все больше больных получают комбинацию ИИКТ в 1-й линии, а также с учетом отсутствия рекомендаций по выбору терапии 2-й линии, понимание исходов лечения пациентов и последующей терапии имеет первостепенное значение для принятия оптимальных клинических решений.

В настоящей статье представлены 7 случаев, в рамках которых мы описываем характеристики и результаты лечения пациентов со светлоклеточным мПКР, резистентным к терапии 1-й линии ИТК или ИИКТ, которые впоследствии получали лечение комбинацией ленватиниб + эверолимус.

Материалы и методы

Были отобраны пациенты с мПКР, резистентным к 1-й линии терапии (анти-VEGF и/или комбинированной терапии ИИКТ), которые в последующем получали лечение комбинацией ленватиниб + эверолимус. Все пациенты наблюдались одним врачом в Еврейской больнице Барнса/Медицинской школе Вашингтонского университета. Больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их данных (Washington University HRPO #201411135).

Клинические характеристики пациентов, данные об их лечении, нежелательных явлениях и исходах были собраны из электронных медицинских карт. Выбор метода лечения и оценка ответа на него оставались на усмотрение лечащего врача.

У большинства пациентов проводили анализ опухолевой и зародышевой ДНК методом массивного параллельного секвенирования с использованием панели Tempus|xO Onco-seq (Tempus, Chicago, IL). Данная панель состоит из 1714 генов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, и позволяет выявлять клинически значимые геномные изменения (геномные варианты, а также вариации числа копий). Образцы опухолей также анализировали на предмет экспрессии белка PD-L1 (лиганд программируемой клеточной гибели 1) с помощью иммуногистохимического метода.

Результаты

Характеристика пациентов. Пациенты ($n = 7$) с первичной резистентностью к 1-й линии терапии (ИТК VEGF или ИИКТ) были идентифицированы по историям болезни (табл. 1). Медина возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 57 (39–63) лет. Все 7 пациентов были мужчинами и имели светлоклеточный тип опухоли (3 (43 %) с саркоматоидной дифференцировкой, в том числе 2 — с дополнительной рабдоидной дифференцировкой). Ранее нефрэктомия была выполнена 6 (86 %) пациентам. По классификации International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) у 4 (57 %) больных прогноз определен как промежуточный, у 3 (43 %) — как плохой. У 6 (86 %) пациентов имелись легочные очаги, у 3 (43 %) — поражения головного мозга, у 4 (57 %) — костные метастазы, у 1 (14 %) — поражения печени (см. табл. 1).

Образцы опухоли от 6 пациентов были подвергнуты геномному анализу, экспрессия PD-L1 оценена у 5 пациентов (табл. 2). У 5 (83 %) из 6 больных выявлены изменения в геноме: у 4 (67 %) наблюдалась потеря функции гена *VHL*, у 2 (33 %) — гена *PBRM1*, у 1 (17 %) — гена *PTEN*. У 1 (20 %) из 5 пациентов, протестированных на экспрессию PD-L1, отмечено окрашивание при иммуногистохимическом исследовании.

Лечение. Все участники исследования ранее получали лечение: 2 пациента — только монотерапию ИТК

Таблица 1. Характеристики пациентов

Пациент	Возраст, лет	Пол	Ранее выполненная нефрэктомия	Результат гистологического исследования	Прогноз по шкале IMDC	Локализация метастазов*
1	62	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная и саркоматоидная дифференцировка	Промежуточный	Легкие, лимфатические узлы
2	54	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная и саркоматоидная дифференцировка	Промежуточный	Легкие, кости, головной мозг
3	39	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная дифференцировка	Плохой	Легкие, печень
4	63	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант	Промежуточный	Легкие, лимфатические узлы, узелок ложа после нефрэктомии
5	56	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант	Плохой	Легкие, лимфатические узлы, головной мозг, кости, надпочечники
6	63	Мужской	Нет	Светлоклеточный вариант	Плохой	Легкие, кости, головной мозг
7	57	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант с саркоматоидными изменениями	Промежуточный	Лимфатические узлы, кости

*На момент начала лечения комбинацией лenvатиниб + эверолимус.

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Таблица 2. Геномные данные и экспрессия PD-L1

Пациент	Геномные варианты	Вариации числа копий	Экспрессия PD-L1
1	Потеря функции <i>PBRM1</i> Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>PTEN</i> Потеря функции <i>ARID1A</i> Сдвиг <i>LIFR</i>	Нет	Не исследовалась
2	Не исследовались	Не исследовались	Не исследовалась
3	Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>SETD2</i> Усиление функции <i>ARID2</i>	Увеличение числа копий <i>CDKN1B</i>	Отрицательная
4	Потеря функции <i>VHL</i>	Нет	Отрицательная
5	Потеря функции <i>PBRM1</i>	Нет	Положительная
6	Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>PIK3R1</i> Потеря функции <i>KDM5C</i>	Снижение числа копий <i>PTEN</i> Снижение числа копий <i>CDKN2A</i> Снижение числа копий <i>CDKN2B</i> Снижение числа копий <i>MTAP</i>	Отрицательная
7	Нет	Снижение числа копий <i>CDKN2A</i> Снижение числа копий <i>CDKN2B</i> Снижение числа копий <i>MTAP</i>	Отрицательная

Примечание. PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели 1.

(сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб), 3 пациента — только комбинацию ипилимумаб + ниволумаб в качестве 1-й линии терапии, 2 пациента — и ИТК и комбинацию с ИИКТ (табл. 3). Медиана времени до прогрессирования на фоне предшествующей терапии ИТК или ИИКТ составила 1,5 (0,8–3) мес. Пациенты получали комбинацию ленватиниб + эверолимус в качестве терапии 2-й ($n = 4$; 57 %) или 3-й ($n = 3$; 43 %) линии. Следует отметить, что у 2 пациентов изменение схемы лечения на комбинацию ленватиниб + эверолимус произошло из-за развития токсичности на фоне предшествующей терапии, а не по причине прогрессирования заболевания.

Длительность наблюдения с момента начала терапии комбинацией ленватиниб + эверолимус составила 17 (4–17) мес. На момент проведения анализа (29 октября 2019 г.) медиана длительности комбинированной терапии составила 7 мес (рис. 1). На этот момент 1 пациент продолжал лечение, при последнем осмотре отмечена стабилизация заболевания. Причинами прекращения лечения у остальных 6 пациентов явились: прогрессирование заболевания — у 3 (50 %), развитие связанных с лечением нежелательных явлений — у 2 (33 %), одобренный переход на новую схему терапии мПКР — у 1 (16,7 %).

Приостановка комбинированной терапии на короткий период времени потребовалась у 2 пациентов

Таблица 3. Лечение пациентов

Пациент	Предшествующее лечение (линия)	Продолжительность предшествующего лечения, мес	Линия лечения LEN + EVE	Прекращение лечения LEN + EVE	Причина прекращения лечения	Длительность терапии, мес	Длительность наблюдения, мес
<i>В прошлом ингибиторы тирозинкиназ</i>							
1	Сунитиниб (1)	0,8	2-я	Да	Прогрессирование заболевания	15 ¹	17
3	Пазопаниб ² (1)	1,5	3-я	Да	Начато новое противоопухолевое лечение	7 ³	9
	Кабозантиниб ⁴ (2)	0,5					
<i>В прошлом ингибиторы иммунных контрольных точек</i>							
4	Ипилимумаб + ниволумаб (1)	1	2-я	Да	Нежелательные явления	8	9
5	Ипилимумаб + ниволумаб (1)	2	2-я	Нет	Не применимо	6+	11+
7	Ипилимумаб + ниволумаб ⁴ (1)	1	2-я	Да	Нежелательные явления	7	9+
<i>В прошлом ингибиторы тирозинкиназ и ингибиторы иммунных контрольных точек</i>							
2	Сунитиниб (1)	2	3-я	Да	Прогрессирование заболевания	8	11
	Ниволумаб + ленватиниб (2)	3					
6	Кабозантиниб ⁴ (1)	1,5	3-я	Да	Прогрессирование заболевания	3	4
	Ипилимумаб + ниволумаб (2)	1,5					

¹Лечение было приостановлено на 5 дней из-за развития токсических реакций, а затем возобновлено вследствие возникновения метастазов в головном мозге.

²У пациента был смешанный ответ.

³Лечение было приостановлено на 5 нед после одобрения комбинации ниволумаб + ипилимумаб для лечения метастатического почечно-клеточного рака, но позже было возобновлено из-за развития кожных реакций на фоне терапии комбинацией ингибиторов иммунных контрольных точек.

⁴Лечение приостановлено из-за развития токсических реакций, а не по причине прогрессирования.

Примечание. LEN — ленватиниб; EVE — эверолимус.



Рис. 1. Длительность (синие полосы) и эффективность терапии комбинацией леватиниб + эверолимус у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к терапии 1-й линии (n = 7)

(на 5 дней у пациента 1 и на 5 нед у пациента 3), после чего лечение было возобновлено из-за быстрой прогрессии опухоли.

У пациента 1 наблюдались повышенная утомляемость и снижение массы тела, что послужило причиной отмены лечения леватинибом в комбинации с эверолимусом в рамках подготовки к комбинированной терапии ИТК (ипилимумаб + ниволумаб). Через 2 дня после отмены леватиниба и эверолимуса у пациента возникла головная боль, при магнитно-резонансной томографии обнаружен отек. Через 5 дней больной возобновил лечение этими 2 препаратами. Он получал данную схему в общей сложности в течение 15 мес, общая выживаемость (ОВ) пациента составила 17 мес (см. рис. 1).

Пациент 3 ранее получал ИТК VEGF, однако после 1,5 мес лечения пазопаниб был отменен из-за прогрессирования заболевания и развития серьезных поражений печени. Больной начал прием кабозантиниба, но через 2 нед данный препарат также пришлось отменить из-за развития кожных реакций. После этого пациенту была назначена комбинированная терапия леватинибом и эверолимусом (3-я линия), что позволило достичь наилучшего ответа в виде стабилизации заболевания. В связи с повышенной утомляемостью пациента и надеждой получить объективный ответ лечение было заменено на недавно одобренную для мПКР комбинированную схему ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб). При первом обследовании после начала терапии ИИТК было продемонстрировано видимое уменьшение опухоли, однако у пациента появились приступоподобные эпизоды, чувствительные к высоким дозам стероидов. После этого терапия ИИКТ была прекращена, пациент возобновил терапию леватинибом и эверолимусом. Пациент продолжал лечение по данной схеме в течение 7 мес, отмечена стабилизация заболевания (наилучший ответ), ОВ составила 9 мес (см. рис. 1).

Результаты лечения. Особый интерес представляют результаты лечения пациента 1 с мПКР, резистентным к предшествующей терапии ИТК (сунитиниб), у которого наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания после отмены леватиниба и эверолимуса. Больной прекратил терапию данными препаратами из-за развития токсических реакций, что привело к выраженному прогрессированию заболевания уже через 5 дней с последующим быстрым ответом на лечение после возобновления комбинированной терапии (рис. 2). У пациента отмечен частичный ответ (рис. 3б), ОВ составила 17 мес.

Также представляет интерес результат лечения пациента 5 с первичной резистентностью к предшествующей комбинированной терапии ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб), у которого был достигнут частичный ответ при использовании комбинации леватиниб + эверолимус. После выявления метастазов в головной мозг пациенту была назначена терапия комбинацией леватиниб + эверолимус, в результате чего достигнут частичный ответ примерно через 8 нед (см. рис. 3з). При последующем наблюдении метастатического процесса (примерно через 2 мес), по поводу которого пациент получал радиотерапию, был выявлен лишь небольшой участок поражения головного мозга, который был удален радиохирургически (гамма-нож). На момент составления данного отчета пациент продолжал лечение леватинибом и эверолимусом, отмечена стабилизация заболевания, ОВ составила >11 мес.

Из 7 пациентов, получавших комбинацию леватиниб + эверолимус в настоящем исследовании, в качестве наилучшего ответа на терапию в 3 (43 %) случаях был зафиксирован частичный ответ, у 3 (43 %) пациентов — стабилизация заболевания, у 1 (14 %) — прогрессирование. На момент составления данного отчета у всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 5 (71 %) больных погибли (табл. 4). Выживаемость без прогрессирования составила 3–15 мес,



Рис. 2. Магнитно-резонансные (МР) изображения головного мозга пациента 1 с метастатическим почечно-клеточным раком, получавшим лечение ленватинибом в комбинации с эверолимусом: а — МР-изображение, демонстрирующее размер опухоли (средняя правая сторона мозга) после 2-недельного лечения; б — МР-изображение, полученное через 5 дней после прекращения лечения из-за развития токсических реакций, показывающее быстрый рост опухоли; в — МР-изображение, полученное примерно через 2 нед после возобновления терапии ленватинибом и эверолимусом, демонстрирующее быстрое улучшение

ОВ — 4–17 мес. Следует отметить, что ОВ не была достигнута у 2 пациентов, данные пациенты живы и находятся под наблюдением (>11 и >9 мес соответственно).

Обсуждение

Представленные 7 случаев демонстрируют реальные результаты применения комбинации ленватиниб + эверолимус у пациентов со светлоклеточным мПКР, изначально резистентным к ИТК и комбинированной терапии ИИКТ. Пациенты с первично резистентным мПКР встречаются нечасто, заболевание трудно поддается лечению и характеризуется неблагоприятным прогнозом из-за плохого ответа на последующую терапию [6, 7]. Полученные данные об относительно

высокой выживаемости без прогрессирования (от 3 до 15 мес) у 6 из 7 пациентов обнадеживают.

В рутинной клинической практике комбинация ленватиниб + эверолимус продемонстрировала приемлемый профиль безопасности. Возникшие при лечении нежелательные явления не отличались от характерных для всего класса препаратов ИТК VEGF и ингибиторов mTOR; дополнительных токсических реакций не наблюдалось [17, 19]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея, снижение аппетита и усталость.

По результатам исследований I и II фаз при мПКР этот режим был предложен в качестве предпочтительной схемы терапии 2-й линии у пациентов с первично

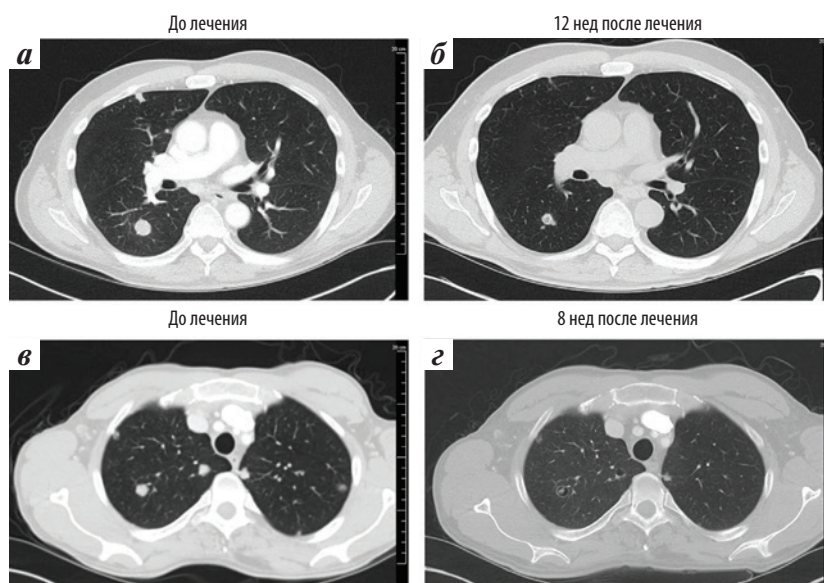


Рис. 3. Результаты обследования 2 пациентов с первичным метастатическим почечно-клеточным раком, резистентным к предшествующему лечению ингибиторами тирозинкиназ (пациент 1) (а, б) или ингибиторами иммунных контрольных точек (пациент 5) (в, г). У пациентов зафиксирован частичный ответ на терапию комбинацией ленватиниб + эверолимус. На сканах, полученных до лечения (а, в), четко видны опухоли, на сканах, полученных после лечения (б, г), размер опухолей значительно уменьшился

Таблица 4. Исходы лечения

Самая недавняя терапия в прошлом	Пациент	Наилучший ответ	Прогрессирование	Выживаемость без прогрессирования ¹ , мес	Смерть ²	Общая выживаемость ¹ , мес	Длительность наблюдения ¹ , мес
Ингибитор тирозинкиназы ³	1	Частичный ответ	Да	15	Да	17	17
	2	Стабилизация заболевания	Да	6	Да	11	11
	3	Стабилизация заболевания	Да	6	Да	9	9
Ингибитор иммунных контрольных точек	4	Частичный ответ	Да	9	Да	9	9
	5	Частичный ответ	Да	3	Нет	11+	11+
	6	Прогрессирование заболевания	Да	3	Да	4	4
	7	Стабилизация заболевания	Да	9	Нет	9+	9+

¹Для преобразования числа дней в месяцы был использован коэффициент пересчета 30,4375. Пациенты, которые были еще живы на момент проведения анализа (29 октября 2019 г.), отмечены плюсом в столбце «общая выживаемость».

²Данные о пациентах на момент проведения анализа (29 октября 2019 г.).

³Пациент 2 получал ленватиниб + ниволумаб (ингибитор тирозинкиназы + ингибитор иммунных контрольных точек) в рамках самого недавнего цикла терапии в прошлом.

резистентным заболеванием и у пациентов с ранним прогрессированием [13]. Ленватиниб подавляет VEGF-и FGF-ассоциированный ангиогенез, KIT-зависимый ангиогенез, RET-фьюжн/RET-ассоциированный с мутациями в гене *RET* канцерогенез, а также VEGF-3-ассоциированный лимфангиогенез [12, 20–23]. Доклинические исследования связывают синергическую противоопухолевую активность комбинации ленватиниба и эверолимуса с мощным усилением антиангиогенеза путем одновременного ингибирования VEGF-/FGF-рецепторов и сигнального пути mTOR [24]. Таким образом, ответ наших пациентов на лечение при использовании данной схемы (ленватиниб + эверолимус) можно объяснить повышенной экспрессией генов, связанных с FGF-сигнальным путем, однако для подтверждения данного факта необходимо проведение дополнительных молекулярных исследований.

У пациентов с мПКР, изначально не имевших ответа на лечение, обычно наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. С учетом необходимости оперативного принятия решений относительно последующей терапии крайне важно отдавать предпочтение наиболее эффективным режимам. С одобрением множества вариантов для последующих линий лечения мПКР на основании клинических исследований, сравнивающих разные группы пациентов, разные режимы, выбор препаратов для следующей линии лечения стал еще более

затруднительным. На наш взгляд, представленная серия наблюдений доказывает, что комбинация ленватиниб + эверолимус может рассматриваться как вариант терапии 2-й линии для пациентов с мПКР, первично резистентным к терапии ИТК VEGF и/или ИИКТ, а также дает основания для проведения дальнейших исследований.

Заключение

В рамках данного исследования нам удалось представить реальные доказательства эффективности применения комбинации ленватиниб + эверолимус у пациентов с первично резистентным мПКР. В качестве 1-й линии лечения 7 пациентов получали ИТК VEGF (сунитиниб, кабозантиниб, пазопаниб) или комбинацию ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб), что делает наши данные вполне применимыми в аспекте существующих на сегодня стандартов терапии. В силу того, что последующее лечение (2-я и 3-я линии) в данной популяции больных редко дает положительные результаты, применение комбинации ленватиниб + эверолимус при первично резистентном светлоклеточном мПКР заслуживает дальнейшего изучения у этой группы больных с неблагоприятным прогнозом.

- У пациентов со светлоклеточным мПКР и первичной резистентностью к препаратам 1-й линии прогноз неблагоприятный по причине плохого ответа на последующее лечение.

- Более того, на сегодняшний день существует ограниченное количество рекомендаций по выбору 2-й линии терапии для пациентов с мПКР при прогрессировании заболевания на фоне или во время лечения недавно одобренной комбинацией ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб).
- В данной серии случаев мы описали 7 пациентов с мПКР, первично резистентным к терапии ИТК или комбинации ИИКТ. У больных был подтвержден светлоклеточный вариант мПКР с прогрессированием заболевания на фоне таргетной терапии 1-й линии ИТК VEGF ($n = 4$) или комбинированной терапии ИИКТ ($n = 3$). Все 7 пациентов впоследствии получали леватиниб (многоцелевой ИТК) в комбинации с эверолимусом (ингибитором mTOR) в качестве терапии 2-й или 3-й линии.
- У 3 пациентов с отсутствием результатов в терапии 1-й линии (ИТК) продемонстрирована положитель-

ная динамика в ответ на комбинированную терапию леватинибом и эверолимусом в виде частичного ответа ($n = 1$) и стабилизации заболевания ($n = 2$). Среди 4 пациентов с опухолями, первично устойчивыми к комбинированной терапии ИИКТ в 1-й линии, положительная динамика наблюдалась у 3 больных (частичный ответ — у 2, стабилизация заболевания — у 1), у 1 пациента подтверждено прогрессирование заболевания.

- Для 6 из 7 пациентов с первичной резистентностью к ИТК или комбинированной терапии ИИКТ было целесообразно назначение последующего лечения леватинибом и эверолимусом. Наши данные свидетельствуют о том, что схема леватиниб + эверолимус может улучшить прогноз пациентов с первично резистентным светлоклеточным мПКР, и, таким образом, заслуживает тщательного рассмотрения в качестве потенциального варианта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17009.
- Jonasch E. NCCN Guidelines updates: management of metastatic kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:587–9.
- Wei E.Y., Hsieh J.J. A river model to map convergent cancer evolution and guide therapy in RCC. Nat Rev Urol 2015;12:706–12.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:706–20.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines kidney cancer. Version 2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Accessed: November 8, 2019.
- Heng D.Y., Mackenzie M.J., Vaishampayan U.N. et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. Ann Oncol 2012;23:1549–55.
- Busch J., Seidel C., Weikert S. et al. Intrinsic resistance to tyrosine kinase inhibitors is associated with poor clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. BMC Cancer 2011;11:295.
- Porta C., Sabbatini R., Procopio G. et al. Primary resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma: state-of-the-science. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:1571–7.
- Seidel C., Busch J., Weikert S. et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012;48:1023–30.
- Sonpavde G., Willey C.D., Sudarshan S. Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs 2014;23:305–15.
- Malouf G.G., Flippot R., Khayat D. Therapeutic strategies for patients with metastatic renal cell carcinoma in whom first-line vascular endothelial growth factor receptor-directed therapies fail. J Oncol Pract 2016;12:412–20.
- Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer 2008;122:664–71.
- Leonetti A., Leonardi F., Bersanelli M., Buti S. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Ther Clin Risk Manag 2017;13:799–806.
- Voss M.H., Hakimi A.A., Pham C.G. et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. Clin Can Res 2014;20:1955–64.
- Xu J., Pham C., Dong Y. et al. Mechanistically distinct cancer-associated mTOR activation clusters predict sensitivity to rapamycin. J Clin Investig 2016;126:3526–40.
- Nargund A.M., Pham C., Dong Y. et al. The SWI/SNF protein PBRM1 restrains VHL-loss-driven clear cell renal cell carcinoma. Cell Rep 2017;18:2893–906.
- 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;16:1473–82.
- Lenvima (lenvatinib) [Prescribing Information]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc, 2019.
- Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:181–9.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multikinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008;14:5459–65.
- Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res 2014;2014:638747.
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell 2014;6:18.

23. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013; 340:97–103.
24. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci* 2017;108:763–71.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Tarah M. Connolly, PhD, Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания) за помощь в написании статьи.

Конфликт интересов. Доктор Hsieh получал гранты и гонорары за консультирование от Novartis и Eisai, а также гонорары за консультирование от OncLive. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Национальным институтом здоровья в рамках гранта R01 CA223231. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Eisai Inc. (Нью-Джерси, США).

Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы

А.В. Зырянов¹, Г.А. Гулин^{2, 3}, Н.А. Рубцова⁴, В.О. Магер³, А.Е. Путинцев², С.Г. Кузнецова¹, Д.Д. Кузнецова⁵

¹ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

²ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;

³ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁴Московский 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;

⁵ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»;

Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

Контакты: Георгий Андреевич Гулин gulin.george@gmail.com

Введение. Таргетная биопсия предлагается в алгоритме диагностики рака предстательной железы как метод выбора, однако роль и возможности данной методики до настоящего времени остаются не полностью изученными.

Цель исследования — определить минимально необходимое количество сэмплов таргетной биопсии у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов магнитно-резонансной томографии и таргетной биопсии у 156 пациентов с подозрением на рак предстательной железы.

Результаты и заключение. Найдена статистически значимая зависимость положительного результата гистологического исследования у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы от количества биопсийных сэмплов. Отмечена потенциальная вероятность ложноотрицательного результата гистологического исследования при недостаточном количестве биопсийных сэмплов. Данные, полученные в работе, соответствуют результатам исследований, опубликованных в литературе. Увеличение количества биопсийных столбиков в очаге интереса достоверно снижает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, прицельная биопсия, таргетная биопсия, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Зырянов А.В., Гулин Г.А., Рубцова Н.А. и др. Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы. Онкоурология 2020; 16(3):62–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-62-69



Influence of biopsy cores number performed with targeted prostate biopsy on the likelihood of a positive result in patients with clinically significant prostate cancer

A. V. Zyryanov¹, G. A. Gulin^{2, 3}, N. A. Rubtsova⁴, V. O. Mager³, A. E. Putintsev², S. G. Kuznetsova¹, D. D. Kuznetsova⁵

¹Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1; 185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102, Russia;

²European Medical Center UGМК-Health; 113 Sheynkmana St., Ekaterinburg 620144, Russia;

³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboлева St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Ekaterinburg 620002, Russia

Background. Targeted biopsy is proposed as a method of choice in the algorithm of prostate cancer diagnosis, but not all the features of method has been evaluated.

Objective: determine the rational number of targeted biopsy samples in patients with clinically significant prostate cancer.

Materials and methods. The magnetic resonance imaging and fusion biopsy data of 156 patients with suspected prostate cancer were retrospectively evaluated.

Results and conclusion. In the study statistically significant dependence of the positive histological results in patients with clinically significant prostate cancer from the number of biopsy samples was found. The potential probability of a false negative histological examination with an insufficient number of biopsy samples was noted. These results confirm the latest published data of potential targeted biopsy false in true positive patients after multiparametric magnetic resonance imaging. An increase in the number of biopsy samples in the target lesion reduces the likelihood of false-negative results. The main causes of such discrepancy are some technical laxity and the heterogeneous histological structure of prostate cancer. Increase the number of biopsy cores can reduce the likelihood of false-negative results.

Key words: prostate cancer, targeted biopsy, multiparametric magnetic resonance imaging

For citation: Zyryanov A.V., Gulin G.A., Rubtsova N.A. et al. Influence of biopsy cores number performed with targeted prostate biopsy on the likelihood of a positive result in patients with clinically significant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):62–9. (In Russ.).

Введение

В настоящее время системная биопсия (СБ) под трансректальным ультразвуковым (ТРУЗ) контролем остается стандартным методом первичной диагностики рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) или изменениями при пальцевом ректальном исследовании [1]. Однако информативность теста ПСА в скрининге РПЖ характеризуется низкой специфичностью и в ряде случаев приводит к увеличению числа неоправданных биопсий и выявлению клинически незначимого рака. Невысокая информативность ТРУЗ-исследования в диагностике очагов РПЖ, по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ), ограничивает возможности СБ с использованием ТРУЗ-навигации [2]. При ТРУЗ-исследовании опухолевые очаги, определяемые по данным МРТ, могут быть изоэхогенными [3], т.е. не доступными прямой визуализации, и биопсия железы проводится в соответствии с заранее выбранным шаблоном, что обуславливает недостатки СБ в выявлении РПЖ в виде ее низкой чувствительности или некорректной оценки суммы баллов по шкале Глисона [4]. В многочисленных исследованиях, опубликованных за последние 3 года, продемонстрированы преимущества мультипараметрической МРТ (мпМРТ) и таргетной биопсии (ТБ), выполненной по ее результатам [5–7]. Мультипараметрическая МРТ имеет высокую чувствительность в выявлении РПЖ, и ряд авторов в случае отрицательного результата мпМРТ аргументированно утверждают о возможности отказа от СБ у пациентов группы низкого риска в пользу динамического наблюдения [2, 4, 8]. Европейская ассоциация урологов (EAU) впервые в 2019 г. рекомендовала использование мпМРТ перед выполнением биопсии, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе отрицательный результат СБ. Однако ограниченная доступность МРТ, вариабельность интерпретации полученных данных [9], даже с учетом использования разработанной системы PI-RADS, и отсутствие единой методологии при планировании и выполнении ТБ

не позволяют оценить преимущества данного подхода по сравнению с общепринятым алгоритмом диагностики РПЖ.

Среди специалистов, занимающихся комбинированной биопсией предстательной железы, нет единого мнения о выборе методологических подходов к проведению процедуры. На сегодняшний день большинство склоняются к необходимости выполнения ТБ в сочетании с СБ [2, 4]. Нередко используют варианты проведения ТБ из трансперинеального или трансректального доступа с применением fusion-навигации в сочетании с СБ под ТРУЗ-контролем. В метаанализе F.H. Drost убедительно продемонстрировано наличие группы пациентов с истинноположительными данными мпМРТ и ложноотрицательными данными ТБ, выполненной по ее результатам [10]. Причиной этого могут быть 2 фактора: 1) неточность совмещения данных мпМРТ и ультразвукового исследования; 2) биологическая неоднородность РПЖ [11], при которой участок опухоли с большой суммой баллов по шкале Глисона может находиться близко с неизменной тканью предстательной железы. Для снижения значимости указанных факторов ряд исследователей предлагают выполнять насыщение или сатурацию биопсийных столбиков, подразумевающее увеличение количества вколов в зону интереса [7, 10].

С учетом неоднородности используемых методологических аспектов в проведении ТБ предстательной железы и частоты ошибок, снижающих информативность метода, было проведено исследование, целью которого явилась оптимизация алгоритмов диагностики РПЖ, а именно определение рационального или минимально необходимого количества биоптатов для снижения вероятности ложноотрицательного результата.

В рамках научной работы проанализированы результаты исследований с включением пациентов, которым в период 2017–2019 гг. по данным мпМРТ выполнялась трансперинеальная ТБ в комбинации с СБ.

Цель исследования — определить минимально необходимое количество сэмплов таргетной биопсии у пациентов с клинически значимым РПЖ (кзРПЖ).

Материалы и методы

Работа выполнена на базе Свердловского областного онкологического диспансера, Свердловской областной клинической больницы № 1 и Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». В исследование включены данные 156 пациентов в возрасте 44–75 лет (средний возраст 63 года) с клиническим подозрением на РПЖ. У всех пациентов отмечено повышение уровня ПСА (минимальное значение 5,00 нг/мл), у 29 (18,6 %) больных выявлены изменения при пальцевом ректальном исследовании. У 19 (12,2 %) пациентов в анамнезе имелась ранее проведенная СБ в сроке от 6 до 12 мес с отрицательным результатом по данным гистологического исследования и дальнейшим ростом уровня ПСА. Всем пациентам выполнена мпМРТ с последующей одномоментной трансперинеальной ТБ и СБ (комбинированной биопсией) в случае категорий 3–5 изменений в соответствии с системой PI-RADS либо только трансперинеальной СБ при наличии клинических показаний с учетом категорий 1–2 изменений по системе PI-RADS. Критериями исключения стали признаки Т4 опухоли по данным МРТ, протезы тазобедренного сустава, другие онкологические заболевания в анамнезе, разница во времени между проведенной МРТ и выполненной биопсией более чем 4 нед.

Мультипараметрическую МРТ выполняли на томографе Siemens Skyra 3T (Германия) в соответствии с регламентом по сбору данных PI-RADS [12] версии v2 на момент исследования с 20-элементной катушкой

для абдоминальных исследований (T2W TR 4200, TE 102, матрица 384×384 , толщина среза 3 мм, интервал между срезами 0 мм, поле обзора 200 мм; диффузионно-взвешенные изображения со значениями b-фактора 50, 500 и 1000 с/мм², T1W GRE с динамическим болюсным контрастным усилением, контрастное вещество Гадовист 7,5, скорость инъекции 2 мл/с). Интерпретацию данных выполняли 2 независимых врача-рентгенолога в соответствии с рекомендациями комитета PI-RADS. Все расхождения по интерпретации, при их наличии, были проанализированы с дальнейшим формированием единого коллегиального заключения. Участки категорий 3–5 по системе PI-RADS v2 были размечены в T2W-последовательности для дальнейшей ТБ. Данные мпМРТ экспортировали в специализированную систему для совмещенной (fusion) МРТ/ультразвуковой трансперинеальной биопсии предстательной железы Medcom BiopSee (Германия). Биопсию выполнял врач-уролог в 2 этапа: СБ из 10–12 точек в соответствии со стандартным шаблоном и ТБ размеченных очагов (2–6 точек биопсий в зоне интереса). Вся процедура занимала 15–25 мин и выполнялась под наркозом. В случае категорий 1–2 изменений по системе PI-RADS v2 проводили только трансперинеальную СБ из 12–14 точек. Общее количество точек составило 12–22. Все очаги как ТБ, так и СБ были пронумерованы и внесены в диагностический протокол биопсии, в соответствии с которым при ретроспективном анализе данных имеется возможность получить информацию, из какого сегмента предстательной железы взят биоптат (рис. 1).

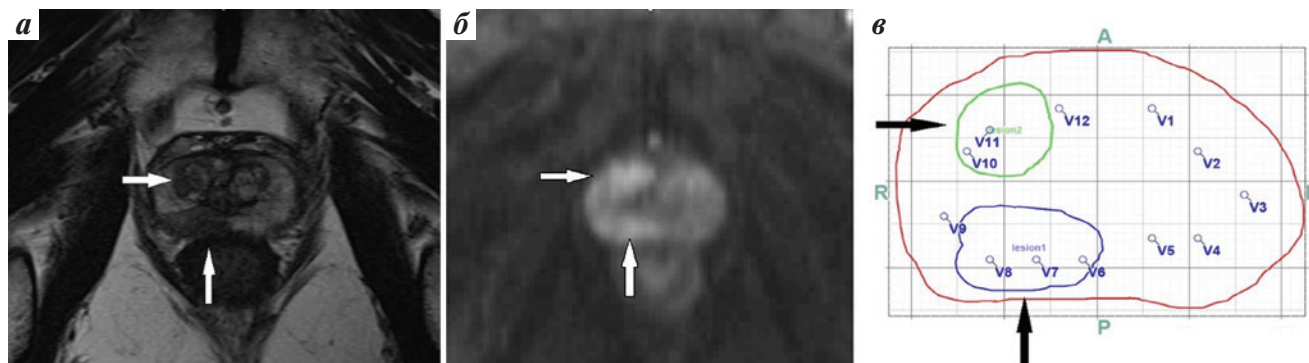


Рис. 1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы у пациента 63 лет с верифицированным клинически значимым раком предстательной железы: а – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости на уровне средней трети предстательной железы; б – диффузионно-взвешенное изображение в аксиальной плоскости на идентичном уровне; в – навигационная карта одномоментной системной и таргетной биопсии. Вертикальными стрелками обозначены очаг категории 5 по системе PI-RADS v2 и соответствующая зона прицельной биопсии, горизонтальными стрелками – очаг категории 5 в транзитной зоне справа. Результаты гистологического исследования: участки биопсии V6–9 – аденокарцинома категории 4 по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 4), длина опухолевого столбика от 25 % (V6) до 70–90 % (V7–9); участки биопсии V1–5 и V10–12 – фрагменты фиброзной и мышечной ткани с гиперплазированными железами. По данным гистологического исследования после радикальной простатэктомии определяется опухолевый узел в периферической зоне справа с прорастанием псевдокапсулы предстательной железы категорий 4 по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 4). Опухолевого роста в транзитной зоне не отмечено

Fig. 1. Multiparametric magnetic resonance images of the prostate in a 63-year-old patient with verified clinically significant prostate cancer: а – axial T2-weighted image at the level of the middle third of the prostate; б – axial diffusion-weighted image at the same level; в – navigation map for simultaneous systematic and targeted biopsy. Vertical arrows indicate the PI-RADS v2 category 5 focus and the area of targeted biopsy; horizontal arrows indicate the category 5 focus in the transient zone on the right. Results of histological examination: V6–9 biopsy sites – ISUP grade 4 adenocarcinoma (Gleason score 4 + 4), the length of the tumor column from 25 % (V6) to 70–90 % (V7–9); V1–5 and V10–12 biopsy sites – fragments of fibrous and muscle tissue with hyperplastic glands. Histological examination after radical prostatectomy demonstrated a tumor node in the peripheral area on the right with prostate pseudocapsule invasion (ISUP grade 4; Gleason score 4 + 4). No tumor growth in the transient area was detected

При сопоставлении данных МРТ, диагностического протокола и полученных результатов гистологического исследования выполняли анализ положительных и отрицательных результатов каждого биоптата.

Гистологическую оценку полученного материала выполняли в соответствии с рекомендациями Международного комитета патогистологов, специализирующихся в области урогенитальной патологии (ISUP). По данным консенсуса от 2018 г. клинически незначимым РПЖ были расценены результаты с категорией 1 по ISUP при количестве положительных биоптатов не более 3 и длине опухолевого столбика до 50 %; клинически значимыми были расценены все опухоли с категорией 2 и выше по ISUP, либо с категорией 1 по ISUP, но с количеством положительных биоптатов 4 и более, либо длиной опухолевого столбика более 50 % в одном из биоптатов [13].

Пациентам с категориями 1–2 изменений по PI-RADS v2 выполнена СБ ввиду сохраняющегося подозрения на РПЖ. В исследование включены только пациенты, подвергнутые трансперинеальной СБ, для обеспечения корректности сравнения идентичного доступа, что и при комбинированной биопсии. Также у этих пациентов доступна карта выполнения биопсий, что обеспечило наиболее точное ретроспективное сравнение локализации положительных участков с данными мпМРТ.

Пациентам с верифицированным кзРПЖ проведена радикальная простатэктомия с сопоставлением результатов с данными комбинированной биопсии или брахитерапия. Пациенты с отрицательными данными гистологического исследования проходили динамическое наблюдение в срок 18–40 мес.

Результаты

По данным мпМРТ категории 1–2 изменений по системе PI-RADS v2 выявлены у 36 (23,1 %) из 156 пациентов, категория 3 – у 49 (31,4 %), категория 4 – у 27 (17,3 %), категория 5 – у 44 (28,2 %). Объем очагов, подозрительных на РПЖ (категории 3–5 по PI-RADS v2), находился в промежутке от 0,5 до 4 мл (медиана 1,4 мл).

Среди 120 пациентов с положительными результатами мпМРТ (с итоговыми категориями 3–5 по PI-RADS v2) кзРПЖ выявлен у 74 пациентов (рис. 2).

Среди 36 пациентов с изменениями категорий 1–2 по PI-RADS v2 кзРПЖ был верифицирован у 5 больных. При ретроспективном анализе данных МРТ с учетом полученных гистологических заключений о наличии кзРПЖ категория PI-RADS v2 не была изменена на более высокую.

Среди 74 пациентов с диагностированным кзРПЖ по данным ТБ число опухолевых зон колебалось от 1 до 3. Всего диагностировано и размечено 112 очагов, расцененных как опухоль: у 49 пациентов – по 1 таргетному очагу, у 12 – по 2 очага и у 13 – по 3 очага.

Число биоптатов при ТБ на зоне интереса варьировало от 2 до 6 (при среднем значении 4,21) и определялось врачом-урологом индивидуально для каждого пациента в зависимости от размера очага. При этом среднее число положительных биоптатов составило 2,71.

Таргетная биопсия из 2 точек выполнена в 10 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 1,30; чувствительность ТБ в этой группе – 65,0 %.

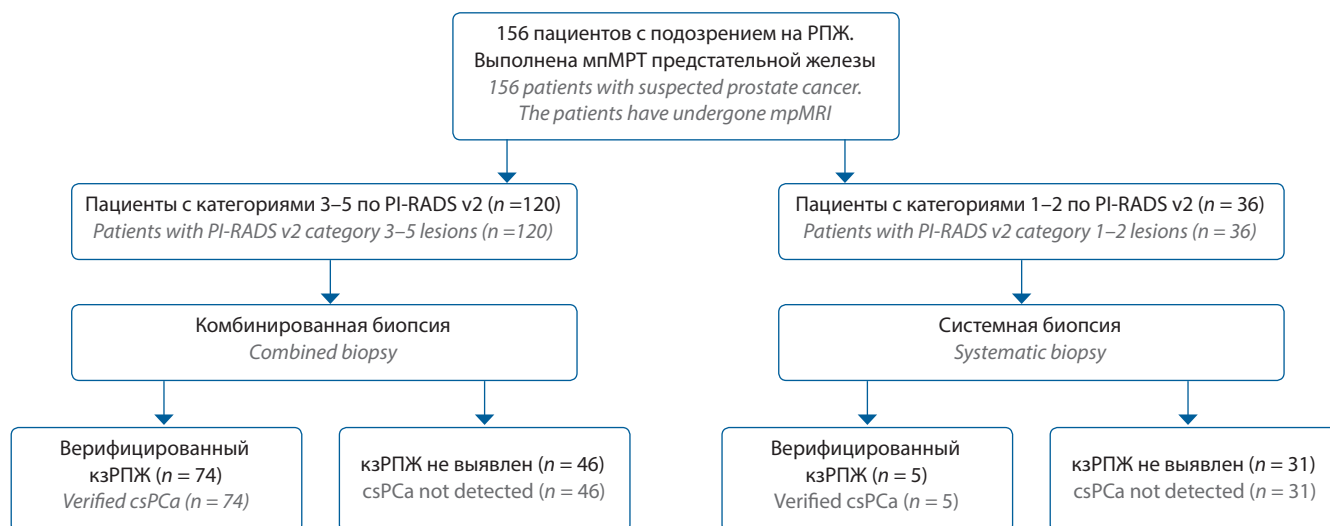


Рис. 2. Число пациентов, включенных в исследование. Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и гистологического исследования. РПЖ – рак предстательной железы; кзРПЖ – клинически значимый РПЖ

Fig. 2. Number of patients included into the study. Results of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and histological examination. PCa – prostate cancer; csPCa – clinically significant PCa

Таргетная биопсия из 3 точек выполнена в 28 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 2,07; чувствительность ТБ в этой группе — 68,9 %.

Таргетная биопсия из 4 точек выполнена в 37 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 2,86; чувствительность ТБ в этой группе — 71,5 %.

Таргетная биопсия из 5 точек выполнена в 27 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 3,64; чувствительность ТБ в этой группе — 72,8 %.

Таргетная биопсия из 6 точек выполнена в 9 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 4,33; чувствительность ТБ в этой группе — 72,2 %.

Радикальная простатэктомия проведена 70 из 79 пациентов с верифицированным РПЖ. При сопоставлении результатов постбиопсийного и постоперационного гистологического исследования у 64 (91,4 %) больных категория ISUP не претерпела изменений. У 5 (7,1 %) пациентов категория ISUP была повышена, но не более чем на 1 балл. У 1 (1,4 %) пациента отмечено снижение категории 3 ISUP до 2.

У 7 пациентов выполнена брахитерапия (суммарная очаговая доза 72–74 Гр), 2 больным 74 и 75 лет проведена лекарственная терапия (аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона).

В группе пациентов с отрицательными результатами биопсии выбрана тактика динамического наблюдения, которое проводили в срок 18–40 мес. У 74 из 77 больных отмечено снижение или отсутствие роста уровня ПСА после выполненного противовоспалительного лечения, что было расценено как отсутствие опухолевого процесса на момент проведения мпМРТ. В 11 случаях выполнена контрольная мпМРТ органов малого таза в срок 20–26 мес; отсутствие динамики по данным МРТ установлено у 9 пациентов. В 2 случаях отмечена полная резорбция ранее выявленных очагов, которым были присвоены категории 3 и 4 (по PI-RADS v2), что было расценено как нивелирование воспалительных изменений на фоне антибиотикотерапии. У 3 из 77 пациентов в связи с персистирующим ростом уровня ПСА выполнена контрольная мпМРТ с последующей комбинированной биопсией. У 2 больных (через 22 и 26 мес после первичной биопсии) результаты гистологического исследования были отрицательными. У 1 (0,6 %) пациента через 29 мес после первичной биопсии выявлен новый очаг категории 5 изменений по PI-RADS v2, в дальнейшем верифицированный по результатам ТБ. Полученные данные также с высокой долей вероятности могут свидетельствовать об истинноотрицательных результатах ранее проведенной первичной мпМРТ.

Обсуждение

Полученные данные имеют важное практическое значение, так как не существует единого регламента по выполнению ТБ. Число биоптатов, взятых специализированными центрами в 1 очаге, колеблется от 2 до 8 [14].

В многочисленных исследованиях при сравнении чувствительности мпМРТ, ТБ с данными гистологического исследования после сатурационной биопсии или радикальной простатэктомии продемонстрирована более низкая чувствительность ТБ по сравнению с результатами мпМРТ.

В систематическом обзоре и метаанализе библиотеки Кокрейна, посвященном сравнению ТБ и СБ [10], выделена группа пациентов с положительными результатами МРТ и ложноотрицательными результатами ТБ из указанных очагов. По данным обзора, в гипотетической когорте из 1000 пациентов с распространенностью кзРПЖ 30 % у 688 пациентов будут изменения категорий 3–5 по PI-RADS v2, из них у 444 пациентов результаты ТБ будут отрицательными, причем у 388 — истинноотрицательными и у 56 — ложноотрицательными.

В исследовании MRI-FIRST описаны данные 5 пациентов с отрицательными результатами ТБ, у которых при СБ был диагностирован кзРПЖ высокой категории (4 и 5) по системе PI-RADS v2 по данным мпМРТ [4, 6]. Авторы подчеркивают, что вопросы точности выполнения ТБ недостаточно освещены в мировой литературе в настоящее время. Выбранное в работе число сэмплов ТБ 3, вероятно, является главной причиной неточности результатов и не оптимально, а увеличение их количества может улучшить результаты ТБ.

По данным J. Radtke и соавт., при мпМРТ выявлено 110 из 120 опухолевых очагов (чувствительность 92 %), в то время как при ТБ кзРПЖ был обнаружен только в 96 из 110 случаев, корректно обнаруженных при мпМРТ, анализ данных проведен в сравнении с результатами радикальной простатэктомии [8]. Причинами более низкой точности ТБ называются недостаточное количество биоптатов в зоне интереса (среднее количество 2) и возможные технические ошибки при выполнении самой процедуры.

В исследовании N.L. Hansen и соавт. среднее количество выполненных биопсий в таргетном очаге составило 4, более высокая информативность свидетельствует о большей уместности данного подхода, о чем прямо заявляют авторы [14].

При анализе собственных данных было выделено 5 групп пациентов в зависимости от количества таргетных очагов в зоне биопсии. Количество положительных результатов в каждой вычислено в процентном отношении. Точность ТБ в 1-й группе пациентов (2-точковая биопсия) составила 60 %, во 2-й группе (3-точковая биопсия) — 69 %, в 3-й группе (4-точковая биопсия) — 72 %, в 4-й группе (5-точковая биопсия) — 73 %, в 5-й группе (6-точковая биопсия) — 72 %. Полученные данные в графическом виде отображены на рис. 3. Результаты позволяют предположить, что при достижении определенного количества сэмплов (в нашем исследовании от 4 до 6) дальнейшего повышения точности возможно не произойдет.

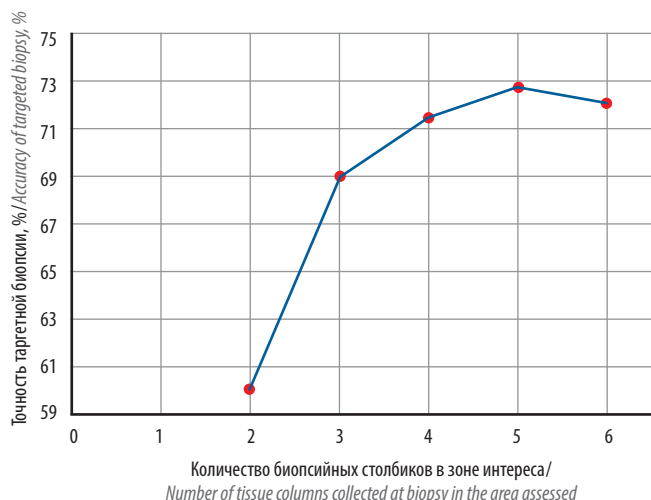


Рис. 3. Зависимость точности таргетной биопсии от количества биопсийных столбиков в зоне интереса

Fig. 3. Association between the accuracy of targeted biopsy and the number of tissue columns collected at biopsy in the area assessed

Распределение полученных результатов существенно отличается от нормального распределения (проверка с помощью метода Колмогорова—Смирнова). Статистическая проверка значимости различий между группами выполнена с помощью критерия Краскала—Уоллиса с последующими множественными сравнениями в пакете Statistica 10, StatSoft, Inc. В качестве мер положения были выбраны медианы.

Значение χ^2 равно 36,98 ($p < 0,00001$), что свидетельствует о существенном влиянии числа биопсийных столбиков на количество положительных результатов. Не отмечено статистически значимой разницы между 1-й и 2-й группами пациентов, а также между 2-й и 3-й.

Однако наблюдается существенная разница при сравнении 1-й группы пациентов с любой из 3–5-й групп, а также при сравнении 2-й группы с 4-й или 5-й. Статистически значимых различий между 3-й, 4-й и 5-й группами не отмечено (см. таблицу). Последнее также дает возможность предположить, что при дальнейшем увеличении количества сэмплов биопсии существенного повышения информативности методики не произойдет.

В исследовании S.S. Yadav и соавт. [11] детально описали феномен внутриопухолевой неоднородности, при которой в пределах одного опухолевого очага определяются клетки различных генетических и фенотипических характеристик, что потенциально осложняет диагностику опухолевого процесса. Для снижения значимости данного фактора необходимо увеличивать количество точек биопсии в зоне интереса.

По данным многочисленных исследований только 70–80 % изменений категории 5 по системе PI-RADS v2 и 40–60 % изменений категории 4 являются кЗРПЖ [5–10]. Все остальные участки изменений соответствуют различным формам воспалительных процессов, а в ряде случаев — нормальной неизменной ткани предстательной железы [6]. С учетом такой относительно низкой специфичности результатов мпМРТ крайне важным является понимание того, что сама методика ТБ имеет возможно минимальное количество ошибок и не компрометирует данные мпМРТ.

В нашем исследовании, вероятно, в связи с ограниченным объемом выборки не верифицированы пациенты с истинноположительными результатами мпМРТ и отрицательными данными ТБ. Безусловная потенциальная вероятность наличия таких пациентов [10] диктует необходимость выбора наиболее прецизионного выполнения всех этапов ТБ, как мпМРТ, так и непосредственно биопсии.

Результаты статистической значимости градаций между группами пациентов с различным количеством биопсийных сэмплов

Significance of differences between groups of patients with different numbers of biopsy samples

Параметр Parameter	1-я группа (2 точки) 1 st group (2 points)	2-я группа (3 точки) 2 nd group (3 points)	3-я группа (4 точки) 3 rd group (4 points)	4-я группа (5 точек) 4 th group (5 points)	5-я группа (6 точек) 5 th group (6 points)	<i>p</i>
Число положительных столбиков биопсии (среднее значение), Me (LQ–UQ) Number of positive biopsy samples (mean), Me (LQ–UQ)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–5)	$p_{1-2} = 0,899$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0054}$ $p_{1-4} = \mathbf{0,000011}$ $p_{1-5} = \mathbf{0,000024}$ $p_{2-3} = 0,110$ $p_{2-4} = \mathbf{0,000050}$ $p_{2-5} = \mathbf{0,000394}$ $p_{3-4} = 0,195$ $p_{3-5} = 0,115$ $p_{4-5} = 0,100$

Примечание. Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом.

Note. Significant differences between the groups are shown in bold.

Заключение

Увеличение количества сэмплов биопсии с 2 или 3 до 4 статистически значимо повышает вероятность положительного результата у пациентов с кзРПЖ

ввиду снижения вероятности технической погрешности при выполнении прицельной биопсии, а также снижения влияния фактора биологической внутриопухолевой неоднородности РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Рак предстательной железы. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. [Clinical guideline. Ministry of Health of the Russian Federation. Prostate cancer. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (In Russ.)].
2. Padhani A.R., Barents J., Villeirs G. et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 2019;292(2):464–74. DOI: 10.1148/radiol.2019182946.
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. Российское общество урологов. М., 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoy_zhelezy.pdf. [Prostate cancer. Clinical Recommendations. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. Russian Society of Urology. Moscow, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoy_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
4. Prostate Cancer. Recommendations European Society of Urology, 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. Kasivisvanathan V., Stabile A., Neves J.B. et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy versus systematic biopsy in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(3):284–303. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.043.
6. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R. et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
7. Venderink W., van Luijcklaar A., Bomers J.G.R. et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *Eur Urology* 2018;73(3):353–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.021.
8. Radtke J.P., Wiesenfarth M., Kesch C. et al. Combined clinical parameters and multiparametric magnetic resonance imaging for advanced risk modeling of prostate cancer – patient-tailored risk stratification can reduce unnecessary biopsies. *Eur Urol* 2017;72(6):888–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.039.
9. Rosenkrantz A.B. MRI of the prostate. A practical Approach. 2017 by Thieme Medical Publishers, Inc.
10. Drost F.J.H., Osses D., Nieboer D. et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(1):78–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.
11. Yadav S.S., Stockert J.A., Hackert V. et al. Intratumor heterogeneity in prostate cancer. *Urol Oncol Sem Orig Investig* 2018;36(8):349–60. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.05.008.
12. Prostate Imaging Reporting & Data System (PI-RADS) 2019 v2.1 (full text document). American College of Radiology. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>.
13. Matoso A., Epstein J.I. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 2019;74(1):135–45. DOI: 10.1111/his.13712.
14. Hansen N.L., Barrett T., Koo B. et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7–10 prostate cancer in repeat biopsy setting. *BJU Int* 2017;119(5):724–30. DOI: 10.1111/bju.13619.

Вклад авторов

А.В. Зырянов, Н.А. Рубцова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
Г.А. Гулин: сбор и аналитическая обработка данных, написание текста рукописи;
В.О. Магер, А.Е. Путинцев: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи;
С.Г. Кузнецова: сбор и аналитическая обработка данных;
Д.Д. Кузнецова: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.V. Zyryanov, N.A. Rubtsova: study design development, reviewing of publications of the article's theme;
G.A. Gulin: data collection and analysis, article writing;
V.O. Mager, A.E. Putintsev: data collection, reviewing of publications of the article's theme;
S.G. Kuznetsova: data collection and analysis;
D.D. Kuznetsova: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зырянов / A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>
Г.А. Гулин / G.A. Gulin: <https://orcid.org/0000-0001-9889-2593>
Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>
А.Е. Путинцев / A.E. Putintsev: <https://orcid.org/0000-0001-9297-5339>
С.Г. Кузнецова / S.G. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0002-2212-435X>
Д.Д. Кузнецова / D.D. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5330>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев^{1, 2}, Д.А. Гончарук¹, Е.А. Соколов^{1, 2}, Е.В. Ивкин², О.В. Паклина², Г.Р. Сетдикова²

¹ФГБОУ 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: Дмитрий Александрович Гончарук gonch.urology@yandex.ru

Цель исследования — определить степень гетерогенности рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 (3 + 3) путем оценки отдаленных онкологических результатов, несовпадения до- и послеоперационной степени агрессивности заболевания, дооперационной клинической составляющей.

Материалы и методы. В исследование были включены 528 пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы и дооперационным индексом Глисона 6 (3 + 3). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа (n = 151) — больные с плотностью простатического специфического антигена (ПСА) <0,15 нг/мл/см³, ≤4 положительных биоптата, <50 % поражения биопсийных столбиков; 2-я группа (n = 229) — больные с уровнем ПСА <10 нг/мл; 3-я группа (n = 148) — больные с уровнем ПСА >10 нг/мл.

Результаты. Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами наблюдались только при оценке скорости прироста уровня ПСА (p < 0,017). Медиана времени до развития биохимического рецидива (БХР) в популяции исследования составила 12 (3–77) мес. БХР в 1-й группе отмечен у 1,98 % пациентов, во 2-й и 3-й группах — у 7,86 и 14,19 % пациентов соответственно. Статистически значимые различия во времени наступления БХР в течение 2 лет после операции обнаружены между 1-й и 2-й группами (p = 0,002) и 1-й и 3-й группами (p = 0,0001). Увеличение степени злокачественности после операции в 1-й группе определялось только у 13 % пациентов, во 2-й — у 27 %, в 3-й — у 43 %. Вклад большей послеоперационной степени злокачественности рака предстательной железы в развитие БХР в 1-й группе составил 1,32 % (2 из 3 пациентов). Таким образом в 1-й группе в случае истинного индекса Глисона 6 (3 + 3) вероятность БХР составила 0,66 %.

Заключение. Скорость прироста ПСА до операции показала статистические различия между 1-й и 2-й группами. На основании отдаленных онкологических результатов после операции среди групп исследования прослеживается гетерогенное «поведение» опухоли. Наименьшие частоту повышения индекса Глисона и вероятность развития БХР после операции продемонстрировала 1-я группа по сравнению со 2-й и 3-й группами. Эти результаты могут быть полезны в разработке индивидуального плана лечения пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кинетика простатического специфического антигена, биопсия предстательной железы, биохимический рецидив

Для цитирования: Велиев Е.И., Гончарук Д.А., Соколов Е.А. и др. Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2020;16(3):70–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-70-79



Evaluation of heterogeneous factors of low-grade prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy

E.I. Veliev^{1, 2}, D.A. Goncharuk¹, E.A. Sokolov^{1, 2}, E.V. Ivkin², O.V. Paklina², G.R. Setdikova²

¹Russian 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, Moscow Healthcare Department; 52nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Objective: to determine the degree of heterogeneity of prostate cancer Gleason 6 (3 + 3) by assessing: long-term oncological results, mismatch of pre- and postoperative degree of prostate cancer aggressiveness, preoperative clinical component.

Materials and methods. 528 patients with clinically localized prostate cancer and Gleason's preoperative score of 6 (3 + 3). All patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 151) — Gleason 6, prostate specific antigen (PSA) density <0.15 ng/ml/cm³, ≤4 positive biopsy cores, <50 % lesion of the biopsy cores, group 2 (n = 229) — Gleason 6, PSA <10 ng/ml and group 3 (n = 148) — Gleason 6, PSA >10 ng/ml.

Results. Statistically significant differences between group 1 and group 2 were observed only when assessing PSA velocity (p < 0.017). The median time to the development of biochemical relapse (BCR) in the study population was 12 (3–77) months. BCR in group 1 was observed

in 1.98 % of patients, in group 2 and 3 — 7.86 and 14.19 %, respectively. Statistically significant differences in the time of onset of BCR within 2 years after surgery were found between groups 1 and 2 ($p = 0.002$) and group 1 and 3 ($p = 0.0001$). An increase in the degree of malignancy after surgery in group 1 was determined only in 13 % of patients, in group 2 in 27 %, in group 3 in 43 % of patients. The contribution of a greater postoperative degree of malignancy of prostate cancer to the development of BCR in group 1 was 1.32 % (2 out of 3 patients). Thus, in group 1 in the case of true Gleason 6 (3 + 3), the probability of BCR was 0.66 %.

Conclusion. PSA velocity before surgery showed a statistical difference between groups 1 and 2. Based on long-term oncological results after surgery, heterogeneous behavior of the tumor is observed among the study groups. Group 1 in comparison with group 2 and 3 showed the lowest frequency of increase in the Gleason score and the likelihood of developing BCR after surgery. These results may be useful in planning an individual patient treatment plan.

Key words: prostate cancer, prostate specific antigen kinetics, prostate biopsy, biochemical recurrence

For citation: Veliev E.I., Goncharuk D.A., Sokolov E.A. et al. Evaluation of heterogeneous factors of low-grade prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):70–9. (In Russ.).

Введение

В рутинной урологической практике диагностика рака предстательной железы (РПЖ) заключается в выполнении биопсии предстательной железы (ПЖ) при повышении уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) и/или наличии подозрительных изменений при пальцевом ректальном исследовании. Главным недостатком ПСА является низкая специфичность в отношении РПЖ, что может приводить к ненужным биопсиям. Для улучшения характеристик ПСА ранее были разработаны наиболее доступные и не затратные биохимические маркеры: плотность ПСА, производные кинетики ПСА — скорость прироста уровня ПСА (ПСАС) и время удвоения ПСА (ПСАВУ).

Клиническая стадия, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и уровень ПСА — самые значимые предикторы агрессивности РПЖ [1]. Однако индекс Глисона при биопсии выставляется по потенциально гетерогенному участку опухоли и не позволяет оценить весь объем и агрессивность очага поражения по сравнению с исследованием всего макропрепарата после операции [2]. Таким образом, биопсия не может дать точную оценку анатомическим, функциональным и физиологическим характеристикам РПЖ, особенно таким как размер, локализация и морфология опухолевого поражения. По данным некоторых исследований, увеличение индекса Глисона 6 (3 + 3) после операции может достигать 59 % [3–5]. По этим причинам для более точного выявления нуждающихся в активном лечении пациентов необходимы новые прогностические предикторы и маркеры.

В целом раннее выявление РПЖ и правильная стратификация риска с наименьшей вероятностью ошибки выборки являются краеугольным камнем успешной диагностики. Ключевой вопрос, который возникает в рутинной урологической практике при наличии у пациента РПЖ с индексом Глисона 6, — лечить или не лечить пациента. Для этого важно соблюсти баланс между приоритетными целями лече-

ния и возможными послеоперационными осложнениями.

Понятие ПСА-рецидива (биохимического рецидива, БХР) широко используется в качестве промежуточного исхода после радикальной простатэктомии (РПЭ) при наблюдении за пациентами после оперативного вмешательства. Большинство БХР развиваются в первые несколько лет после оперативного лечения, до 94 % всех БХР возникают в первые 5 лет после РПЭ [6].

Установлено, что индекс Глисона имеет фундаментальное значение для прогнозирования течения РПЖ и оценки результатов его лечения. Доля компонента Глисона 4 в удаленной ПЖ все чаще рассматривается как фактор прогнозирования БХР и раковоспецифической смертности. Согласно текущей классификации Глисона индекс 6 (3 + 3) несет в себе минимальный долгосрочный риск прогрессирования или смерти от РПЖ. Риск БХР и раковоспецифической смертности возрастает с увеличением пропорций компонента Глисона 4 в удаленном препарате от индекса Глисона 6 (3 + 3) с третичным компонентом 4 (т.е. менее 5 % компонента 4) до индекса Глисона 7 (3 + 4), 7 (4 + 3), 8 (4 + 4) и 9 (5 + 4). Увеличение количества компонента Глисона 4 может быть обусловлено как появлением клеток-клонов Глисона 4, так и эволюцией компонента раковых клеток из компонента Глисона 3 в компонент Глисона 4 [7]. Наличие или преобладание компонента Глисона 4 имеет большую клиническую значимость ввиду худших онкологических результатов. Соответственно, предсказание истинной степени агрессивности заболевания на долечевом этапе считается лучшим контролем РПЖ. Кроме этого, есть предположение, что компонент Глисона 4 растет в объеме с большей скоростью, чем компонент Глисона 3 [7], что может иметь большую тенденцию к местно-распространенному процессу и метастазированию (см. рисунок).

В 1992 г. Н.В. Carter и соавт. ввели в рутинную урологическую практику ПСАС и сообщили, что у мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл ПСАС >0,75 нг/мл/год

является значимым предиктором обнаружения РПЖ с чувствительностью и специфичностью 72 и 95 % соответственно [8]. В 2006 г. в другом исследовании Н.В. Carter и соавт. показали, что у 980 мужчин (124 мужчины с РПЖ) с ПСАС $>0,35$ нг/мл/год за 10–15 лет до верификации риск смерти от РПЖ был значительно выше, чем при ПСАС $<0,35$ нг/мл/год (относительный риск 4,7; 95 % доверительный интервал 1,3–16,5; $p = 0,02$) [9]. В исследовании 2013 г. сообщалось, что долговременное определение ПСАС вместе с оценкой исходного уровня ПСА может улучшить классификацию риска РПЖ и смертности от него [10].

При системном обзоре применения ПСАС до начала лечения А.В. Vickers и соавт. в 2009 г. заключили, что во многих исследованиях существуют недостатки и ограничения. Кроме этого, ПСАС у не леченых мужчин дает больше предсказательной информации по сравнению с ПСА [11]. При раннем выявлении РПЖ Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) рекомендует определять ПСАС. Мужчинам с высокой ПСАС ($>0,35$ нг/мл/год) рекомендуется проведение биопсии ПЖ даже при отсутствии других показаний. В 2011 г. А.В. Vickers и соавт. пересмотрели рекомендации и снова не обнаружили подтверждающие результаты [12]. В большой когорте активного наблюдения (PRIAS) ПСАВУ <3 лет стал одним из показаний для начала активного лечения [13]. По данным других исследований это пороговое значение также является оптимальным [14, 15]. С учетом гипотезы о гетерогенности РПЖ с клинической градацией по шкале Глисона 6 (3 + 3) мы выполнили анализ, целью которого было выявить и определить степень данной гетерогенности внутри этой группы пациентов на основании отдаленных онкологических результатов и дооперационной кинетики биохимических показателей крови.

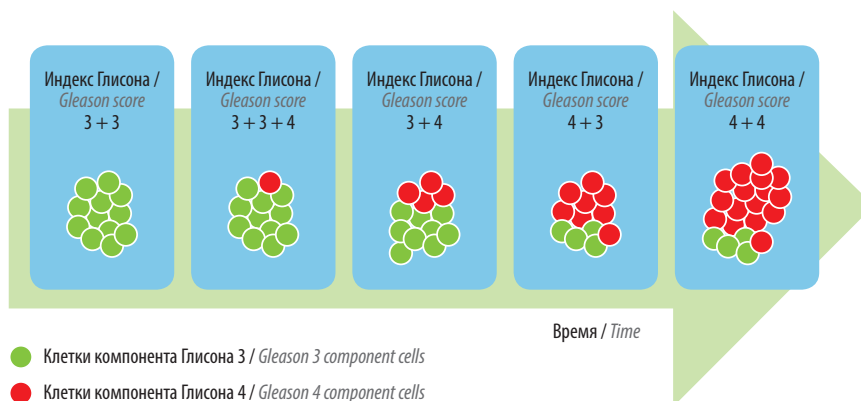
Цель исследования — определить степень гетерогенности РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3) путем оценки отдаленных онкологических результатов, несовпадения до- и послеоперационной степени агрессивности РПЖ, дооперационной клинической составляющей.

Материалы и методы

Среди 1000 пациентов с РПЖ, подвергнутых РПЭ в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г., выделили 528 пациентов с клинически локализованным РПЖ и дооперационным индексом Глисона 6 (3 + 3). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа ($n = 151$) — больные с плотностью ПСА $<0,15$ нг/мл/см³, ≤ 4 положительных биоптата, <50 % поражения биопсийных столбиков; 2-я группа ($n = 229$) — больные с уровнем ПСА <10 нг/мл; 3-я группа ($n = 148$) — больные с уровнем ПСА >10 нг/мл (табл. 1). Сбор информации о до- и послеоперационной динамике уровня ПСА осуществляли незаинтересованной стороной. Были оценены данные кинетики дооперационного уровня ПСА во всей популяции пациентов. Дооперационную динамику уровня ПСА определяли у 30 пациентов 1-й группы, у 75 — 2-й и у 48 — 3-й.

Результаты

Биохимический рецидив и безрецидивная выживаемость. Медиана послеоперационного наблюдения для общей группы пациентов составила 34 мес (максимальный срок наблюдения 83 мес). БХР определяли как повышение уровня ПСА после оперативного лечения $>0,2$ нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях [16]. Медиана времени до развития БХР в популяции исследования составила 12 (3–77) мес. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что подавляющее большинство БХР выявлено



Преобладание компонента Глисона 4 у клеток рака предстательной железы с течением времени за счет более активной пролиферации злокачественных клеток и увеличения общего объема опухоли по сравнению с клетками рака предстательной железы компонента Глисона 3. Индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона
Increasing proportion of the Gleason 4 component in prostate cancer cells due to more active proliferation of malignant cells and an increase in the total volume of the tumor compared to Gleason 3 component. Gleason score — sum of Gleason grades

Таблица 1. Характеристика пациентов, оценка послеоперационной активности РПЖ

Table 1. Patient characteristics and assessment of PCa postoperative activity

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group
Критерии групп Grouping criteria	Плотность ПСА <0,15 нг/мл/см ³ ; ≤4 положительных биоптатов PSA density <0.15 ng/mL/cm ³ ; ≤4 positive biopsies <50 % positive biopsies	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA level <10 ng/mL	Уровень ПСА ≥10 нг/мл PSA level ≥10 ng/mL
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	151 (28,6)	229 (43,4)	148 (28,0)
Индекс Глисона по данным биопсии Biopsy Gleason score	6 (3 + 3)		
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	5,7 (1,1–21,27)	7 (2,9–9,7)	14 (10–76)
БХР, <i>n</i> (%) BCR, <i>n</i> (%)	3 (2,0)	20 (8,7)	24 (16,2)
БХР в течение первых 2 лет наблюдения, <i>n</i> (%) BCR within the first 2 years of follow-up, <i>n</i> (%)	2 (1,3)	18 (7,9)	21 (14,2)
Метастазирование в течение 2 лет после операции, <i>n</i> Metastasis within 2 years after surgery, <i>n</i>	0	1	1
Смерть от РПЖ в течение 2 лет после операции, <i>n</i> Death due to PCa within 2 years after surgery, <i>n</i>	0	0	1
Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с БХР в течение 2 лет после операции (диапазон), мес Median relapse-free survival in patients who developed BCR within 2 years after surgery (range), months	18 (12–24)	12 (6–24)	6 (3–24)

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; БХР – биохимический рецидив.

Note. PCa – prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; BCR – biochemical recurrence.

в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ [17]. Из общего числа прооперированных пациентов БХР наблюдался у 47 пациентов, у 43 (89 %) из которых он развился в течение первых 2 лет с момента операции. Наименьшее количество БХР отмечалось в 1-й группе – 1,3 %, в 2-й и 3-й группах – 7,86 и 14,19 % соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости в течение 2 лет после операции также различались между группами (см. табл. 1).

По критерию Манна–Уитни обнаружены статистические различия во времени наступления БХР между 1-й и 2-й группами ($p = 0,002$), 1-й и 3-й группами ($p = 0,0001$); между 2-й и 3-й группами статистических различий не выявлено ($p = 0,031$) (табл. 2).

С клинической точки зрения идентификация различий между 1-й и 3-й группами не сильно важна, так как уровень ПСА >10 нг/мл уже определяется как промежуточный или высокий риск РПЖ. Определение различий между 1-й и 2-й группами имеет большее значение. В течение 2 лет наблюдения после операции в 1-й группе не зафиксировано ни метастатического поражения, ни смерти от РПЖ.

Таким образом на основании онкологических результатов между исследуемыми группами прослеживается гетерогенное «поведение» РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3). С учетом статистических различий в отдаленных онкологических результатах среди групп дальнейший анализ гетерогенности РПЖ низкой степени злокачественности основывается на выделении 1-й группы.

Таблица 2. Оценка статистических различий во времени наступления БХР между группами по критерию Манна–Уитни

Table 2. Differences in the time to BCR between the groups evaluated by the Mann–Whitney U-test

Показатель Characteristic	p		
	между 1-й и 2-й группами between 1 st and 2 nd groups	между 1-й и 3-й группами between 1 st and 3 rd groups	между 2-й и 3-й группами between 2 nd and 3 rd groups
Время наступления БХР в течение 2 лет Time to BCR within 2 years	0,002*	0,0001*	0,031

*Значимые результаты $p < 0,017$.

* Significant differences $p < 0.017$.

Примечание. БХР – биохимический рецидив.

Note. BCR – biochemical recurrence.

Степень агрессивности РПЖ до и после операции.

Средний возраст пациентов составил 62,8 года (медиана 63 (44–79) года). Средний уровень ПСА в 1-й группе – 6,37 (1,29–21,27) нг/мл, во 2-й – 7,04 (1,6–9,7) нг/мл, в 3-й – 16,97 (10–76,18) нг/мл. Медиана объема ПЖ по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной томографии составила 42 см³. Среднее количество биопсийных столбиков – 12,9 (табл. 3).

Статистически достоверных различий в возрасте, количестве точек при биопсии не выявлено. Среднее число пораженных биоптатов различалось только в 1-й группе (см. табл. 3). Объем ПЖ различался в группах исследования. В 1-й группе только у 20 (13,24 %) пациентов зафиксировано повышение индекса Глисона при послеопераци-

ционном гистологическом исследовании. Важно отметить, что увеличение степени злокачественности после операции в 1-й группе определялось только до индекса Глисона 7, при этом компонент 3 преобладал у 19 пациентов, компонент 4 – у 1; повышение до индексов Глисона 8, 9 или 10 не зарегистрировано. Во 2-й группе увеличение индекса Глисона при итоговом гистологическом исследовании наблюдалось в 62 (27 %) случаях, что в 2 раза выше, чем в 1-й группе. Повышение во 2-й группе индекса Глисона до 3 + 4 имело место у 52 (22,7 %) пациентов, компонент 4 преобладал у 7 (3 %) пациентов, индекс Глисона 8 (4 + 4) зафиксирован у 2 (0,87 %) пациентов, 9 (4 + 5) – у 1 (0,43 %). Повышение агрессивности после операции в 3-й группе отмечено у 64 (43 %) пациентов, что является

Таблица 3. Характеристика пациентов, степень агрессивности до и после операции

Table 3. Patient characteristics and cancer aggressiveness before and after surgery

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group
Медиана возраста, лет Median age, years	64	63	63
Медиана индекса массы тела, кг/м ² Median body mass index, kg/m ²	27,44	27,11	27,68
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	5,7 (1,29–21,27)	7 (1,6–9,7)	14 (10–76,18)
Средний уровень ПСА, нг/мл Mean PSA level, ng/mL	6,37 (1,29–21,27)	7,04 (1,6–9,7)	16,97 (10–76,18)
Медиана объема предстательной железы, см ³ Median prostate volume, cm ³	42		
	55	36,8	39,5
Среднее число биопсийных столбиков, n Mean number of biopsy samples, n	12,9		
	13,6	12,5	12,6
Среднее число положительных биопсийных столбиков, n Mean number of positive biopsy samples, n	3,5		
	2	4	4
Индекс Глисона по данным биопсии Biopsy Gleason score	3 + 3		

Окончание табл. 3
End of table 3

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group
Увеличение индекса Глисона после радикальной простатэктомии, <i>n</i> (%): Increase in the Gleason score after radical prostatectomy, <i>n</i> (%):	146 (27,65)		
до 3 + 4 up to 3 + 4	20 (13,24)	62 (27)	64 (43,24)
до 4 + 3 up to 4 + 3	19 (12,6)	52 (22,7)	49 (33,1)
до 4 + 4 up to 4 + 4	1 (0,64)	7 (3)	8 (5,4)
до 5 + 4 up to 5 + 4	—	2 (0,87)	5 (3,38)
БХР, <i>n</i> (%) BCR, <i>n</i> (%)	—	1 (0,43)	2 (1,35)
БХР у пациентов с индексом Глисона >6 после операции, <i>n</i> (%) BCR in patients with Gleason score >6 after surgery, <i>n</i> (%)	3 (1,98)	20 (8,73)	24 (16,21)
БХР у пациентов с истинным (послеоперационным) индексом Глисона 6, <i>n</i> (%) BCR in patients with true (postoperative) Gleason score 6, <i>n</i> (%)	2 (1,32)	7 (3,05)	12 (8,1)
БХР у пациентов с истинным (послеоперационным) индексом Глисона 6, <i>n</i> (%) BCR in patients with true (postoperative) Gleason score 6, <i>n</i> (%)	1 (0,66)	13 (5,67)	12 (8,1)

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген; индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона; БХР — биохимический рецидив.

Note. PSA — prostate-specific antigen; Gleason score — sum of Gleason grades; BCR — biochemical recurrence.

самым высоким показателем среди всех групп с клиническим/биопсийным индексом Глисона 6 (3 + 3). Увеличение индекса Глисона в 3-й группе до 3 + 4 наблюдалось в 49 (33,1 %) случаях, компонент 4 преобладал у 8 (5,4 %) пациентов, индекс Глисона 8 (4 + 4) отмечен у 5 (3,38 %) пациентов, 9 (5 + 4) — у 2 (1,35 %).

Самым важным моментом считается оценка вклада большей послеоперационной агрессивности РПЖ в развитие БХР. Так, в 1-й группе из 3 (1,98 %) пациентов с БХР

и индексом Глисона 6 по данным биопсии увеличение степени агрессивности после операции наблюдалось у 2 (1,32 %) больных и только у 1 (0,66 %) пациента с послеоперационным истинным компонентом Глисона 3. Таким образом, 1-й группе в случае истинного индекса Глисона 6 (3 + 3) вероятность БХР составила 0,66 %.

Кинетика уровня ПСА. Дооперационная динамика уровня ПСА в 1-й группе определялась у 30 пациентов, во 2-й группе — у 75, в 3-й группе — у 48 (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов, дооперационная кинетика уровня ПСА

Table 4. Patient characteristics and preoperative changes in PSA levels

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group
Медиана ПСАВУ по месяцам (диапазон), мес Median PSADT (range), months	18,4 (7,1–86,3)	18,7 (4,9–81,6)	11,3 (2,7–56,2)
Медиана ПСАВ по месяцам (диапазон), нг/мл/мес Median monthly PSAV (range), ng/mL/month	0,2 (0,1–0,7)	0,2 (0,1–2,2)	0,7 (0,2–5,3)
Медиана ПСАВУ по годам (диапазон), годы Median PSADT (range), years	1,5 (0,2–5,3)	1,6 (0,4–7,1)	1,1 (0,2–4,7)
Медиана ПСАВ по годам (диапазон), нг/мл/год Median yearly PSAV (range), ng/mL/year	2 (0,3–8)	2 (0,4–8)	8 (2–63,9)
Медиана ПСАВ только в течение года до операции (диапазон), нг/мл/год Median PSAV only during the year before surgery (range), ng/mL/year	1 (0,2–9,27)	1,74 (0,5–5)	5,1 (0,5–32,2)

Примечание. Здесь и в табл. 5: ПСА — простатический специфический антиген; ПСАВУ — время удвоения уровня ПСА; ПСАВ — скорость ПСА.

Note. Here and in the table 5: PSA — prostate-specific antigen; PSADT — PSA doubling time; PSAV — PSA velocity.

Оценка статистических различий в кинетике дооперационного уровня ПСА между группами представлена в табл. 5.

Таблица 5. Оценка статистических различий в дооперационной кинетике ПСА между группами по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони

Table 5. Differences in the preoperative dynamics of PSA levels between the groups evaluated by the Mann–Whitney U-test with Bonferroni correction

Показатель Characteristic	1-я группа vs 2-я группа 1 st group vs 2 nd group
ПСАВУ по месяцам PSADT, months	(7,1–86,3) vs (4,9–81,6) $p = 0,017$
ПСАС по месяцам, нг/мл/мес Monthly PSAV, ng/mL/month	(0,1–0,7) vs (0,1–2,2) $p = 0,003^*$
ПСАВУ по годам PSADT, years	(0,2–5,3) vs (0,4–7,1) $p = 0,017$
ПСАС по годам, нг/мл/год Yearly PSAV, ng/mL/year	(0,3–8) vs (0,4–8) $p = 0,004^*$
ПСАС только в течение года до операции, нг/мл/год PSAV only during the year before surgery, ng/mL/year	(0,2–9,27) vs (0,5–5) $p = 0,004^*$

*Значимые результаты $p < 0,017$.

*Significant differences $p < 0,017$.

ПСАС по месяцам и по годам показала статистически значимые различия между всеми группами ($p < 0,017$). ПСАВУ по месяцам и по годам не продемонстрировало статистических различий между 1-й и 2-й группами ($p = 0,017$). ПСАС только в течение года до операции показала статистические различия между всеми группами ($p = 0,0001$). Кроме этого, стоит отметить, что во всех группах медиана ПСАВУ была меньше 3 лет. Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами наблюдались только при оценке ПСАС ($p < 0,017$).

Обсуждение

Во всем мире между урологами, патоморфологами, а также самими пациентами активно обсуждается вопрос, стоит ли считать аденокарциному ПЖ (индекс Глисона 6 (3 + 3)) раком. Обсуждения основываются на клинических данных и субъективных профессиональных мнениях [18–22]. С одной стороны, РПЖ с градацией по шкале Глисона 6 имеет сходие с более высокими степенями агрессивности молекулярные и цитологические изменения и потенциал к экстракапсулярной экстензии и метастазированию [19]. С другой стороны, по имеющимся данным, при наблюдении РПЖ низкого риска в течение 10–15 лет раковоспецифическая смертность составляет менее

3 % вне зависимости от выбора тактики лечения [23]. Также есть данные о том, что при более тщательном пересмотре срезов удаленной ПЖ и лимфатических узлов РПЖ имеет очаги большей степени агрессивности [24]. Гетерогенность РПЖ обуславливает сложность его изучения и лечения. Эта гетерогенность проявляется на нескольких уровнях: анатомическом, когда множество независимых очагов поражения образуются в разных частях ПЖ; гистологическом, когда существует множество патологических степеней агрессивности; клиническом, когда РПЖ может быть как незначимым, так и быстро и агрессивно манифестирующим, метастатическим и приводящим к смерти пациента. Недавние геномные исследования добавили еще один уровень — генетический, подтверждающий основные черты этого заболевания и обеспечивающий возможность более взвешенного подхода для выбора тактики лечения. Наиболее актуальный вопрос в исследовании РПЖ звучит достаточно просто: у скольких пациентов с клинически локализованным поражением на самом деле агрессивный, летальный РПЖ. При более глубоком изучении гетерогенности и мультифокальной природы РПЖ можно добавить еще один вопрос: какой очаг РПЖ окажется летальным у того или иного пациента. Ответ на этот вопрос очень важен ввиду возрастающего интереса к фокальной терапии. В докладе М.С. Haffner и соавт. элегантно представлена модель молекулярного исследования летального и метастатического РПЖ. Спустя годы после РПЭ и секвенирования генома нескольких метастатических очагов были выделены характеристики летального клона с последующим таргетным изучением мультифокальных очагов поражения в целях реконструкции эволюционного пути метастатического РПЖ [25]. Отслеживание последовательности геномных повреждений при РПЖ позволит выстроить временную линию и выделить молекулярные штампы прогрессирования заболевания, что невозможно на анатомическом или гистологическом уровне. Такие штампы будут бесценны при определении риска заболевания и тактики терапии во многих случаях от начала лечения пациентов в рамках активного наблюдения до назначения адъювантной терапии пациентам с высоким риском после РПЭ. Молекулярная диагностика РПЖ позволит идентифицировать очаг с наибольшей степенью агрессивности на всех уровнях исследования: анатомическом, гистологическом и молекулярном.

Несмотря на то что вся популяция нашего исследования имеет изначальный индекс Глисона 6 (3 + 3), на основании степени агрессивности до и после операции и отдаленных онкологических результатов между группами прослеживается гетерогенность в биологическом поведении опухоли. Из 528 пациентов с БХР в течение 2 лет наблюдения после операции 3 (1,98 %) больных относились к 1-й группе,

20 (8,3 %) — ко 2-й и 24 (16,21 %) — к 3-й. В 1-й группе 2 из 3 пациентов с БХР после операции имели увеличение индекса Глисона до 7 (3 + 4). Таким образом, вклад в развитие БХР истинного (послеоперационного) РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3) в 1-й группе составил всего 0,66 %. Общее увеличение индекса Глисона после операции в популяции исследования составило 27 %, что порядком меньше, чем в других подобных анализах [3–5], но, тем не менее, затрагивает значительную часть пациентов. Увеличение индекса Глисона после операции в 1-й группе составило 13 %, в то время как во 2-й и 3-й — 27 и 43 % соответственно. Среди пациентов 1-й группы ($n = 151$) увеличение степени злокачественности РПЖ наблюдалось лишь до индекса Глисона 7: (3 + 4) — у 19 пациентов, (4 + 3) — у 1.

Увеличение количества компонента Глисона 4 может быть обусловлено 2 причинными путями: делением клеток с компонентом 4 и постепенным превращением компонента 3 в компонент 4 [7]. Каждый из этих путей может по-разному влиять на скорость прогрессирования заболевания. С позиции активного наблюдения большим потенциалом отслеживания этих путей и прогрессирования заболевания обладают молекулярные тесты (Oncotype Dx, Prolaris, ProMark, PTEN). К сожалению, данные тесты еще предстоит проспективно оценить в больших популяциях активного наблюдения. Однако на основании имеющихся данных, полученных из когорт консервативного лечения, применение молекулярных тестов при активном наблюдении выглядит и разумным, и биологически возможным [26].

Метастазирование и смерть от РПЖ в 1-й группе за время наблюдения не зарегистрированы. Однако возможным ограничением исследования является период наблюдения (2 года после операции). Тем не менее R.A. Godtman и соавт. [27] за 6 лет активного наблюдения 224 пациентов с очень низким риском РПЖ (близкого по критериям включения к 1-й группе в нашем исследовании) не зафиксировали ни метастатического поражения, ни раковоспецифической смертности. С клинической точки зрения, определение различий между 1-й и 3-й группами не столь важно, так как зачастую уровень ПСА >10 нг/мл уже определяется как промежуточный или высокий риск РПЖ. Определение различий между 1-й и 2-й группами несет куда большее значение. При исследовании времени наступления БХР в течение 2 лет после операции между 1-й и 2-й группами выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$). В рутинной урологической

практике рекомендовано рассматривать активное лечение при ПСАВУ <3 лет [14, 15] или при ПСАС >2 нг/мл/год [28, 29]. В нашем исследовании медиана ПСАВУ по годам <3 лет во всех исследуемых группах. Медиана ПСАС в 1-й группе — 2 (0,3–8) нг/мл/год, во 2-й — 2 (0,4–8) нг/мл/год, 3-й — 8 (2–63,9) нг/мл/год. ПСАС по месяцам и по годам показала статистически значимые различия между всеми группами. ПСАВУ по месяцам и по годам не продемонстрировало статистических различий между 1-й и 2-й группами ($p = 0,017$). ПСАС только в течение года до операции показала статистические различия между всеми группами ($p = 0,0001$). Однако в последнее время для лучшей стратификации рисков кинетику ПСА не рассматривают изолировано и, как правило, чаще используют для решения вопроса о проведении повторных биопсий. Снижение частоты положительного хирургического края после РПЭ и связанных с этим БХР может являться следствием увеличения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени [30].

Заключение

На основании отдаленных онкологических результатов и частоты увеличения индекса Глисона после операции среди групп исследования прослеживается гетерогенное «поведение» опухоли. Увеличение степени злокачественности после операции 1-я группа демонстрирует лишь в 13,24 % случаев, 2-я и 3-я группы — в 27 и 43,24 % соответственно. ПСАС до операции также показала статистические различия между всеми группами ($p < 0,017$). С точки зрения хирурга, для достижения лучших послеоперационных онкологических результатов пациенты с РПЖ очень низкого риска (1-й группа) являются идеальными кандидатами. В то же время агрессивная оперативная тактика у пациентов 1-й группы может привести к нежелательным последствиям в виде эректильной дисфункции или недержания мочи.

Ввиду всех «за» и «против» активного наблюдения с учетом возможных ошибок выборок наиболее злокачественного компонента опухоли при биопсии ПЖ существует острая необходимость в разработке и внедрении в урологическую практику новых инструментов, способных обеспечить лучшую стратификацию рисков РПЖ. На сегодняшний день наиболее востребованным инструментом является мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, а наиболее перспективным — молекулярное тестирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445–51.
2. Sved P.D., Gomez P., Manoharan M. et al. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol* 2004;172(1):98–102. DOI: 10.1097/01.ju.0000132135.18093.d6.
3. Tavangar S.M., Raz A., Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. *Urol J* 2004;1(4):246–9.
4. Shen B.Y., Tsui K.H., Chang P.L. et al. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. *Chang Gung Med J* 2003;26(12):919–24.
5. Henderickx M.M.E.L., Brits T., Mulwijk T. et al. Localized prostate cancer and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective, comparative study between pre- and post-operative Gleason scores. *Acta Chir Belg* 2018;118(1):15–20. DOI: 10.1080/00015458.2017.1353234.
6. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164(1):101–5.
7. Lavery H.J., Droller M.J. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J Urol* 2012;188(5):1667–75. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.055.
8. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215–20.
9. Carter H.B., Ferrucci L., Kettermann A. et al. Detection of lifethreatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1521–7. DOI: 10.1093/jnci/djj410.
10. Orsted D.D., Bojesen S.E., Kamstrup P.R., Nordestgaard B.G. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. *Eur Urol* 2013;64(3):384–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.028.
11. Vickers A.J., Savage C., O'Brien M.F., Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(3):398–403. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1685.
12. Vickers A.J., Till C., Tangen C.M. et al. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):462–9. DOI: 10.1093/jnci/djr028.
13. Bul M., Zhu X., Valdagni R. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.005.
14. Klotz L., Zhang L., Lam A. et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126–31. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2180.
15. Egawa S., Arai Y., Tobisu K. et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(S1):269–74. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500435.
16. Freedland S.J., Sutter M.E., Dorey F., Aronson W.J. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61(2):365–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02268-9.
17. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. др. Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности. *Онкоурология* 2014; (4):59–63. [Veliev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. et al. Time to biochemical recurrence after radical prostatectomy is an important predictor of clinical progression distant metastases and cancer-specific death. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(4):59–63. (In Russ.)].
18. Berman D.M., Epstein J.I. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am* 2014;41(2):339–46. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.01.006.
19. Carter H.B., Partin A.W., Walsh P.C. et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol* 2012;30(35):4294–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.0586.
20. Esserman L.J., Thompson I.M. Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310(8):797–8. DOI: 10.1001/jama.2013.108415.
21. Nickel J.C., Speakman M. Should we really consider Gleason 6 prostate cancer? *BJU Int* 2012;109(5):645–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10854.x.
22. Soloway M.S.R. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *Eur Urol* 2014;65(1):249–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.023.
23. Mohler J.L. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(2):145. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0010.
24. Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1346–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd.
25. Haffner M.C., Mosbruger T., Esopi D.M. et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123(11):4918–22. DOI: 10.1172/JCI70354.
26. Ross A.E., D'Amico A.V., Freedland S.J. Which, when and why? Rational use of tissue-based molecular testing in localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):1–6. DOI: 10.1038/pcan.2015.31.
27. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.066.
28. D'Amico A.V., Chen M.H., Catalona W.J. et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer* 2007;110(1):56–61. DOI: 10.1002/cncr.22737.
29. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351(2):125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa032975.
30. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства. *Онкоурология* 2016; 12(1):69–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-69-73. [Veliev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016; 12(1):69–73. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.И. Велiev: формирование целей и задач исследования, разработка дизайна исследования, выполнение радикальной простатэктомии;
Д.А. Гончарук: разработка дизайна исследования, поиск и анализ научной литературы, статистический анализ, написание статьи;
Е.А. Соколов: создание базы данных, разработка дизайна исследования;
Е.В. Ивкин: выполнение биопсии предстательной железы;
О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова: выполнение патоморфологической оценки препаратов радикальной простатэктомии.

Authors' contributions

E.I. Veliev: formation of goals and objectives of the study, the development of the study design, implementation of radical prostatectomy;
D.A. Goncharuk: research design development, scientific literature search and analysis, statistical analysis, article writing;
E.A. Sokolov: database creation, research design development;
E.V. Ivkin: performing a prostate biopsy;
O.V. Paklina, G.R. Setdikova: performing pathological evaluation of radical prostatectomy drugs.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Велiev / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>
Д.А. Гончарук / D.A. Goncharuk: <https://orcid.org/0000-0002-3499-0597>
Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>
Е.В. Ивкин / E.V. Ivkin: <https://orcid.org/0000-0003-4568-9561>
О.В. Паклина / O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Г.Р. Сетдикова / G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Протокол № 4 от 25.04.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 4 dated 25.04.2017.

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

Статья поступила: 14.07.2020. **Принята к публикации:** 06.08.2020.

Article submitted: 14.07.2020. **Accepted for publication:** 06.08.2020.

Лечебный патоморфоз после неоадъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы

М.В. Беркут¹, А.С. Артемьева², С.С. Толмачев², С.А. Рева^{1,3}, С.Б. Петров^{1,3}, А.К. Носов¹

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

²патологоанатомическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³клиника урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17–54

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Роль лечебного патоморфоза, развивающегося в результате системной терапии локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы, до конца не изучена. Отсутствуют четкие критерии лечебного патоморфоза и данные о его связи с показателями общей или безрецидивной выживаемости (БРВ). Учитывая возросший интерес к проведению неоадъювантной химиогормональной терапии с последующим выполнением радикальной простатэктомии, мы оценили частоту развития лечебного патоморфоза на фоне медикаментозной терапии, его влияние на общую выживаемость и БРВ у пациентов с раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования.

Цель исследования — оценить морфологические характеристики ткани предстательной железы на фоне проведенной неоадъювантной терапии и взаимосвязь этих изменений с онкологическими показателями.

Материалы и методы. Лечение в объеме неоадъювантной химиогормональной терапии с последующей радикальной простатэктомией было проведено 36 пациентам с раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования (уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥8, и/или клиническая стадия ≥T2c). Курс неоадъювантной химиогормональной терапии включал внутривенное введение доцетаксела 1 раз в 21 день (75 мг/м² до 6 циклов) и антагониста гонадотропин рилизинг-гормона дегареликса по стандартной схеме (6 подкожных введений каждые 28 дней). Послеоперационный материал подвергался оценке на предмет наличия остаточной опухоли, проявлений лечебного патоморфоза по системе ABC. Дополнительно оценена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров (p53, bcl-2, p16, Ki-67, андрогеновые рецепторы, c-MYC, ERG, PTEN) на послеоперационном материале методом построения тканевых матриц (tissue microarray, TMA) согласно стандартному протоколу.

Результаты. Всего проанализировано 480 микропрепаратов биопсийного материала и 775 препаратов операционного материала. К группе А были отнесены 10 (32,3 %) опухолей, к группе В — 16 (51,6 %), к группе С — 5 (16,1 %). Дисперсионный анализ выявил достоверное различие частоты более локализованных форм рака предстательной железы в группе В (43,7 %) ($p = 0,028$). При анализе не обнаружено взаимосвязи между распределением проявлений лечебного патоморфоза по системе ABC и предоперационным уровнем простатического специфического антигена, наличием положительного хирургического края, патологоанатомической стадией заболевания или распространением заболевания на регионарные лимфатические узлы. Однако показатель БРВ резко варьировал между группами: наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В — $23,02 \pm 12,61$ мес, а пациенты из групп А и С не смогли достичь уровня общей медианы БРВ — $11,7 \pm 6,43$ и $16,19 \pm 16,54$ мес соответственно.

Заключение. Эффективность неоадъювантной лекарственной терапии рака предстательной железы может быть оценена посредством проявлений лечебного патоморфоза по системе ABC, которая продемонстрировала свою универсальность и воспроизводимость на представленном материале. Неоадъювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты лечения рака предстательной железы у больных групп высокого и очень высокого риска прогрессирования заболевания. Выявленные данные об изменениях в ткани предстательной железы могут позволить прогнозировать продолжительность эффекта после химиогормонального лечения с последующим оперативным вмешательством.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, неоадъювантная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, лечебный патоморфоз, опухолевый ответ

Для цитирования: Беркут М.В., Артемьева А.С., Толмачев С.С. и др. Лечебный патоморфоз после неоадъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):80–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-80-89



Pathologic response to neoadjuvant therapy of high risk prostate cancer

M. V. Berkut¹, A. S. Artemjeva², S. S. Tolmachev², S. A. Reva^{1,3}, S. B. Petrov^{1,3}, A. K. Nosov¹

¹Department of Oncourology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradsкая St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²Department of Pathomorphology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradsкая St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

³Urooncological Department, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17–54 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia

Background. The role of pathological response, which develops as a result of systemic therapy for localized and locally advanced high risk prostate cancer, is not still fully understood. There are no clear indications for neoadjuvant therapy and no data on the relationship between neoadjuvant therapy and median of overall or progression free survival. According to increasing interest for neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy, we evaluated the features of pathological response and its effects on overall and progression free survival rates.

Objective. Estimating residual disease and pathologic response to neoadjuvant therapy of high risk prostate cancer and its relationship with oncological results.

Materials and methods. This was a prospective randomized study: patients with prostate cancer of high and very high-risk groups (prostate specific antigen levels >20 ng/ml and/or Gleason score ≥ 8 and/or clinical stage $>T2c$) were treated with neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy ($n = 36$). The neoadjuvant course included the intravenous administration of docetaxel once every 21 days (75 mg/m^2 up to 6 cycles) and the antagonist of the gonadotropin releasing hormone degarelix according to the standard scheme (6 subcutaneous injections every 28 days). The prostate tissue was evaluated for the residual disease, features of pathological response according to the ABC system. Additionally, the expression of IHC markers (p53, bcl-2, p16, Ki-67, androgen receptors, c-MYC, ERG, PTEN) was evaluated on postoperative material using tissue microarray.

Results. A totally of 480 H&E postoperative and 775 H&E biopsy slides were analyzed. Group A included 10 (32.3 %) cases, group B – 16 (51.6 %), and group C – 5 (16.1 %). The variance analysis revealed a significant difference in the frequency of more localized forms of prostate cancer in group B (43.7 %) ($p = 0.028$). During assessment we did not found any relationship ABC system assignment and pre-operative prostate specific antigen level, the presence of a positive surgical margin, the pathological stage of diseases or regional lymph nodes involvement. However, the values of relapse-free survival vary sharply between groups: the highest median of relapse-free survival was found in group B – 23.02 ± 12.61 months, patients of groups A/C could not achieve the level of median relapse-free survival – 11.7 ± 6.43 and 16.19 ± 16.54 months respectively.

Conclusion. The effectiveness of neoadjuvant chemohormonal therapy for high risk prostate cancer can be assessed by the features of pathologic response through ABC system which has demonstrated own versatility and reproducibility in presented material. Neoadjuvant therapy with docetaxel and degarelix can improve the treatment outcomes of prostate cancer patients at high and very high risk of disease progression. The data on changes in the prostate tissue can be helpful in predicting the duration of the effect after chemohormonal therapy with subsequent surgery.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant therapy, chemotherapy, hormone therapy, pathologic response, tumor response

For citation: Berkut M.V., Artemjeva A.S., Tolmachev S.S. et al. Pathologic response to neoadjuvant therapy of high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):80–9. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование [1]. При этом в среднем в 20–25 % случаев заболевание относится к группе высокого и очень высокого риска [2–4]. Пациенты этой группы более склонны к прогрессированию и метастазированию заболевания [5]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов лечение таких пациентов сводится к хирургическому вмешательству в рамках мультимодального подхода [6, 7].

Одним из предложенных ранее вариантов является неoadъювантная химиогормональная терапия (НХГТ), показавшая эффективность у определенной категории пациентов [8]. Тем не менее в настоящее время отсутствуют критерии прогноза, которые могли бы предположить эффективность комбинированного подхода (НХГТ с последующей радикальной простатэктомией (РПЭ)). Несмотря на то что современные возможности позволяют определить потенциальные биологические/молекулярные маркеры в опухолевых образцах, полученных до системной терапии и после нее [9], морфологические критерии после

проведения НХГТ и эффективность влияния системного лечения на опухолевую ткань при РПЖ высокого и очень высокого риска до сих пор не определены.

Цель исследования — оценить морфологические характеристики ткани предстательной железы на фоне проведенной неoadъювантной терапии и взаимосвязь этих изменений с онкологическими показателями.

Материалы и методы

В период с марта 2014 г. по декабрь 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведена оценка безопасности и эффективности НХГТ у пациентов с РПЖ высокого и очень высокого риска. Исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 1 от 13.02.2014). Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Стадирование проводили согласно стандартам Европейской ассоциации урологов, актуальным на момент включения в исследование.

Полный курс НХГТ с последующей РПЭ был проведен 36 пациентам. Характеристики пациентов до лечения представлены в таблице. В связи с отсутствием

гистологического материала на момент выполнения иммуногистохимического (ИГХ) анализа из исследования исключены 5 пациентов. В окончательный ретроспективный анализ включены результаты лечения 31 пациента.

Характеристики пациентов до начала лечения ($n = 36$)

Patients' characteristics before treatment ($n = 36$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст (IQR $\pm$ SD), лет Mean age (IQR $\pm$ SD), years	62,88 $\pm$ 7,37
Средний объем предстательной железы до терапии (IQR), мл Average volume of the prostate before therapy (IQR), ml	45,91 $\pm$ 34,56
Средний объем предстательной железы на момент операции (IQR), мл Average volume of the prostate after neoadjuvant chemohormonal therapy (IQR), ml	37,77 $\pm$ 29,06
Средний уровень ПСА до терапии (IQR), нг/мл Average PSA level before therapy (IQR), ng/ml	31,83 $\pm$ 28,08
Средний уровень ПСА на момент операции (IQR), нг/мл Average PSA level after neoadjuvant chemohormonal therapy (IQR), ng/ml	0,82 $\pm$ 1,0
Гистологическая оценка биоптатов по шкале ISUP, n : Histologic examination of biopsy specimen using ISUP scale, n :	
1	4
2	9
3	8
4	10
5	5
Клиническая стадия TNM, n : Clinical TNM stage, n :	
$\leq$ T2b	2
T2c	2
T3a	11
$\geq$ T3b	21
N1	10

Примечание. IQR — межквартильный размах; SD — стандартное отклонение; ПСА — простатический специфический антиген; ISUP — Международное общество уропатологов.

Note. IQR — interquartile range; SD — standard deviation; PSA — prostate specific antigen; ISUP — International Society of Urothologists.

В ходе НХГТ пациенты получали 6 введений препарата дегареликс в инициальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг с поддерживающей дозой 80 мг через 1 мес после введения начальной дозы, 1 раз в 28 дней с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 мес. Также больным проводили 6 циклов терапии препаратом доцетаксел (внутривенно капельно в дозе 75 мг/м²) каждые 3 нед в комбинации

с дексаметазоном за 12, 1 ч до введения и через 6, 12, 30 ч после введения доцетаксела. После завершения курса НХГТ всем пациентам выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической РПЭ без нервосбережения с двусторонней лимфаденэктомией до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии. Результаты оценки эффективности НХГТ и хирургического лечения представлены нами ранее [10].

Патоморфологический анализ операционного материала проводили 2 штатных патолога в рамках клинического исследования в соответствии с действующими рекомендациями Колледжа американских патологов (CAP) версии 4.0.3, т.е. при отсутствии выраженных признаков морфологического регресса grade по критериям ISUP был оценен стандартно, как и при отсутствии предоперационной терапии. Таких случаев в нашей выборке было большинство. Дополнительно выполнен анализ гистоархитектоники и цитологических признаков на наличие ядрышек, интактных опухолевых желез или отдельных клеток, определен процент клеточной плотности в пределах опухолевого ложа (размер рассчитан по границе инвазивного компонента опухоли), что позволило разделить образцы на 3 группы по системе ABC [11]. Согласно этой системе к группе А отнесены случаи с преобладанием изолированных опухолевых клеток и отдельных клеточных кластеров, к группе В — образцы с наличием как интактных, так и хорошо сформированных или сливающихся желез, к группе С — варианты с преобладанием крибриформного паттерна и наличием интрадуктальной карциномы (рис. 1). Присутствие гиалиновых телец *Corpora amilacea* рассматривалось как самостоятельный предиктивный фактор и не вошло в данную систему признаков. Качественные переменные были записаны полуколичественным способом с использованием трехуровневой системы (0 — отсутствие признака, 1 — фокусное/изолированное проявление и 2 — диффузное проявление признака).

В качестве ИГХ-маркеров были исследованы следующие показатели: p53, bcl-2, p16, Ki-67, андрогеновые рецепторы, c-MYC, ERG, PTEN. Данный анализ выполнен методом построения тканевых матриц (tissue microarray, TMA) согласно стандартному протоколу.

Проводили распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений. Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica (версия 10, StatSoft Inc., США). Значение $p < 0,05$ принято достаточным для множественного сравнения. Взаимосвязь распространенности опухоли и отношения к группе по системе ABC определена с помощью дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках

пациентов использовали линейные методы статистики: тест Манна–Уитни, тест Фишера, критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) между группами (по системе ABC) применяли *log-rank*-тест. Критерий Фишера использовали для оценки влияния потери экспрессии генов на выявление метастатической формы РПЖ, степени дифференцировки аденокарциномы по шкале ISUP и распределения по критериям системы ABC.

Результаты

Анализ клинических характеристик. Всего у 31 пациента проанализировано 480 микропрепаратов биопсийного материала и 775 препаратов операционного материала. Медиана наблюдения составила 28,5 (6–48) мес. Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки по шкале ISUP представлено в табл. 1.

Патоморфологические характеристики после НХГТ и РПЭ. Запланированное хирургическое лечение в полном объеме выполнено 35 (97,2 %) из 36 пациентов, в 1 случае операционный этап ограничен лимфаденэктомией. Изменения гистоархитектоники аденокарциномы предстательной железы оценены по следующим критериям: интактные опухолевые железы, изолированные опухолевые клетки, наличие стромального компонента, бесклеточной стромы, солидных полей, кривозный паттерн, интрадуктальная карцинома.

Гистологическая оценка образцов опухоли после проведенного комбинированного лечения показала, что архитектурные паттерны в остаточной опухоли РПЖ представлены преимущественно интактными железами или отдельными клеточными кластерами диффузно во всем объеме препарата в 27,8 % (10 из 31)

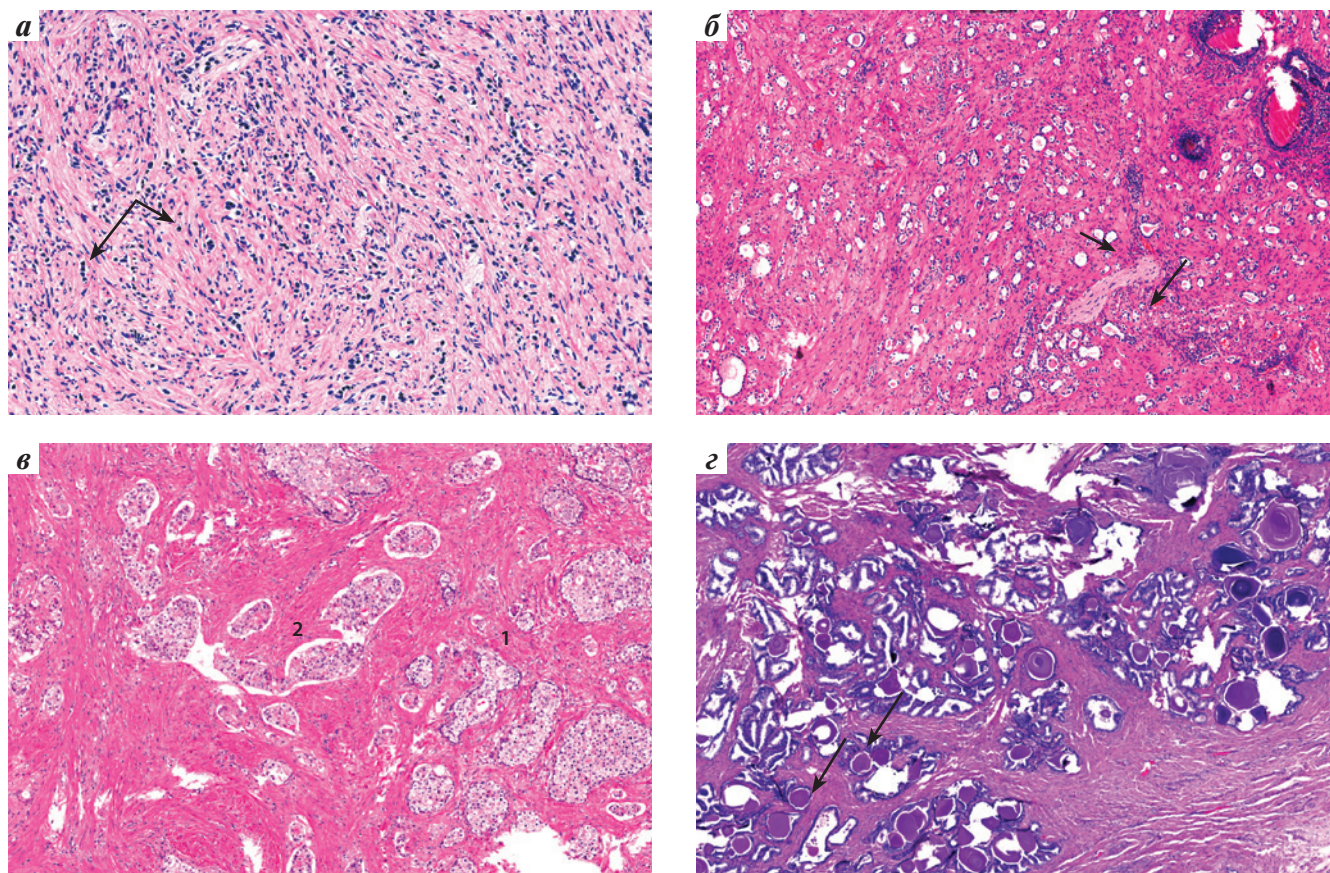


Рис. 1. Гистоархитектурные проявления лечебного патоморфоза, используемые в системе ABC (окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$): а — аденокарцинома предстательной железы, паттерн 4 по шкале ISUP, группа А; стрелками указаны изолированные опухолевые клетки, кластеры, цепочки клеток; б — аденокарцинома предстательной железы, паттерн 3 по шкале ISUP, группа В; стрелками указаны сохранные опухолевые железы; в — аденокарцинома предстательной железы, паттерн 5 по шкале ISUP, группа С; интрадуктальная карцинома (1), кривозный компонент (2); г — стрелками указаны гиалиновые массы в железах, так называемые *Corpora amylacea*

Fig. 1. Histopathologic grouping (ABC) of tumor response (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$): а — adenocarcinoma of the prostate, pattern 4 according to ISUP grading system, group A; arrows indicate to cell clusters, cords, and isolated cells; б — adenocarcinoma of the prostate, pattern 3 according to ISUP grading system, group B; arrows indicate to intact and fused small glands; в — adenocarcinoma of the prostate, pattern 5 according to ISUP grading system, group C; arrows indicate to cribriform growth pattern (2) or intraductal tumor (1) spread; г — arrows indicate to small hyaline masses found in the prostate gland — *Corpora amylacea*

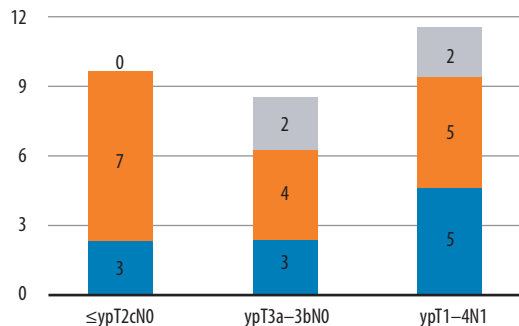


Рис. 2. Распределение пациентов по патоморфологической стадии в зависимости от выявленной степени изменений гистоархитектоники опухолевой ткани по системе ABC

Fig. 2. The distribution of patients according to the pathology stage disease in depend on the revealed histopathologic groups A, B and C

случаев и в виде отдельных очагов в половине случаев (18 из 31). В большинстве случаев (42,0 %) отдельно лежащие опухолевые клетки не выявлены. Криброзный компонент в различной степени отмечен в 64 %, а интрадуктальная карцинома — только в 22,2 % случаев изученного материала.

Дальнейшая стратификация данных морфологического анализа по системе ABC показала, что в зависимости от степени проявления признаков лечебного патоморфоза образцы могут быть разделены следующим образом: 10 (32,3 %) опухолей были отнесены к группе А, 16 (51,6 %) — к группе В, 5 (16,1 %) — к группе С. Распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений (рис. 2) показало, что в группе А 9,68 % изученных случаев представлено локализованным процессом, 9,68 % — местно-распространенными формами РПЖ и 16,1 % — распространением процесса с вовлечением регионарных лимфатических узлов. В группе В 7 (22,58 %) случаев представлено образцами с локализованным процессом, местно-распространенные формы РПЖ выявлены в 4 (12,9 %) наблюдениях, распространение процесса на тазовые лимфатические узлы — в 5 (16,13 %). В группе С не было ни одного случая локализованного РПЖ и отмечено по 2 (12,9 %) случая местно-распространенных форм РПЖ высокого и очень высокого риска.

Дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса выявил достоверное различие частоты более локализованных форм РПЖ по системе ABC ($p = 0,028$). Однако при проведении данного анализа не выявлено достоверной взаимосвязи между разделением по системе ABC и предоперационным уровнем простатического специфического антигена, наличием положительного хирургического края (R+), патологоанатомической стадией заболевания (pT) или распространением заболевания на регионарные лимфатические узлы (pN1) и наступлением прогрессирования заболевания. В то

же время статистически доказана взаимосвязь между отдельными архитектурными компонентами аденокарциномы предстательной железы, такими как интенсивность окраски ядрышек в клетках эпителия желез, присутствие гиалиновых телец и доминирование отдельных опухолевых клеток ($p < 0,005$).

Показатели выживаемости в соответствии с распределением по системе ABC. Дополнительно была исследована потенциальная корреляция системы ABC с данными о случаях биохимического рецидива. Средняя продолжительность наблюдения составила $32,78 \pm 16,49$ (3,0–64,0) мес, при этом медиана БРВ — $16,33 \pm 3,18$ мес (95 % доверительный интервал 15,5–24,95). В ходе настоящего анализа установлено, что показатель БРВ резко варьировал между группами. Наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В — $23,02 \pm 12,61$ мес. Пациенты групп А и С не смогли достичь уровня общей медианы БРВ — $11,7 \pm 6,43$ и $16,19 \pm 16,54$ мес соответственно. Тем не менее при сравнении показателей БРВ между группами статистически достоверных различий не отмечено ($\chi^2 = 5,414209$; $df = 2$; $p = 0,06675$). В связи с этим проведено разделение выявленных признаков гистоархитектоники в операционном материале по принципу более благоприятного и менее благоприятного прогноза на вероятность повышения уровня простатического специфического антигена в послеоперационном периоде $>0,2$ нг/мл. Группа В осталась без изменений (данные 16 пациентов), а группы А и С объединены между собой с учетом

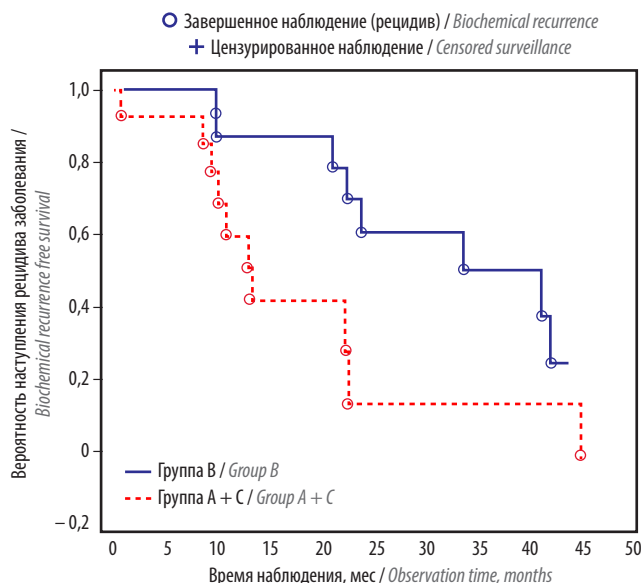


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска в зависимости от степени выраженности изменений гистоархитектоники аденокарциномы по системе ABC

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with high-risk prostate cancer in depend on the severity of changes in histopathologic groups A, B and C

общего отрицательного влияния архитектурного и цитологического параметров на показатели выживаемости. Таким образом, в группу А + С вошли 14 пациентов, при этом был выровнен дисбаланс по патоморфологическим стадиям. При повторном сравнении показателей БРВ между новыми группами *log-rank*-тест выявил достоверные различия между временем до наступления рецидива заболевания: $12,79 \pm 9,23$ мес в группе А + С против $23,023 \pm 12,61$ мес в группе В, что превышает общую медиану БРВ на 6,7 мес для всей группы НХГТ (рис. 3).

Сравнительный ИГХ-анализ ТМА-блоков биопсийного и послеоперационного материала. Для оценки экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров

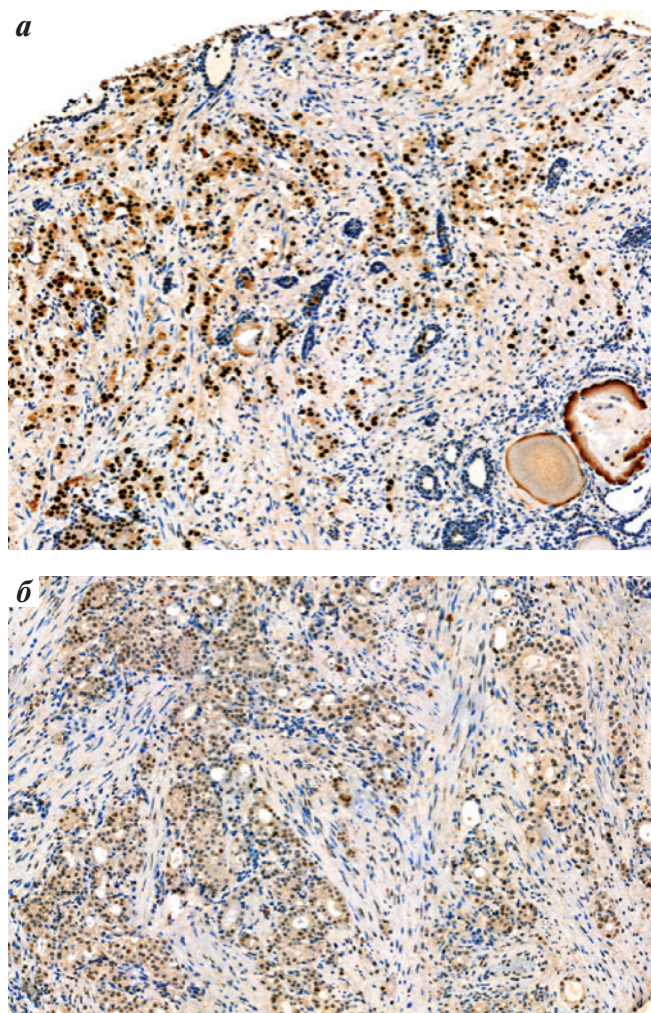


Рис. 4. Иммуногистохимический анализ, окраска антителами к белку p53 ($\times 200$): а — выраженная иммуногистохимическая реакция на маркер p53 (мутантный тип) после неoadъювантной химиогормональной терапии; б — сниженная иммуногистохимическая реакция на маркер p53 («дикий» тип) после неoadъювантной химиогормональной терапии

Fig. 4. Immunohistochemical analysis, p53 protein ($\times 200$): а — mutant type of p53 protein after neoadjuvant chemohormonal therapy; б — reduced immunohistochemical reactivity on p53 protein after neoadjuvant chemohormonal therapy ("wild" type)

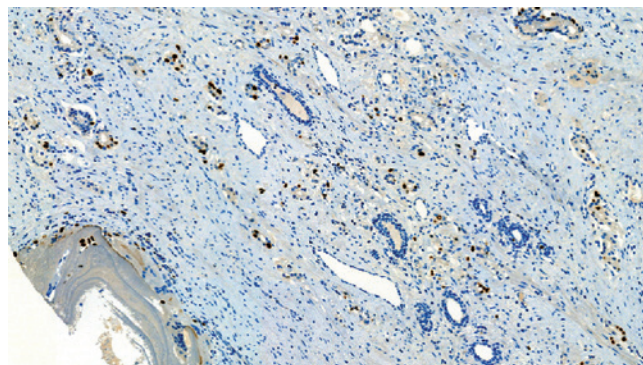


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция на белок Ki-67 после неoadъювантной химиогормональной терапии (индекс пролиферативной активности 10 %), $\times 200$

Fig. 5. Immunohistochemical analysis, Ki-67 protein after neoadjuvant chemohormonal therapy (proliferative activity 10 %), $\times 200$

прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса на фоне проведенного предоперационного лечения выполнено ИГХ-исследование 32 блоков биопсийного и 31 блока операционного материала методом формирования ТМА-матрицы. ТМА-матрицы содержали 84 тканевых фрагмента РПЖ, из них 9 наблюдений были представлены локализованным процессом, 7 — местно-распространенными формами и 15 — с вовлечением регионарных лимфатических узлов.

При окраске антителами к белку p53 выявлено 6 (18,75 %) случаев мутантного фенотипа до НХГТ и только 2 (6,4 %) случая после лечения (рис. 4). При этом до терапии 4 случая с наличием окрашивания p53, характерного для мутантного фенотипа, соответствовали местно-распространенному процессу РПЖ, а в 2 случаях выявлено вовлечение регионарных лимфатических узлов (урТ1—4Н1). Тем не менее в 16 (51,6 %) случаях вне зависимости от статуса p53 наблюдалось уменьшение стадии рТ после терапии. Оба случая мутантного типа экспрессии белка p53 соответствовали местно-распространенной форме РПЖ крайне низкой степени дифференцировки (ISUP5). Медиана БРВ у этих пациентов составила $15,25 \pm 9,63$ мес.

При окраске биопсийного материала на Ki-67 только у 2 (6,4 %) пациентов до операции выявлена низкая доля клеток, экспрессирующих белок Ki-67 (рис. 5), в остальных случаях индекс пролиферативной активности составил $\Delta 9,3 \pm 6,78$. После проведенного курса комбинированного лечения у 93,54 % пациентов (у 16,7 % из них диагностирована стадия урТ1—4Н1) отмечено статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности до $\Delta 2,83 \pm 2,16$ (95 % доверительный интервал 1,96—11,03; $p = 0,009$) в рамках исследуемых фрагментов и только в 2 случаях — незначительное увеличение индекса.

Иммуногистохимическое исследование с онкопротеином bcl-2, являющимся блокатором апоптоза, не выявило статистически значимого изменения экспрессии

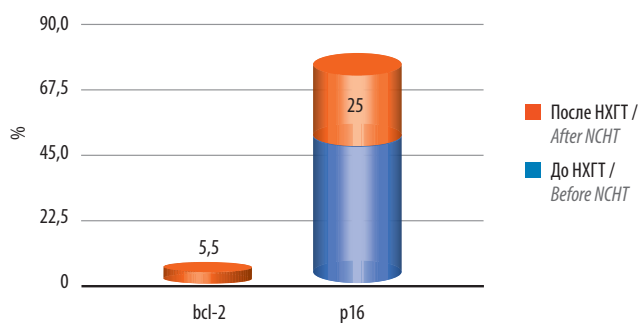


Рис. 6. Изменение уровней экспрессии маркеров bcl-2, p16 на фоне комбинированного лечения. НХГТ — неoadъювантная химиогормональная терапия

Fig. 6. Dynamic of expression bcl-2 and p16 proteins during combined treatment. NCHT — neoadjuvant chemohormonal therapy

белка в исследованных образцах ($p > 0,05$). Так, на предоперационном этапе у всех пациентов наблюдалось полное отсутствие экспрессии bcl-2, а после комбинированного лечения экспрессия появилась только в 2 (5,5 %) случаях (рис. 6).

В то же время при оценке другого регулятора клеточного цикла p16 (рис. 7) выявлено достоверное снижение уровня экспрессии белка с 55,5 % (20 из 32 биоптатов) до 25,0 % после НХГТ (9 из 31 биоптатов).

Экспрессия ERG в биоптатах выявлена в 65,6 % случаев, однако на фоне терапии статистически значимого снижения экспрессии не обнаружено и она составила 52,0 % ($n = 16$; $p = 0,345$).

До НХГТ у 8 пациентов отмечено положительное окрашивание на PTEN (рис. 8а), однако после комбинированного лечения выявлена полная потеря экспрессии данного фактора (рис. 8б). При однофакторном анализе показано влияние потери экспрессии данного белка на развитие метастатической формы РПЖ урТ1–4N1 (уровень значимости критерия Фишера $p = 0,01$), наличие более низкой степени дифференцировки аденокарциномы по шкале ISUP (уровень значимости критерия Фишера $p = 0,013$) и распределение по критерию ABC (уровень значимости критерия Фишера $p \leq 0,05$). Положительная ИГХ-реакция с антителами к белку с-МЫС после операции выявлена у 24 (77,4 %) пациентов, отрицательная — только у 7 (22,6 %).

Полуколичественный анализ распределения андрогеновых рецепторов выявил более высокий уровень их экспрессии до терапии ($79,16 \pm 22,34$ %), однако после нее статистически значимой потери рецепторов на исследованных образцах опухолевой ткани не отмечено ($52,5 \pm 28,88$ %; $p = 0,15$) и только в 1 случае не обнаружена положительная окраска на андрогеновые рецепторы. Среднее количество положительных опухолевых клеток при ИГХ-анализе на андрогеновые рецепторы в группе А составило $61,7 \pm 31,53$ %, в группе В — $50,75 \pm 30,88$ %, в группе

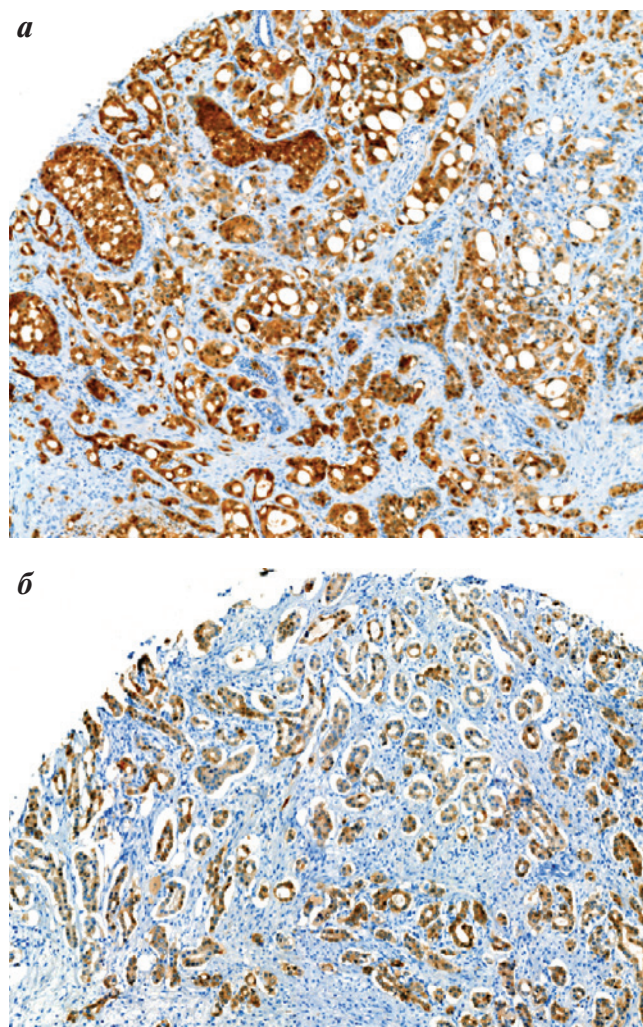


Рис. 7. Иммуногистохимическая реакция на белок p16 ($\times 200$): а — до неoadъювантной химиогормональной терапии (block type); б — после неoadъювантной химиогормональной терапии (non-block type)

Fig. 7. Immunohistochemical reactivity to p16 protein ($\times 200$): а — before neoadjuvant chemohormonal therapy (block type); б — after neoadjuvant chemohormonal therapy (non-block type)

С — $49,4 \pm 24,27$ %, достоверно не различалось между группами ($p = 0,66$ по χ^2 -критерию) и не может служить прогностическим критерием наступления раннего биохимического рецидива.

При проведении корреляционного анализа с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона установлена прямая линейная связь уровня экспрессии андрогеновых рецепторов с протоонкогеном с-МЫС ($r = 0,78$ при $p < 0,005$) (рис. 9).

Обсуждение

Лечебный патоморфоз — типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения. Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х — начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неoadъюван-

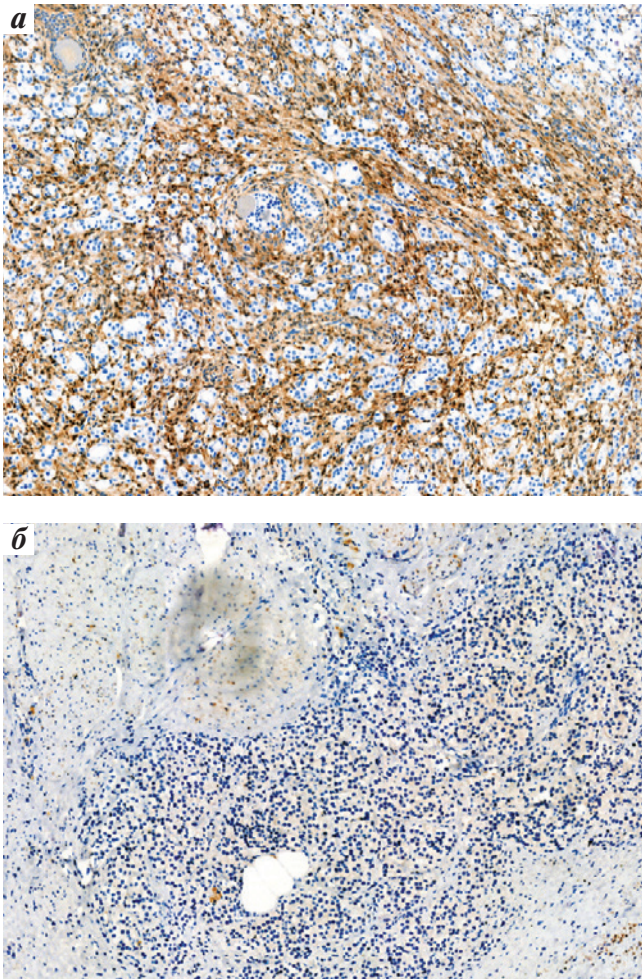


Рис. 8. Иммуногистохимическая реакция на PTEN ($\times 200$): а — положительная PTEN-реакция до неoadъювантной химиогормональной терапии; б — полная потеря экспрессии PTEN после неoadъювантной химиогормональной терапии

Fig. 8. Immunohistochemical reactivity to PTEN protein ($\times 200$): а — positive immunohistochemical reaction to PTEN before neoadjuvant chemohormonal therapy; б — complete loss of expression PTEN after neoadjuvant chemohormonal therapy

тного подхода к лечению злокачественных новообразований [12]. Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии широко применяют изучение терапевтического патоморфоза в опухолевой ткани. Принято считать, что наиболее полно действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани. Полный лечебный патоморфоз в литературе обозначен как полное отсутствие опухолевых клеток. Однако, несмотря на обилие систем по оценке патоморфологического ответа, основанных на количественной и полуколичественной оценке доли жизнеспособных опухолевых клеток, универсальной системы лечебного патоморфоза

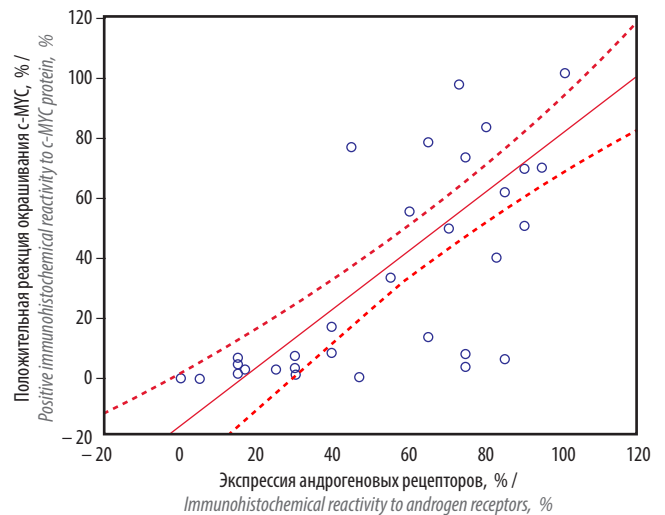


Рис. 9. Корреляционный анализ между уровнем положительной иммуногистохимической реакции на андрогеновые рецепторы и протоонкогенным белком c-MYC

Fig. 9. Correlation analysis between the level of positive immunohistochemical reactivity of androgen receptors and c-MYC protein

РПЖ не существует. Используемые в работе патоморфологами системы Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977) нельзя однозначно применять для оценки изменений РПЖ ввиду их универсальности и неспецифичности для предстательной железы [14, 15].

С. Murphy и соавт. по результатам НХГТ 37 пациентов выявили 9 признаков изменения гистоархитектоники ткани предстательной железы на фоне лечения, в том числе по данным ранее предложенной системы ABC [9]. Последняя оказалась наиболее воспроизводимым подходом к оценке патоморфоза для предстательной железы по результатам РПЭ после НХГТ ($\kappa = 0,56-0,7$) [13]. Тем не менее, несмотря на наличие критериев лечебного патоморфоза в целом, наше исследование оказалось первым, оценившим специфические критерии изменения ткани предстательной железы, возникающие под воздействием комбинированного применения химио- и гормонального препарата.

Система оценки ABC представляется простой и удобной для использования, однако некоторые моменты в ней нуждаются в пояснении. Так, в соответствии с ранее представленным определением в нашей работе показаны различия в частоте встречаемости (группа В — более 50 %) и агрессивности (группы А и С — наибольшая частота местно-распространенного процесса). Эти данные отличаются от результатов работы Е. Efsthathiou и соавт., в которой к группе В были отнесены менее 20 % пациентов, а основная часть больных (72 %) имели крибриформный паттерн и/или интрадуктальный компонент — группа С [11]. Объяснением этому может быть различие в схемах НХГТ: только

четверть пациентов в данной работе получали доцетаксел (28 из 115 больных; примерно такое же число пациентов — только гормональную терапию и половина — кетоназол, эстрамустин, доксорубин или винбластин), тогда как в нашем исследовании все пациенты ($n = 31$) получили курс НХГТ в полном объеме.

Различия с ранее опубликованными данными отмечены и в оценке онкологических показателей. В работе E. Efstathiou и соавт. в течение 6,6 года наблюдения у около половины пациентов группы С зафиксирован биохимический рецидив, в группах А и В этот показатель составил порядка 13 % [11]. В нашей работе наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В ($23,02 \pm 12,61$ мес), однако БРВ была значительно ниже не только в группе С ($16,19 \pm 16,54$ мес), но и в группе А ($11,7 \pm 6,43$ мес). В связи с этим для получения статистической достоверности в различиях онкологических показателей мы объединили пациентов из групп А и С, получив достоверные различия БРВ между группами А + С ($12,79 \pm 9,23$ мес) и В ($23,023 \pm 12,61$ мес). При этом в группе В чаще остальных (43,7 %) встречались случаи локализованного процесса РПЖ.

Выявленные нами изменения в окраске биопсийного и операционного материала на заявленные ИГХ-маркеры были оценены в ряде других публикаций, в том числе и при местно-распространенном РПЖ [14], однако впервые оценка проведена после совместного применения доцетаксела и антагониста гонадотропин релизинг-гормона при РПЖ высокого риска. По нашим результатам выявлено снижение частоты мутантного фенотипа белка p53 после НХГТ, а также статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности Ki-67 у 80 % пациентов (в том числе при метастатическом поражении региональных лимфатических узлов) по сравнению с данными анализа биопсийного

материала. После НХГТ отмечено достоверное снижение уровня экспрессии белка p16 на 30 % (с 55,5 до 25 %), частоты экспрессии ERG с 65,6 % (в биоптатах) до 52,0 % (операционный материал) и частоты положительного окрашивания на PTEN до полной потери окрашивания на данный белок. Кроме этого, обнаружена достаточно сильная взаимосвязь между уровнем ИГХ-окраски на белок c-MYC и экспрессией андрогеновых рецепторов, а также их распределением по системе ABC. С учетом ранее выявленных данных [15] о возможном влиянии активированного гена c-MYC в клеточных линиях РПЖ, нарушение регуляции которого обеспечивает формирование кастрационно-резистентного штамма клеток аденокарциномы, уровни экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена c-MYC дополнительно были подвергнуты анализу на выявление взаимосвязи между этими показателями. Наши данные о линейной связи изучаемых параметров могут косвенно демонстрировать отсутствие влияния НХГТ на формирование кастрационно-резистентного РПЖ среди пациентов, включенных в исследование. В то же время ряд маркеров не подтвердил свою прогностическую значимость при оценке эффективности НХГТ: ИГХ-анализ с bcl-2 не выявил статистически значимого изменения экспрессии белка в исследованных образцах до и после лечения.

Заключение

Неoadъювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты лечения РПЖ у больных групп высокого и очень высокого риска прогрессирования заболевания. Выявленные данные об изменениях в ткани предстательной железы могут позволить прогнозировать продолжительность эффекта после химиогормонального лечения с последующим оперативным вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166.
2. Cooperberg M.R., Cowan J., Broering J.M., Carroll P.R. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. World J Urol 2008;26(3):211–8. DOI: 10.1007/s00345-008-0250-7.
3. D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R. et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003;21(11):2163–72. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.075.
4. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Cronin A.M. et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010;28(9):1508–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2265.
5. Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M., Carroll P.R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. Cancer 2010;116(22):5226–34. DOI: 10.1002/cncr.25456.
6. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(9):1081–7. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0114.
7. Goldberg H., Baniel J., Yossepowitch O. Defining high-grade prostate cancer. Curr Opin Urol 2013;23:337–41. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361dba6.
8. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года). Онкоурология 2014;(4):52–61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. et al. Results of a unicenter

- randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(4):52–61. (In Russ.).
9. Efsthathiou E., Troncso P., Wen S. et al. Initial modulation of the tumor microenvironment accounts for thalidomide activity in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1224–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1938.
 10. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В. и др. Неоадьювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. *Вопросы онкологии* 2019;65(5):726–35. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V. et al. Neoadjuvant for patients with high and very high risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(5):726–35. (In Russ.).]
 11. Efsthathiou E., Abrahams N.A., Tibbs R.F. et al. Morphologic characterization of preoperatively treated prostate cancer: toward a post-therapy histologic classification. *Eur Urol* 2010;57(6):1030–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.020.
 12. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. и др. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях. *Дальневосточный медицинский журнал* 2011;(1):34–7. [Shaykina A.S., Ryzhavskiy B.Ya., Bekov S.V. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors, Ki-67 in the mammary gland is normal, with cancer and benign tumors. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2011;(1):34–7. (In Russ.).]
 13. Murphy C., True L., Vakar-Lopez F. et al. A novel system for estimating residual disease and pathologic response to neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Prostate* 2016;76(14):1285–92. DOI: 10.1002/pros.23215.
 14. Башлык В.О., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неоадьювантной системной терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(1):12–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19. [Bashlyk V.O., Semiglavov V.F., Kudaybergenova A.G. et al. Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2018;14(1):12–9. (In Russ.).]
 15. Лисаева А.А., Вишневская Я.В., Рошин Е.М. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):19–23. [Lisayeva A.A., Vishnevskaya Ya.V., Roshchin E.M. et al. Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(4):19–23. (In Russ.).]

Вклад авторов

М.В. Беркут: статистическая обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.С. Артемьева: разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала;
 С.С. Толмачев: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
 С.А. Рева: написание текста рукописи;
 С.Б. Петров, А.К. Носов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.V. Berkut: statistical processing of material, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.S. Artemjeva: developing the research design, statistical processing of material;
 S.S. Tolmachev: obtaining data for analysis, article writing;
 S.A. Reva: article writing;
 S.B. Petrov, A.K. Nosov: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
 А.С. Артемьева / A.S. Artemjeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
 С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
 А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1 от 13.02.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Protocol No. 1 dated 13.02.2014. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.12.2019. Принята к публикации: 23.05.2020.

Article submitted: 17.12.2019. Accepted for publication: 23.05.2020.

Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, К.М. Нюшко¹, Р.А. Гафанов³, А.А. Киричек⁴, Ю.В. Анжиганова⁵, Е.И. Копыльцов⁶, Ю.Ю. Сундуй⁷, В.Б. Матвеев⁸

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

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

⁵КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁶БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁷ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Цель исследования — изучение клинического и демографического профиля пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) в России с оценкой времени прогрессирования до стадии М1 и клинических подходов к лечению нмКРРПЖ в условиях повседневной медицинской практики до и после прогрессирования до М1.

Материалы и методы. В многоцентровое неинтервенционное эпидемиологическое исследование планируется включить 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ в период с 2019 по 2020 г. В промежуточный анализ вошли данные 108 пациентов из 13 центров, расположенных в разных регионах России. Медиана возраста пациентов составила 73 (55–90) года.

Результаты и заключение. При постановке диагноза нмКРРПЖ медиана концентрации сывороточного простатического специфического антигена составляла 8,23 (0,17–116,9) нг/мл, время удвоения простатического специфического антигена — 6 (1–50) мес. При диагностике нмКРРПЖ 86 (79,6 %) пациентам была проведена смена терапии, из них в 42 % случаев назначена современная терапия нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид).

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, время удвоения простатического специфического антигена, антиандроген нового поколения, андроген-депривационная терапия

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России. Онкоурология 2020;16(3):90–101.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101



An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, K. M. Nyushko¹, R. A. Gafanov³, A. A. Kirichek⁴, Yu. V. Anzhiganova⁵, E. I. Kopyltsov⁶, Yu. Yu. Sundui⁷, V. B. Matveev⁸

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

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

⁴Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;

⁵A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁶Clinical Oncology Dispensary, Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

⁷City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;⁸N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to study the clinical and demographic profile of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and clinical approaches to the treatment of nmCRPC in the context of daily medical practice before and after progression M1 stage.

Materials and methods. The multicenter non-interventional epidemiological study is planned to include 200 patients with a documented diagnosis of nmCRPC from 2019 to 2020. The interim report has included data on 108 patients from 13 centers located in different regions of the Russian Federation. The median age of the patients was 73 (55–90) years.

Results and conclusion. When the diagnosis of nmCRPC was made, the median prostate specific antigen was 8.23 (0.17–116.9) ng/ml, and the prostate specific antigen doubling time was 6 (1–50) months. When diagnosed nmCRPC, 86 patients (79.6 %) underwent a change of therapy, of which 42 % were prescribed modern regimens containing the new generation non-steroid antiandrogens (apalutamide, enzalutamide).

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate-specific antigen doubling time, new generation antiandrogen, androgen deprivation therapy

For citation: Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Gafanov R. A. et al. An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):90–101. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). В 2018 г. в России общее число больных РПЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях, составило 238 тыс. со среднегодовым темпом прироста 5,92 % [1, 2]. В 2018 г. было выявлено 42,5 тыс. новых случаев РПЖ со следующим распределением по стадиям: I–II стадии – 58,6 %, III стадия – 21,5 % и IV стадия – 18,9 % [2]. Необходимо отметить тенденцию к снижению возраста пациентов с выявляемым РПЖ. Так, средний возраст больных в 2008 г. составил 70,3 года, в 2018 г. – 69,5 года [1]. Летальность от РПЖ на первом году с момента постановки диагноза в 2018 г. составила 7,8 % [2].

Подходы к лечению РПЖ зависят от стадии заболевания, риска прогрессирования, а также от ожидаемой продолжительности жизни пациента с учетом его общего состояния и сопутствующих заболеваний. При ранних стадиях проводят хирургическое или лучевое лечение либо выбирают выжидательную тактику или тактику активного (тщательного) наблюдения. При местно-распространенной опухоли или выявлении метастатического процесса основой лечения является проведение андроген-депривационной терапии (АДТ) в целях достижения кастрационного уровня тестостерона. Длительная АДТ (более 1 года) показана при неметастатическом РПЖ высокого риска прогрессирования в комбинации с лучевым или хирургическим лечением и при впервые установленном метастатическом РПЖ [3]. Практически у всех пациентов,

получающих АДТ, со временем развивается резистентность к кастрационной терапии, которая сначала может манифестировать только в виде роста уровня простатического специфического антигена (ПСА) (неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ (нмКРРПЖ)), а затем прогрессировать до метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) [3, 4]. Развитие мКРРПЖ является показателем неблагоприятного течения заболевания с медианой выживаемости пациентов не более 2 лет, несмотря на терапию современными препаратами. Осложнения со стороны скелета, которые могут включать метастатическое поражение или остеопоротическое действие гормональной терапии, наблюдаются у 87 % пациентов с мКРРПЖ. Было показано, что при мКРРПЖ в течение 18 мес число пациентов с болевым синдромом увеличивается с 45 до 80 %. Кроме этого, у 14 % пациентов в течение этого периода возникает такое тяжелое осложнение, как переломы костей [5]. Помимо снижения выживаемости развитие метастазов и вызванные ими осложнения (болевой синдром, переломы, компрессия спинного мозга и т.д.) связаны с ростом использования медицинских ресурсов и расходов на госпитализацию и сопутствующую терапию [6].

При внедрении регулярного мониторинга уровня ПСА на фоне проведения АДТ возможно выявление кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) прежде появления радиологических признаков метастазов, т.е. на стадии нмКРРПЖ. С учетом отсутствия эффективных способов терапии нмКРРПЖ до 2018 г. данные о доле пациентов с этим диагнозом среди больных КРРПЖ и РПЖ немногочисленны [7]. В исследовании, проведенном в странах Европы (Германия, Франция, Великобритания, Италия, Испания, Нидерланды, Бельгия, Польша) и Австралии, было показано, что среди выявленных больных РПЖ в течение года число пациентов с КРРПЖ составляет 33 %. У 76 % пациентов с КРРПЖ заболевание диагностируют на этапе развития метастазов (мКРРПЖ),

а у 24 % выявляется нмКРРПЖ. Наиболее высокий процент пациентов с нмКРРПЖ (32 %) отмечался в Германии [8]. На основании модели по оценке 5-летней распространенности РПЖ с использованием данных регистров РПЖ из 28 стран, включая Россию, был рассчитан процент пациентов с нмКРРПЖ в разных странах в зависимости от частоты проведения АДТ. В России нмКРРПЖ представляет относительно небольшую долю от РПЖ — 3 % [9]. Тем не менее при расчете от 238 212 пациентов с РПЖ в 2018 г. число больных нмКРРПЖ достигает 7146 [1, 2, 9]. В связи с внедрением скрининговых методов диагностики и ростом демографических показателей предполагается, что распространенность КРРПЖ, а, следовательно, и нмКРРПЖ будет увеличиваться в течение следующих 15 лет [9].

Естественное течение заболевания у пациентов с нмКРРПЖ было описано с использованием данных, полученных в группе плацебо из исследования золедроновой кислоты. У пациентов с временем удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 мес отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов. В многомерном анализе было показано, что исходный уровень ПСА $\geq 13,1$ нг/мл связан с уменьшением времени до первого костного метастаза и общей выживаемости (ОВ). В недавнем анализе подгрупп исследования деносумаба более короткое ВУПСА было связано с повышенным риском возникновения костных метастазов и смерти: ВУПСА < 8 мес служило предиктором меньшей выживаемости без костных метастазов (22,4 мес для ВУПСА ≤ 10 мес, 18,7 мес для ВУПСА ≤ 6 мес, 18,3 мес для ВУПСА ≤ 4 мес). Таким образом, ВУПСА является ключевым прогностическим фактором риска прогрессирования заболевания и развития метастатического процесса и может быть использовано для определения тактики ведения пациента с нмКРРПЖ. Так, при нмКРРПЖ с ВУПСА < 10 мес требуется внедрение новых лекарственных опций в целях улучшения результатов терапии, таких как ОВ и выживаемость без метастазирования (ВБМ) [7, 9, 10].

До 2018 г. основным подходом к ведению пациентов с нмКРРПЖ было продолжение АДТ до прогрессирования заболевания с развитием метастазов. Несмотря на то что в патогенезе КРРПЖ сохраняется значительная роль андрогенных рецепторов, применение АДТ 2-й линии, включая антиандрогены 1-го поколения, не показало эффективности в клинических исследованиях [7, 11]. При проведении только АДТ у пациентов с нмКРРПЖ в 46 % случаев костные метастазы развиваются в течение 2 лет (медиана 25 мес), а 2-летняя летальность составляет 20 %. Скорость увеличения уровня ПСА связана со снижением ОВ и выживаемости без костных метастазов [11].

Таким образом, поскольку АДТ имеет низкую эффективность у пациентов с нмКРРПЖ, в настоящее время существует большая медицинская потребность

во внедрении новых методов лечения данной категории пациентов с высоким риском развития метастазов с учетом высокого риска прогрессирования заболевания с развитием костных метастазов при ВУПСА < 10 мес, а следовательно, снижения ОВ. К сожалению, растущее бремя нмКРРПЖ для общественного здравоохранения еще не получило объективную количественную оценку, а данные о естественном течении КРРПЖ, особенно нмКРРПЖ, в России отсутствуют.

Цель исследования — изучение клинического и демографического профилей пациентов с нмКРРПЖ, получающих лечение в условиях повседневной медицинской практики, с оценкой времени прогрессирования до стадии M1.

Материалы и методы

Согласно протоколу в исследование в течение года планируется включить 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ, поставленным не более чем за 1 год до включения. К критериям включения также относятся возраст > 18 лет и наличие информированного согласия на участие в исследовании, данного пациентом или его законным представителем.

Исследователям предлагается вносить данные пациентов, в том числе взятые из их историй болезни, в электронные индивидуальные регистрационные карты, которые являются компонентом базы данных, созданной специально для исследования. В рамках исследования проводятся 2 визита через 6 мес.

Предварительные результаты

В промежуточный анализ вошли данные 108 пациентов из 13 центров. Медиана возраста пациентов составила 73 (55–90) года. При оценке опухоли по системе TNM преобладала стадия T3 — в 56 (51,8 %) случаях. Гистологическое исследование и биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза и оценки распространенности первичной опухоли выполняли в 99 % случаев, исследование биомаркеров — в 96 %, магнитно-резонансную томографию (МРТ) — в 53,7 %, компьютерную томографию (КТ) — в 27,7 %, ультразвуковое исследование — в 84,3 %, позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ), — в 1,8 %. Наиболее часто (33,3 %) встречались опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7. Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 определялась у 19 (17,6 %) пациентов. Все мужчины, включенные в промежуточный анализ, имели статус по шкале ECOG от 0 до 2 (табл. 1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия ($n = 60$) и гиперхолестеринемия ($n = 20$). В общей популяции исследуемых мужчин медиана количества сопутствующих заболеваний составила 1 (0–7). РПЖ в семейном анамнезе встречался у 3,7 % пациентов (табл. 2).

Таблица 1. Исходные характеристики больных раком предстательной железы ($n = 108$)

Table 1. Baseline characteristics of prostate cancer patients ($n = 108$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, среднее значение (минимум—максимум); медиана, лет Age, mean (min—max); median, years	73,6 (55–90); 73
Масса тела, среднее значение (минимум—максимум); медиана, кг Body weight, mean (min—max); median, kg	85 (54–137); 83
Рост, среднее значение (минимум—максимум); медиана, см Height, mean (min—max); median, cm	172 (158–190); 172
Статус инвалидности, n (%): Disability status, n (%): да yes нет no	84 (78) 24 (22)
Категория Т, n (%): T stage, n (%): T1 T2 T3 T4	7 (6,5) 39 (36,0) 56 (51,8) 6 (5,6)
Категория N, n (%): N stage, n (%): NX N0 N1	5 (4,6) 93 (86,0) 10 (9,3)
Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), n (%): Tumor differentiation grade (Gleason score), n (%): 1–6 7 8 9–10 неизвестна unknown	33 (30,5) 36 (33,0) 8 (7,4) 11 (10,0) 20 (18,5)
Метод оценки первичной опухоли, n (%): Method used for primary tumor assessment, n (%): компьютерная томография computed tomography биопсия biopsy гистология histology биомаркеры biomarkers магнитно-резонансная томография magnetic resonance imaging ультразвуковое исследование ultrasonography позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography-computed tomography	30 (27,7) 107 (99,0) 107 (99,0) 104 (96,3) 58 (53,7) 91 (84,3) 2 (1,8)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0 1 2	50 (46,3) 53 (49,0) 5 (4,6)

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и семейный анамнез больных раком предстательной железы
Table 2. Comorbidities and family history of patients with prostate cancer

Показатель Characteristic	n (%)
Сопутствующие заболевания (n = 108): Concomitant diseases (n = 108):	
нет no	39 (36)
да (хотя бы одно) yes (at least one)	69 (64)
Сопутствующие заболевания: диагноз по МКБ-10 (n = 69): Concomitant diseases: ICD-10 diagnosis (n = 69):	
гипертензия essential hypertension	60 (87,0)
гиперхолестеринемия hypercholesterolemia	20 (29,0)
камни в почках и мочеточнике kidney and urethral stones	3 (4,3)
кистозная болезнь почек cystic kidney disease	3 (4,3)
острый инфаркт миокарда acute myocardial infarction	6 (8,7)
сахарный диабет diabetes mellitus	8 (11,6)
сердечная недостаточность heart failure	18 (26,0)
хроническая ишемическая болезнь сердца chronic coronary artery disease	14 (20,3)
хроническое обструктивное заболевание легких chronic obstructive pulmonary disease	5 (7,2)
цереброваскулярное нарушение cerebrovascular disorder	5 (7,2)
язва двенадцатиперстной кишки duodenal ulcer	3 (4,3)
Онкологические заболевания в семейном анамнезе: Family history of cancer:	
да yes	13 (12,0)
нет no	59 (54,6)
неизвестно unknown	36 (33,0)
Число родственников с онкологическим диагнозом у каждого из пациентов с онкологическими заболеваниями в семейном анамнезе: Number of relatives with a cancer diagnosis in each of the patients with cancer in a family history:	
1	11 (84,6)
2	1 (7,7)
3	1 (7,7)
Родственники с онкологическими заболеваниями в анамнезе со стороны (n = 16): Relatives with a history of cancer (n = 16):	
матери maternal side	5 (31,25)
отца paternal side	11 (68,75)
Тип рака (n = 16): Cancer type (n = 16):	
базальноклеточный рак basal cell carcinoma	1 (6,2)
лейкоз leukemia	1 (6,2)
рак желудка gastric cancer	2 (12,5)

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Characteristic	n (%)
рак кожи skin cancer	1 (6,2)
рак легких lung cancer	2 (12,5)
рак молочной железы breast cancer	3 (18,7)
рак предстательной железы prostate cancer	4 (25,0)
рак прямой кишки rectal cancer	1 (6,2)
рак толстой кишки colon cancer	1 (6,2)

Примечание. МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра.
Note. ICD-10 — International Classification of Diseases, 10th Revision.

Хирургическое лечение РПЖ проведено у 14,8 % пациентов, причем в 81,8 % случаев выполнялась радикальная простатэктомия (табл. 3). Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до начала хирургического лечения составила 1 (0–136) мес. Другим радикальным методом

лечения РПЖ, который провели в 52,8 % случаев, была лучевая терапия. Чаще всего выполняли дистанционную лучевую терапию (59,6 %), брахитерапию применили у 3 пациентов. Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до начала лучевой терапии составила 7 (0–104) мес.

Таблица 3. Терапия больных раком предстательной железы (n = 108)

Table 3. Therapy of patients with prostate cancer (n = 108)

Показатель Characteristic	n (%)
Хирургическое лечение: Surgery:	16 (14,8)
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	13 (81,2)
другое other	3 (18,8)
Лучевая терапия: Radiotherapy:	57 (52,8)
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	34 (59,7)
неoadъювантная или адъювантная гормональная терапия + лучевая терапия neoadjuvant or adjuvant hormone therapy + radiotherapy	20 (35,0)
брахитерапия brachytherapy	3 (5,3)
Гормональная терапия: Hormone therapy:	
АДТ в режиме монотерапии (агонист ЛГРГ или орхиэктомия, либо агонист ЛГРГ, затем орхиэктомия) ADT as monotherapy (LHRH agonist or orchiectomy, or LHRH agonist followed by orchiectomy)	68 (63,0)
максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (агонист ЛГРГ + антиандроген 1-го поколения или орхиэктомия + антиандроген 1-го поколения) maximum (combined) androgen blockade (LHRH agonist + first-generation antiandrogen or orchiectomy + first-generation antiandrogen)	37 (34,3)
антиандрогенная монотерапия antiandrogen monotherapy	1 (0,9)
прочая гормональная терапия other hormone therapy	2 (1,9)

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Characteristic	n (%)
Пациенты, завершившие гормональную терапию, из них из-за: Patients who discontinued hormone therapy; causes:	31 (28,7)
прогрессирования progressive disease	22 (71,0)
решения пациента patient's decision	2 (6,5)
нет данных no data	2 (6,5)
другое (хирургическая кастрация) other (surgical castration)	5 (16,0)

Примечание. АДТ — андроген-депривационная терапия; ЛГРГ — лютеинизирующий гормон релизинг-гормон.
Note. ADT — androgen-deprivation therapy; LHRH — luteinizing hormone-releasing hormone.

Таблица 4. Лабораторно-инструментальные показатели больных в момент постановки диагноза неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 4. Laboratory and instrumental parameters of patients upon diagnosis of non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Показатель Characteristic	Все пациенты (n = 108) All patients (n = 108)	ВУПСА <10 мес (n = 80) PSADT <10 months (n = 80)	ВУПСА ≥10мес (n = 28) PSADT ≥10 months (n = 28)
Медиана уровня ПСА, нг/мл Median PSA level, ng/mL	8,2	9,8	6,6
Медиана ВУПСА, мес Median PSADT, months	6,0	5,0	13,0
Группа риска EAU по биохимическому рецидиву, n (%): Risk of biochemical recurrence (EAU), n (%):			
низкий риск low risk	8 (7,4)	3 (3,7)	5 (17,8)
средний риск intermediate risk	29 (26,8)	20 (25,0)	9 (32,0)
высокий риск high risk	71 (65,7)	57 (71,2)	14 (50,0)
Метод оценки опухоли, n (%): Method of tumor assessment, n (%):			
компьютерная томография computed tomography	42 (38,9)	40 (50,0)	2 (7,1)
магнитно-резонансная томография magnetic resonance imaging	53 (49,0)	39 (48,7)	14 (50,0)
ультразвуковое исследование ultrasonography	67 (62,0)	54 (67)	13 (46,4)
позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography-computed tomography	8 (7,4)	7 (8,7)	1 (3,6)
сцинтиграфия scintigraphy	87 (80,6)	64 (80,0)	23 (82,0)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: ПСА — простатический специфический антиген; ВУПСА — время удвоения ПСА.
Note. Here and in the tables 5, 6: PSA — prostate specific antigen; PSADT — PSA doubling time.

Гормональную терапию получили все пациенты ($n = 108$). В качестве нее большинство больных (63 %) получили АДТ в монорежиме (агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) либо орхиэктомия, либо агонист ЛГРГ с последующей орхиэктомией), максимальная андрогенная блокада (агонист ЛГРГ + антиандроген 1-го поколения или орхиэктомия + антиандроген 1-го поколения) была назначена 34,3 % пациентов, монотерапия антиандрогеном 1-го поколения — 0,9 %. Орхиэктомия на том или ином этапе лечения выполнена 25 (23,1 %) пациентам. На момент проведения промежуточного анализа 31 (28,7 %) пациент завершил гормональную терапию 1-й линии по различным причинам, 22 пациента из них — из-за прогрессирования основного заболевания. В группе ВУПСА <10 мес основной причиной изменения терапии (73,91 % пациентов) явилось прогрессирование основного заболевания. Медиана длительности гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 52 (5–157) мес.

Данные о времени от постановки диагноза РПЖ до прогрессирования до нмКРРПЖ доступны для 105 пациентов, медиана составила 70 (0–254) мес. На момент

диагностики РПЖ медиана уровня ПСА составила 23 (0–320) нг/мл (среднее значение 35,4 нг/мл), медиана надира ПСА — 0,45 (0–10) нг/мл. При постановке диагноза нмКРРПЖ медиана уровня ПСА составила 8,23 (0,17–116,9) нг/мл, медиана ВУПСА — 6 (1–50) мес. В группе пациентов с ВУПСА <10 мес медиана уровня ПСА была выше по сравнению с таковой в общей группе (9,8 нг/мл против 8,2 нг/мл), что подтверждает более агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз (табл. 4).

Наиболее часто применяемым методом оценки опухоли в момент постановки диагноза нмКРРПЖ была скintiграфия (80,6 %), ультразвуковое исследование выполняли в 62,0 % случаев, МРТ — в 49,0 %, КТ — в 38,9 %, ПЭТ-КТ — в 7,4 % (см. табл. 4).

При диагностировании нмКРРПЖ у 86 (79,6 %) пациентов была проведена смена лечения. При смене терапии наиболее часто применялись нестероидные антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид) — у 41,6 % больных, максимальная андрогенная блокада с включением антиандрогенов 1-го поколения — у 30,3 %, абиратерон — у 15,7 %, антиандрогенная монотерапия — у 2,2 %, доцетаксел — у 4,5 % (табл. 5, 6).

Таблица 5. Проведенная смена терапии у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, n (%)

Table 5. Change of therapy in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, n (%)

Терапия Therapy	Все пациенты ($n = 108$) All patients ($n = 108$)	ВУПСА <10 мес ($n = 80$) PSADT <10 months ($n = 80$)	ВУПСА ≥10мес ($n = 28$) PSADT ≥10 months ($n = 28$)
Проведенная смена терапии Change of therapy	86/108 (79,6)	63/80 (78,7)	23/28 (82,1)
Терапия агонистом ЛГРГ Therapy with a LHRH agonist	1/86 (1,2)	1/63 (1,6)	0/23
Антагонисты ЛГРГ LHRH agonists	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23
Максимальная (комбинированная) андрогенная блокада Maximum (combined) androgen blockade	27/86 (31,4)	22/63 (34,9)	5/23 (21,7)
Антиандрогенная монотерапия Antiandrogen monotherapy	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23
Нестероидные антиандрогены 2-го поколения Second-generation non-steroidal antiandrogens	37/86 (43,0)	26/63 (41,3)	11/23 (47,8)
Абиратерон Abiraterone	14/86 (16,3)	7/63 (11,1)	7/23 (30,4)
Доцетаксел Docetaxel	4/86 (4,7)	4/63 (6,3)	0/23
Другое Other	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23

Примечание. ЛГРГ — лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон.

Note. LHRH — luteinizing hormone-releasing hormone.

Таблица 6. Причина завершения терапии у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, n (%)
Table 6. Causes of therapy discontinuation in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, n (%)

Причина завершения терапии Causes of therapy discontinuation	Все пациенты (n = 3) All patients (n = 3)	ВУПСА <10 мес (n = 3) PSADT <10 months (n = 3)	ВУПСА ≥10мес (n = 0) PSADT ≥10 months (n = 0)
Решение пациента Patient's decision	1 (33,3)	1 (33,3)	0
Другая (конформная дистанционная лучевая терапия) Other (conformal external beam radiotherapy)	2 (66,7)	2 (66,7)	0

Обсуждение

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению кастрационной резистентности в период до развития метастазов. Приблизительно у трети этих пациентов в течение 2 лет возникают костные метастазы, диагностируемые при скintiграфии костей [12]. У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием скintiграфии костей и КТ отдаленными метастазами исходный уровень ПСА, скорость увеличения ПСА и ВУПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ [11, 12]. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для увеличения ВБМ.

Диагноз нмКРРПЖ устанавливают на основании отсутствия метастазов при использовании стандартного рентгенологического исследования, остеоскintiграфии или КТ/МРТ при быстро растущем уровне ПСА на фоне АДТ с концентрацией тестостерона в плазме ниже 50 нг/дл [13, 14]. Позитронно-эмиссионная томография с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА-ПЭТ) является новым методом визуализации, который прицельно выявляет ПСМА, экспрессируемый на клетках РПЖ, с помощью ^{68}Ga - и ^{18}F -меченных препаратов. W.P. Fendler и соавт. провели исследование, в котором изучалась распространенность заболевания при оценке с помощью ПСМА-ПЭТ в популяции пациентов, сходной с таковой в исследовании SPARTAN (КРРПЖ при отсутствии метастазов, которые выявляются при использовании стандартных методов визуализации (нмКРРПЖ)) [15]. Положительные результаты по данным ПСМА-ПЭТ были получены у 196 (98 %) из 200 пациентов в целом, у 111 (97 %) из 115 пациентов с ВУПСА <10 мес, у 85 (100 %) из 85 пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 . В целом у 55 % пациентов наблюдался локальный рецидив, у 54 % — поражение тазовых лимфатических узлов (N1). У 55 % пациентов были выявлены отдаленные метастазы, несмотря на отрицательные результаты традиционных

методов визуализации. Таким образом, ПСМА-ПЭТ продемонстрировала более высокие чувствительность и специфичность при РПЖ по сравнению со стандартной визуализацией. По данным промежуточного анализа результатов настоящего исследования, частота применения ПЭТ-КТ для оценки опухоли в момент постановки диагноза нмКРРПЖ составила 7,4 %.

Наличие схожих исходных характеристик у пациентов с положительным результатом по данным ПСМА-ПЭТ и популяции исследования SPARTAN позволяет предположить, что эти пациенты могут находиться на одном и том же этапе естественного развития заболевания, который может быть изменен с помощью антиандрогенов нового поколения [15].

У 90 % пациентов с нмКРРПЖ со временем развиваются метастазы, приводящие к боли, переломам и другим симптомам [16]. Относительная 5-летняя выживаемость с распространенным РПЖ составляет 31 % [17]. Таким образом, крайне важно своевременно диагностировать нмКРРПЖ, проводя мониторинг уровня ПСА на фоне АДТ с выполнением КТ/МРТ и скintiграфии при его повышении.

В 2 крупных рандомизированных исследованиях III фазы SPARTAN [18] и PROSPER [19] оценивали ВБМ в качестве первичной конечной точки у пациентов с нмКРРПЖ, которые получали лечение апалутамидом + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (SPARTAN) или энзалутамидом + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (PROSPER). Отсутствие метастазов устанавливали с помощью КТ и скintiграфии костей. В исследованиях были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов с непродолжительным ВУПСА (<10 мес). В обоих исследованиях продемонстрировано значимое увеличение показателей ВБМ. В исследовании SPARTAN медиана ВБМ у пациентов группы апалутамида составила 40,5 мес по сравнению с 16,2 мес в группе плацебо. Снижение риска развития отдаленных метастазов или смерти составило 72 % (отношение рисков (OR) 0,28; $p < 0,001$) [18]. В исследовании PROSPER медиана ВБМ у пациентов группы энзалутамида составила 36,6 мес по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (OR 0,29; $p < 0,001$) [19].

Окончательный анализ результатов исследования SPARTAN показал, что применение апалутамида позволяет увеличить медиану ОВ на 14 мес и снизить риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо. Медиана ОВ оказалась значительно выше и достигла 73,9 мес у пациентов, принимавших апалутамид в комбинации с АДТ, по сравнению с 59,9 мес у пациентов, получавших плацебо в комбинации с АДТ (ОР 0,78; $p = 0,0161$ (для достижения статистической значимости значение p должно находиться в пределах $<0,046$)) [20]. Уникальной поисковой конечной точкой было время до повторного прогрессирования. Так, у пациентов в группе апалутамида наблюдалось снижение риска повторного прогрессирования на 45 % (ОР 0,55; $p < 0,0001$) [20]. Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной. В исследовании SPARTAN частота серьезных побочных эффектов была одинаковой в группах апалутамида и плацебо (24,8 и 23,1 % соответственно). Наиболее часто в группе апалутамида, по сравнению с группой плацебо, регистрировали следующие нежелательные явления: усталость (30,4 % против 21,1 %), гипертензия (24,8 % против 19,8 %), сыпь (23,8 % против 5,5 %) [18]. В исследовании PROSPER серьезные нежелательные явления наблюдали в 24 % случаев в группе энзалутамида и в 18 % в группе плацебо. Чаще всего в группе энзалутамида, по сравнению с группой плацебо, отмечали усталость (33 % против 14 %), гипертензию (12 % против 5 %) [19].

По результатам приведенных выше исследований в клинических рекомендациях по лечению нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов терапией выбора является назначение ингибиторов андрогеновых рецепторов (апалутамид, энзалутамид) на фоне продолжающейся АДТ [21]. По данным нашего исследования, мы видим, что в реальной клинической практике более 80 % пациентов при постановке диагноза нмКРРПЖ проведена смена терапии и около 20 % больных продолжили получать предшествующее лечение, на фоне которого произошло прогрессирование. У 30,3 % пациентов с нмКРРПЖ лечение состояло в максимальной андрогенной блокаде с использованием антиандрогенов 1-го поколения, что является устаревшим подходом, который прямо противоречит современным клиническим рекомендациям, в том числе российским [3]. Необходимо отметить, что антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид) были назначены 41,6 % пациентов, что нельзя назвать достаточным. Возможно, это обусловлено малым временем, прошедшим после регистрации этих препаратов в России, и ситуация в дальнейшем будет улучшаться.

Заключение

При лечении больных нмКРРПЖ врачам необходимо помнить о неоднородности этой популяции пациентов и назначать современную терапию нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид) больным с периодом удвоения ПСА менее 10 мес в целях увеличения времени до метастазирования и выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 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, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак предстательной железы. 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-kr> (дата обращения 13.12.2019). [Clinical guideline by the Russian Association of Oncologists. Prostate cancer. 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-kr> (accessed: 13.12.2019). (In Russ.)].
4. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
5. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
6. Li T.T., Shore N.D., Mehra M. et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. Cancer 2017;123(18):3591–601. DOI: 10.1002/cncr.30784.
7. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Ann Oncol 2012;23 Suppl 10:x251–8. DOI: 10.1093/annonc/mds325.
8. Marteau F., Gimonet G., Gabriel S. et al. Epidemiology of patients with metastatic castrate resistant prostate cancer in Europe and Australia. Value Health 2014;17(7):A619. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2188.
9. Liede A. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant

- prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol 2017;31(15_suppl).
10. Howard L.E., Moreira D.M., De Hoedt A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2017;120(5B): E80–6. DOI: 10.1111/bju.13856.
 11. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/cncr.25762.
 12. Smith M.R., Kabbavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(13):2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529.
 13. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. J Clin Oncol 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
 14. Virgo K., Basch E., Loblaw D.A. et al. Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naïve, castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol 2017;35(17):1952–64. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8030.
 15. Fendler W.P. Стендовый доклад представлен на SUO 2018. Аннотация № 202. [Fendler W.P. Poster presentation at SUO 2018. Annotation No. 202. (In Russ.)].
 16. Saad F., Chi K.N., Finelli A. et al. The 2015 CUA0CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J 2015;9(3–4):90–6. DOI: 10.5489/cuaj.2526.
 17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed May 2020.
 18. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
 19. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
 20. Small E., Saad F., Chowdhury S. et al. Final survival results from SPARTAN, a phase 3 study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ASCO 2020. Poster presentation (Abstract #5516).
 21. Рекомендации по лечению РПЖ 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. [Recommendations on the treatment of prostate cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность пациентам, согласившимся участвовать в исследовании, их опекунам и семьям, врачам и персоналу, которые заботились о них, научным руководителям проекта профессору Борису Яковлевичу Алексею, профессору Всеволоду Борисовичу Матвееву и исследователям Кириллу Михайловичу Ньюшко, Рустему Айратовичу Гафанову, Андрею Андреевичу Киричку, Павлу Сергеевичу Борисову, Александру Константиновичу Носову, Юлии Владимировне Анжигановой, Дмитрию Викторовичу Тевсу, Александру Владимировичу Зырянову, Вагифу Ахмедовичу Атдуеву, Андрею Львовичу Горбачеву, Петру Алексеевичу Карнауху, Евгению Ивановичу Копыльцову, Марату Фаязовичу Урманцеву, Сергею Николаевичу Димитриади, Юлиане Юрьевне Сундуй, Сергею Анатольевичу Калинин.

Acknowledgment. Authors express thanks to all patients who agreed to participate in this study, their families, as well as doctors and other medical staff who took care of them, research supervisors, including Prof. B.Ya., Alekseev, Prof. V.B. Matveev, research fellows, including K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek, P.S. Borisov, A.K. Nosov, Yu.V. Anzhiganova, D.V. Tevs, A.V. Zyryanov, V.A. Atduev, A.L. Gorbachev, P.A. Karnaukh, E.I. Kopyltsov, M.F. Urmantsev, S.N. Dimitriadi, Yu.Yu. Sundui, S.A. Kalinin.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
 К.М. Ньюшко, Р.А. Гафанов, А.А. Киричек: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Ю.В. Анжиганова, Е.И. Копыльцов, Ю.Ю. Сундуй: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;
 K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 Yu.V. Anzhiganova, E.I. Kopyltsov, Yu.Yu. Sundui: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 V.B. Matveev: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
 А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
 Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
 Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
 Ю.Ю. Сундуй / Yu.Yu. Sundui: <https://orcid.org/0000-0003-1217-1491>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании ООО «Джонсон & Джонсон».

Financing. The study was performed with the support of Johnson & Johnson.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Протокол № 15 от 04.10.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by Independent Interdisciplinary Committee on the Ethical Review of Clinical Trials. Protocol No. 15 dated 04.10.2019.

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

Лучевая терапия больных с локорегионарными и олигометастатическими рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Климов, Ф.А. Коссов

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

Контакты: Петр Владиславович Булычкин pert_mma@mail.ru

Материалы и методы. В представленном исследовании 21 больному с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии и единичными (1–5) отдаленными метастазами в кости была проведена спасительная лучевая терапия, включавшая радиотерапевтическое лечение рецидивной опухоли, регионарных лимфатических узлов таза, ложа удаленной предстательной железы и дополнительное стереотаксическое лучевое воздействие на выявленные солитарные метастазы в радикальной дозе.

Результаты. Средний период наблюдения за больными составил $19 \pm 3,5$ мес. При этом 12 (57 %) из 21 больных в настоящее время находятся под наблюдением более 1 года, а 1 пациент более 5 лет без признаков маркерного рецидива. Показатель биохимического контроля над заболеванием составил 86 % (18/21 больных) при среднем периоде наблюдения 19 мес.

Заключение. Нам представляется, что дальнейшее изучение данной проблемы может заменить сегодняшний паллиативный стандарт терапии этой категории больных — гормональное и химиотерапевтическое лечение, обладающее относительно низкой эффективностью при достаточно высокой частоте развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, радикальная простатэктомия, спасительная лучевая терапия, олигометастаз, стереотаксическая лучевая терапия

Для цитирования: Булычкин П.В., Ткачев С.И., Матвеев В.Б. и др. Лучевая терапия больных с локорегионарными и олигометастатическими рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2020;16(3):102–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-102-108



Radiotherapy for patients with locoregional and oligometastatic relapses of prostate cancer after radical prostatectomy

P. V. Bulychkin, S. I. Tkachev, V. B. Matveev, A. V. Klimov, F. A. Kossov

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

Materials and methods. In our study, 21 patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and oligometastases were treated by salvage radiation therapy, which included radiotherapy treatment of recurrent tumors, regional pelvic lymph nodes, the prostate bed and stereotactic body radiation therapy to detected solitary metastases.

Results. The average follow-up period was 19 ± 3.5 months. At the same time, 12 (57 %) of 21 patients are currently under observation for more than 1 year, and 1 patient for more than 5 years without signs of a biochemical recurrence. The indicator of biochemical control of the disease was 86 % (18/21 patients) with an average follow-up period of 19 months.

Conclusion. It seems to us that further study of this problem can replace today's palliative standard of treatment for this special category of patients — hormonal and chemotherapy treatment, which has low effectiveness at a high incidence of toxicity.

Key words: prostate cancer, recurrence of prostate cancer, radical prostatectomy, salvage radiotherapy, oligometastase, stereotactic radiation therapy

For citation: Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Matveev V.B. et al. Radiotherapy for patients with locoregional and oligometastatic relapses of prostate cancer after radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):102–8. (In Russ.).

Введение

Диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) являются не только одной из ведущих онкоурологических проблем, но и одной из главных онкологических проблем в России, а число впервые выявленных пациентов с этой патологией с высокой скоростью увеличивается с каждым годом. Так, в 2012 г. популяция больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы в России составляла 93,6 на 100 тыс. населения, а к 2017 г. увеличилась более чем на половину — 150,2 на 100 тыс. населения [1].

Основными методами радикального лечения больных РПЖ высокого и низкого риска (при отсутствии подозрений на наличие отдаленных метастазов) на протяжении уже нескольких десятилетий считаются лучевая терапия (ЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ). К сожалению, после хирургического лечения достаточно часто у пациентов как с локализованными, так и с местно-распространенными формами РПЖ возникают локорегионарные рецидивы и/или отдаленные метастазы. По данным литературы, выявление после оперативного лечения неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания, таких как положительный край резекции (R1), высокий уровень опухолевого маркера (простатического специфического антигена (ПСА)), распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы с вовлечением в опухолевый процесс семенных пузырьков или без него (Т3а–Т3б), наличие регионарных лимфогенных метастазов (pN1), низкая степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8), увеличивает риск развития биохимического (маркерного) рецидива в течение 10 лет до 75 % [2]. Даже при локализованной форме заболевания, при которой опухоль ограничена пределами капсулы предстательной железы (Т2), частота выявления биохимического (маркерного) рецидива достигает 25–35 % случаев [3, 4].

Материалы и методы

В исследование были включены больные с установленным маркерным рецидивом (прогрессивное увеличение уровня ПСА в 3 последовательных измерениях) РПЖ после РПЭ и выявленными единичными (≤ 5) отдаленными метастазами в кости.

Больным выполняли комплексное обследование для установления степени локорегионарного и системного распространения опухолевого процесса, включавшее мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением (КУ) органов малого таза, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с использованием простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), а при невозможности проведения гибридной

методики диагностики — мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, грудной клетки, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, надключичных и подключичных областей, радиоизотопное исследование костей.

С начала 2017 г. под наблюдением в отделении радиотерапии и онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина находится 21 больной с рецидивами РПЖ после РПЭ и единичными отдаленными метастазами в кости. Пациентам проведена спасительная ЛТ (СЛТ), включавшая радиотерапевтическое лечение рецидивной опухоли, регионарных лимфатических узлов таза, ложа удаленной предстательной железы, и дополнительно стереотаксическому лучевому воздействию подвергались выявленные солитарные метастазы по радикальной программе.

Лучевую терапию у этой категории больных начинали с использования режима гипофракционирования — технологии ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками по принципу симультантного интегрированного «буста». Объем лучевого воздействия включал общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные регионарные лимфатические узлы (разовая очаговая доза (РОД) 1,8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю, 26 фракций, суммарная очаговая доза (СОД) 46,8 Гр), ложе удаленной предстательной железы и выявленные лимфогенные рецидивы (РОД 2,35 Гр ежедневно, 5 раз в неделю, 26 фракций, СОД 61,1 Гр), зону местного и при доступном топографическом расположении часть лимфогенных рецидивов (РОД 2,5 Гр ежедневно, 5 раз в неделю, 26 фракций, СОД 65 Гр) и одновременно гипофракционное стереотаксическое лучевое воздействие на единичные (1–5) отдаленные метастазы (РОД 6–9 Гр, 3–6 фракций, СОД 27–36 Гр). Выбор величины РОД и СОД на область отдаленного метастаза и локорегионарного рецидива определяется размерами, топографической локализацией и критериями толерантности критических структур: толстая и тонкая кишка, поджелудочная железа, почки, спинной мозг, легкие, сердце, трахеи, бронхи, пищевод.

Средний период наблюдения за больными составил $19 \pm 3,5$ мес. При этом 12 (57 %) из 21 больного в настоящее время находятся под наблюдением более 1 года, а 1 пациент более 5 лет без признаков маркерного рецидива. Комбинированное гормонотерапевтическое лечение проводили 17 (81 %) больным. Из них 6 (35 %) пациентов получали максимальную андрогенную блокаду во время курса ЛТ с последующим переходом на аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) в течение 6 мес после окончания ЛТ, 11 (65 %) — аналоги ЛГРГ. У 12 (57 %) больных с маркерным рецидивом наличие отдаленных олигометастазов сочеталось с наличием рецидивной опухоли в ложе удаленной предстательной железы. После окончания

СЛТ пациенты продолжали принимать гормональное лечение в течение 6 мес.

Всем пациентам был проведен курс ЛТ или гормонотерапии без перерыва. Однако по окончании курса ЛТ у всех пациентов отмечалось наличие острых лучевых повреждений, которые были невыраженными и проявлялись в виде лучевого проктита и цистита I–II степеней по шкале RTOG/EORTC. Через 3 мес при контрольном осмотре радиотерапевтом вышеуказанные жалобы у 12 (57 %) больных полностью купировались, у остальных 9 (43 %) пациентов интенсивность жалоб уменьшилась вдвое и повреждения полностью купировались к сроку 6 мес после окончания лечения.

Показатель биохимического контроля заболевания составил 86 % (18 из 21 больного) при среднем сроке наблюдения 19 мес. У 1 (5 %) больного зафиксировано дальнейшее прогрессирование в виде множественного метастатического поражения костей, у 2 (10 %) пациентов отмечен дальнейший рост уровня ПСА, по поводу чего по месту жительства был начат прием аналогов ЛГРГ. У 1 (5 %) больного через 12 мес после окончания СЛТ выявлена вторая злокачественная опухоль — немелкоклеточный рак легкого, пациент находится на этапе обследования.

Клинический случай

Пациент Ф., считает себя больным с 2015 г., когда морфологически был верифицирован РПЖ. Пациенту 15.10.2015 выполнена робот-ассистированная РПЭ. Гистологическое заключение: аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), pT3a, pN0, R1. К январю 2017 г. зафиксирован рост уровня ПСА до 1,7 нг/мл. Результат МРТ с КУ (28.02.2017): в ложе удаленной предстательной железы слева от уретры (на уровне 4 часов условного циферблата в аксиальной проекции) на фоне фиброзно-рубцовых изменений выявлено дополнительное объемное образование с неровным контуром, солидной структуры, размером 5 × 4 мм, с признаками активного ангиогенеза. Данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторхолином (25.01.2017): определяются очаги патологического накопления радиофармацевтического препарата в шейке I ребра справа с максимальным стандартизированным уровнем накопления 2,38 и в боковой отрезке IV ребра справа с максимальным стандартизированным уровнем накопления радиофармацевтического препарата 3,39. Таким образом, по данным обследования у пациента зафиксировано прогрессирование заболевания в виде рецидива РПЖ в зоне ложа удаленной предстательной железы и 2 костных метастазов в I и IV ребра справа.

С января 2017 г. больной получал в неоадьювантном режиме в течение 2 мес аналоги ЛГРГ. С 15.03.2017 по 19.04.2017 проведен курс СЛТ с одновременным приемом аналогов ЛГРГ. Объем, подвергнутый радиотерапии, включал зоны регионарного метастазирования

в РОД 1,8 Гр до СОД 46,8 Гр, область ложа удаленной предстательной железы и семенных пузырьков в РОД 2,35 Гр до СОД 61,1 Гр, область локального рецидива в РОД 2,5 Гр до СОД 65 Гр. Одновременно с этим проведен курс стереотаксической ЛТ на 2 выявленных ПЭТ-положительных рецидивных очага в I и IV ребрах справа в РОД 9 Гр до СОД 27 Гр за 3 ежедневные фракции. После окончания СЛТ пациент продолжал принимать гормональное лечение в течение 6 мес. Острые лучевые повреждения были невыраженными и проявлялись в виде лучевого проктита I степени по шкале RTOG/EORTC (неоформленный кашицеобразный стул до 2 раз в день).

При контрольном обследовании через 1 мес после окончания СЛТ пациент жалоб не предъявлял, диареи и дизурии не отмечал. Лучевые повреждения критических органов (кожи, кишечника, мочевого пузыря, прямой кишки) не выявлены. Через 6 мес уровень ПСА достиг минимального значения 0,008 нг/мл и сохраняется после отмены аналогов ЛГРГ по настоящее время (период наблюдения 24 мес). В настоящий момент пациент в удовлетворительном состоянии находится под динамическим контролем без признаков заболевания в течение 2 лет.

Обсуждение

Американская ассоциация урологов определяет биохимический (маркерный) рецидив после РПЭ как увеличение уровня ПСА в сыворотке крови >0,2 нг/мл, зафиксированное в 2 последовательных измерениях [5, 6]. Рецидивы РПЖ после хирургического лечения классифицируются как маркерные (биохимические) и клинические (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы, регионарных лимфатических узлах и отдаленных лимфатических узлах, других органах и тканях).

В настоящее время лучшим методом выявления локальных рецидивов в ложе удаленной предстательной железы и семенных пузырьков у больных РПЖ после РПЭ является мультипараметрическая МРТ с КУ (рис. 1). По данным большого количества исследований эта модальность диагностического поиска хорошо себя зарекомендовала в обнаружении локальных рецидивов при уровне ПСА 0,8–1,9 нг/мл с чувствительностью 84–88 % и специфичностью 89–100 % [7–12].

Другой метод визуализации локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов РПЖ после хирургического лечения — ПЭТ/КТ с использованием ПСМА (рис. 2), который в основном экспрессируется клетками РПЖ и коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. В настоящее время наиболее широкое применение имеет ПСМА с изотопами ⁶⁸Ga и ¹⁸F. В исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с уровнями ПСА ≤1, 1–2 и ≥2 нг/мл ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА была информативна в 44, 79 и 90 % случаев, с ¹⁸F-фторметилхолином — в 31, 43 и 81 % соответственно [13–15].

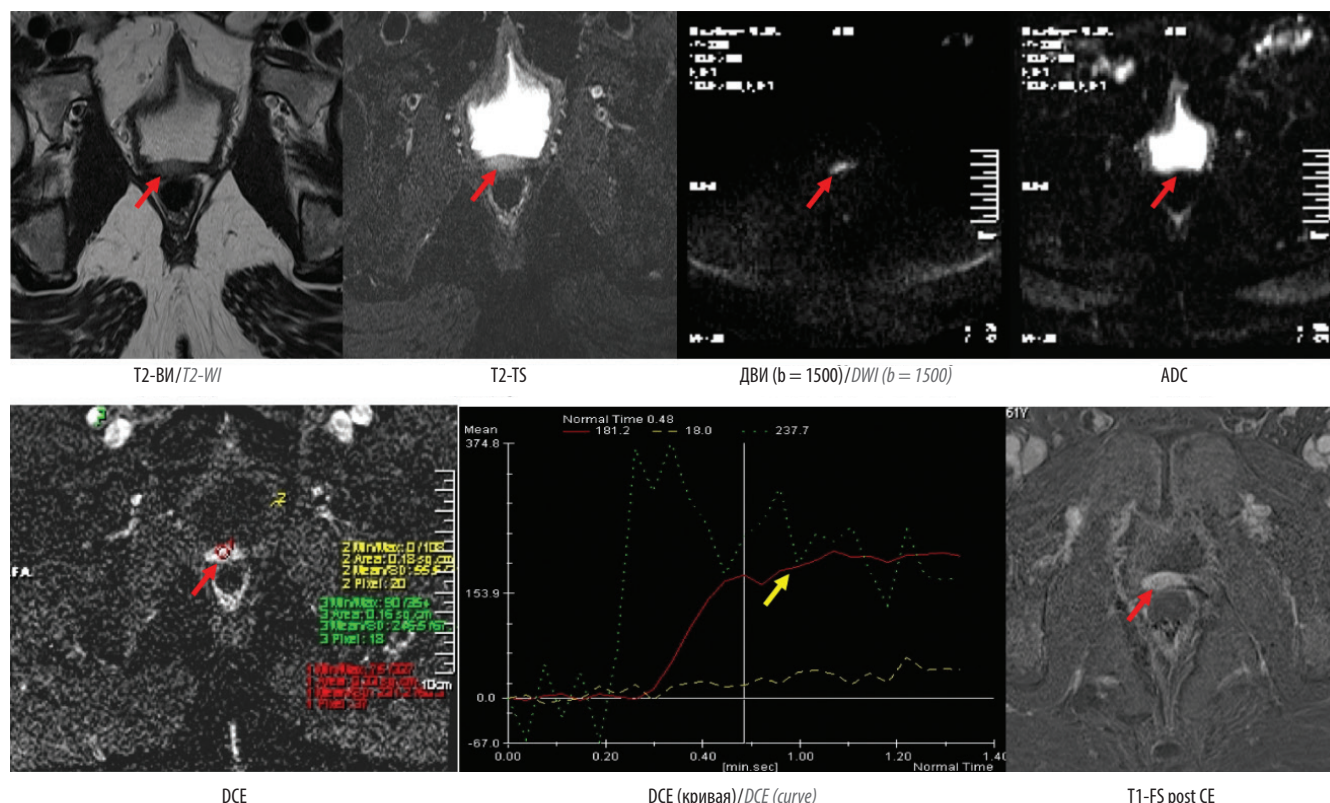


Рис. 1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением. В ложе удаленной предстательной железы (область задней стенки мочевого пузыря) определяется солидное образование (красная стрелка) с быстрым и активным накоплением магнитно-резонансного контрастного препарата (желтая стрелка). Совокупные релаксационные характеристики соответствуют местному рецидиву рака предстательной железы. Здесь и на рис. 2: T2-ВИ — T2-взвешенное изображение; T2-FS — T2-взвешенное изображение с селективным подавлением сигнала от жировой ткани; ДВИ — диффузионно-взвешенное изображение; ADC — карта измеряемого коэффициента диффузии; DCE — динамическое контрастное усиление; T1-FS post CE — постконтрастное T1-взвешенное изображение с селективным подавлением сигнала от жировой ткани

Fig. 1. Contrast-enhanced multiparametric magnetic resonance images of the pelvis. A solid formation (red arrow) rapidly and actively accumulating contrast agent (yellow arrow) is visualized in the bed of the removed prostate (area of the posterior wall of the bladder). Combined relaxation characteristics indicate local recurrence of prostate cancer. Here and in fig. 2: T2-WI — T2-weighted image; T2-FS — T2-weighted image with selective suppression of the signal from adipose tissue; DWI — diffusion-weighted image; ADC — apparent diffusion coefficient; DCE — dynamic contrast-enhanced; T1-FS post CE — post-contrast T1-weighted image with selective suppression of signal from adipose tissue

Таким образом, МРТ с КУ органов малого таза и ПЭТ/КТ с ПСМА являются бесспорными стандартами определения степени локального, регионарного и отдаленного рецидивирования у пациентов с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ.

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с марта 2009 г. по декабрь 2018 г. 411 больным с маркерными (биохимическими) и клиническими рецидивами РПЖ после РПЭ выполняли СЛТ и гормонотерапию. Медиана наблюдения 43 мес. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без признаков маркерного рецидива в проведенном нами проспективном исследовании составили 81,3 и 77,6 % соответственно, что на 10–15 % выше таковых в известных нам опубликованных источниках литературы [16–19].

Изучая подходы к эффективному лечению больных с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ, мы хотели бы выделить особую категорию пациентов, имеющих олигометастазы — единичные отдаленные рецидивы, которые укладываются в концепцию олигометастатической

болезни. Данная теория впервые была предложена еще в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum, она подразумевает промежуточную клиническую ситуацию между локализованным опухолевым процессом и метастатической болезнью [20]. В настоящее время наличие даже единичных метастазов у пациентов с первичным и рецидивным РПЖ расценивается как диссеминация опухолевого процесса, и больным, как правило, назначается системная терапия (гормональная терапия, химиотерапия), которая обладает высоким риском развития нежелательных явлений III–IV степеней тяжести и ограниченным периодом противоопухолевой активности. Концепция же противоопухолевого лечения олигометастатической болезни включает локальное (хирургическое, лучевое) лечение не только первичной опухоли с соблюдением всех онкологических принципов, но и радикальное воздействие на выявленные единичные метастазы. Это обуславливает уменьшение или полную регрессию опухолевой массы, что инициирует определенные

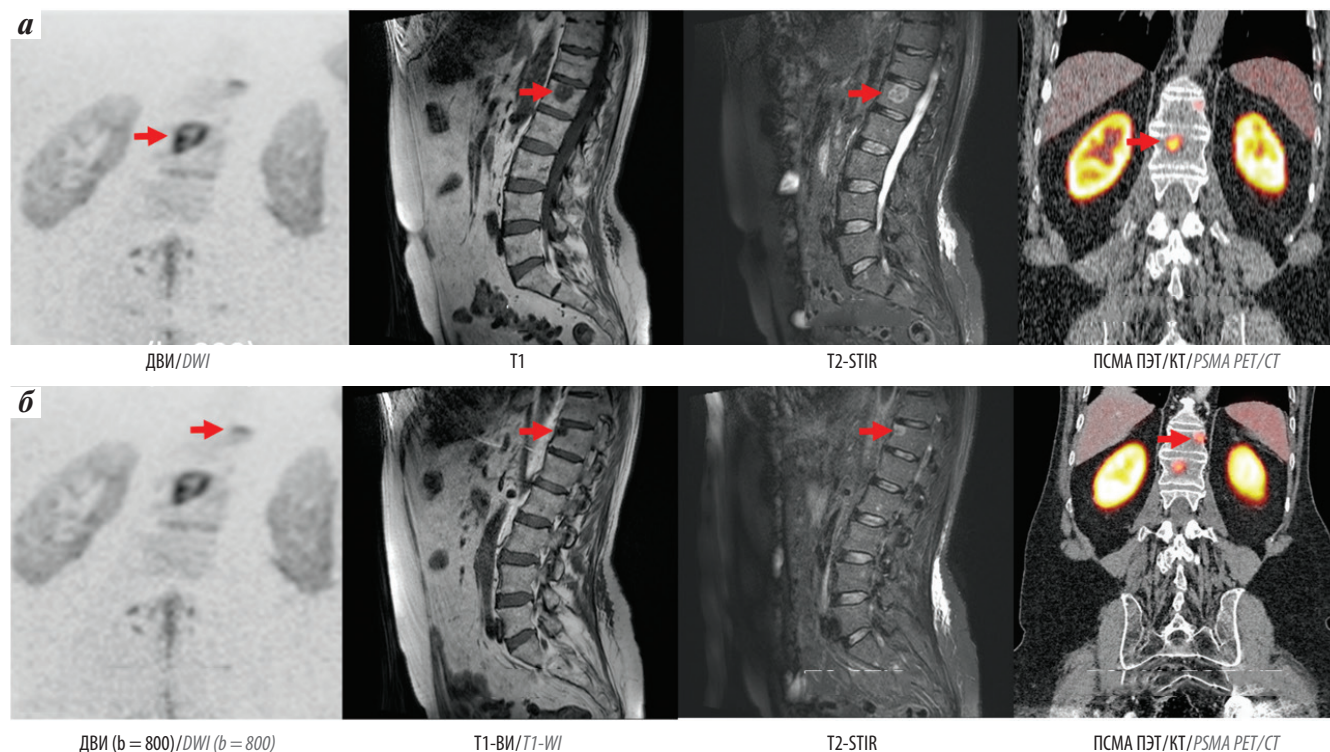


Рис. 2. Олигометастазы рака предстательной железы в теле L1 (а) и теле Th12 (б) позвонка. По данным магнитно-резонансных изображений в телах Th12 и L1 позвонков определяются очаговые образования (красная стрелка) с признаками изменений литического характера. В ходе проведения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) в вышеописанных очагах отмечаются признаки гиперфиксации радиофармацевтического препарата

Fig. 2. Oligometastases of prostate cancer to the L1 vertebral body (a) and Th12 vertebral body (b). Magnetic resonance images show focal formations (red arrow) with signs of lytic changes in the Th12 and L1 vertebral bodies. Gallium-68-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) scans demonstrate signs of radiocontrast agent hyperfixation in the foci described above

изменения в иммунной системе и может привести к более высокой противоопухолевой эффективности лечения. Результаты первых исследований показали, что значительная часть этих больных находится в ремиссии без признаков заболевания в течение многих лет.

В последние годы появился ряд публикаций, посвященных данной проблеме. Так, Н.Н. Yao и соавт. в 2014 г. проанализировали результаты исследований, проведенных с 2003 по 2013 г., и представили данные 13 больных с висцеральными олигометастазами после РПЭ [21]. Основной локализацией метастазов явились яички (5 метастазов) и легкие (4 метастаза). Остальные метастазы были выявлены в печени, головном мозге, селезенке и мягких тканях таза. Больным выполнялось хирургическое удаление образований в объеме орхэктомии, открытой резекции печени, торакоскопической и открытой резекции легкого, лапароскопической спленэктомии, краниотомии с резекцией и брахитерапией. Период наблюдения за пациентами варьировал от 2 нед до 12 лет. Авторы сделали вывод о том, что удаление висцеральных олигометастазов при РПЖ

демонстрирует длительные сроки ремиссии без признаков заболевания, что свидетельствует об особенностях биологического его течения у конкретного больного.

Заключение

Представленные в нашем исследовании онкологические результаты радиотерапии больных с олигометастатическими рецидивами РПЖ после проведенной ранее РПЭ нашли отображение в создании авторской методики ЛТ (патент № 2712009 «Способ лучевой терапии больных с локорегионарными рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии и наличием единичных отдаленных метастазов», авторы П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, В.Б. Матвеев).

Нам представляется, что дальнейшее изучение данной проблемы может заменить сегодняшний паллиативный стандарт терапии этой особой категории больных — гормональное и химиотерапевтическое лечение, обладающее относительно низкой эффективностью при достаточно высокой частоте развития нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7.
3. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate — specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095–101. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.08.010.
4. Joniau S., Hsu C.Y., Lerut E. et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(2):388–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.051.
5. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer. The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer. Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. *J Urol* 2007;177:540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097.
6. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):382–90. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00184.x.
7. Sciarra A., Panebianco V., Calciccia S. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MRI) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54:589–600. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.034.
8. Cirillo S., Petracchini M., Scotti L. et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19(3):761–9. DOI: 10.1007/s00330-008-1174-8.
9. Ахвердиева Г.И. Топическая МРТ-диагностика локализованного рака предстательной железы и его рецидива после радикальной простатэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13. М., 2014. 126 с. [Akhverdieva G.I. Topical MRI diagnostics of localized prostate cancer and its recurrence after radical prostatectomy. Author's abstract. ... candidate of medical sciences: 14.01.13. Moscow, 2014. 126 p. (In Russ.)].
10. Liauw S.L., Pitroda S.P., Eggeger S.E. et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):378–84. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.015.
11. Linder B.J., Kawashima A., Woodrum D.A. et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014;21(3):7283–9.
12. Коссов Ф.А., Булычкин П.В., Олимов Б.П. и др. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у больных с рецидивом рака предстательной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2018;99(2):91.
13. Perner J., Hofer M.D., Kim R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696–701. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.012.
14. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M. et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668–74. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.
15. Morigi J.J., Stricker P.D., Van Leeuwen P.J. et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-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;56:1185–90. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
16. Ткачев С.И., Булычкин П.В., Бердник А.В. и др. Гипофракционированная «спасительная» лучевая терапия больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014;(6):43–8. [Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Berdnik A.V. et al. Hypofractionated salvage radiation therapy for patients with recurrence prostate cancer after radical prostatectomy. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety 2014;(6):43–8. (In Russ.)].
17. Ткачев С.И., Булычкин П.В., Михайлова А.В. и др. «Спасительная» лучевая терапия после радикальной простатэктомии в режиме гипофракционирования. *Вопросы онкологии* 2015;(5):782–4. [Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Mikhailova A.V. et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy in mode of hypofractionation. *Voprosy onkologii* = Oncology Issues 2015;(5):782–4. (In Russ.)].
18. Ткачев С.И., Булычкин П.В., Матвеев В.Б. и др. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2018;14(1):100–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-100-106. [Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Matveev V.B. et al. Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2018;14(1):100–6. (In Russ.)].
19. Булычкин П.В., Ткачев С.И., Матвеев В.Б. и др. Простатспецифический антиген — предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2019;15(2):66–72. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-66-72. [Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Matveev V.B., Nazarenko A.V. Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2019;15(2):66–72. (In Russ.)].
20. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
21. Yao H.H., Hong M.Kh., Corcoran N.M. et al. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10(4):308–21. DOI: 10.1111/ajco.12256.

Вклад авторов

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

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

В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание и оформление рукописи;

А.В. Климов, Ф.А. Коссов: получение данных для анализа, написание и оформление рукописи.

Authors' contributions

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

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

V.B. Matveev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing and design;

A.V. Klimov, F.A. Kossov: obtaining data for analysis, article writing and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

Ф.А. Коссов / F.A. Kossov: <https://orcid.org/0000-0003-3459-8832>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 07.05.2020. Принята к публикации: 31.08.2020.

Article submitted: 07.05.2020. Accepted for publication: 31.08.2020.

Неинтервенционное исследование подходов к лечению пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, перенесших простатэктомию или лучевую терапию (PREVENT)

В.Б. Матвеев¹, Е.И. Копыльцов², П.С. Борисов³

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

²ЗАО «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед»; Россия, 644024 Омск, ул. Съездовская, 29, корп. 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. Существующие предпочтения российских онкологов в вопросах назначения андроген-депривационной терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском развития рецидива РПЖ после простатэктомии или лучевой терапии (ЛТ) не ясны.

Цель исследования — получить точную и надежную информацию об адъювантной гормональной терапии у пациентов с местно-распространенным РПЖ в рутинной клинической практике, осуществляемой в России.

Материалы и методы. В настоящее многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование вошли 204 мужчины в возрасте $64,9 \pm 6,2$ года с местно-распространенным РПЖ, наблюдение за которыми проводили в 18 клинических центрах. Собранные данные включали сведения о рутинных диагностических мероприятиях, в частности о динамике уровня простатического специфического антигена в течение года после простатэктомии или ЛТ. Информацию, касающуюся демографических данных, клинических характеристик заболевания, подходов к терапии, диагностических тестов и назначенного лечения, собирали из медицинских карт пациентов.

Результаты. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 64,4 % больных была выполнена радикальная простатэктомия, 38,6 % — ЛТ, 4,6 % — радикальная простатэктомия с последующей ЛТ. Медиана времени от установки диагноза РПЖ до момента включения в исследование составила менее 2,7 мес; у 75 % пациентов длительность заболевания не превышала 7 мес. Андроген-депривационную терапию назначили 132 пациентам. Ее получили 95,8 % мужчин, перенесших ЛТ без радикальной простатэктомии, и 46,8 % пациентов после радикальной простатэктомии без ЛТ. К кастрационной терапии прибегли в 56,4 % случаев, к монотерапии антиандрогенами — в менее 10 %. В половине случаев проведения кастрационной терапии (28,2 %) лечение сочетали с антиандрогенной терапией. Прогрессирование РПЖ отмечено у 9,3 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и у 7,4 % пациентов, получивших курс ЛТ без предшествующей простатэктомии. Случаев смерти вследствие прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

Заключение. Результаты данного исследования согласуются с международными руководствами и стандартами терапии РПЖ. Полученные сведения могут быть использованы для улучшения существующих в России терапевтических подходов к терапии пациентов с высоким риском рецидива местно-распространенного РПЖ, в частности дают практикующим врачам основания для назначения андроген-депривационной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатэктомия, лучевая терапия, андроген-депривационная терапия, неинтервенционное исследование

Для цитирования: Матвеев В.Б., Копыльцов Е.И., Борисов П.С. Неинтервенционное исследование подходов к лечению пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, перенесших простатэктомию или лучевую терапию (PREVENT). Онкоурология 2020;16(3):109–16.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-109-116



Non-interventional study of treatment approaches in patients with locally advanced prostate cancer who have undergone prostatectomy or radiation therapy (PREVENT)

V.B. Matveev¹, E.I. Kopyl'tsov², P.S. Borisov³

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

²Multidisciplinary Center for Contemporary Medicine "Euromed"; Build. 32 9, S'ezdovskaya St., Omsk 644024, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer in men. Currently there is no clear understanding of preferences among oncologists in Russia in decision-making process regarding adjuvant ADT in patients with locally advanced PCa with high and very high risk of recurrence after prostatectomy or radiotherapy.

Objective: to provide accurate and reliable information regarding the adjuvant endocrine treatment in patients with locally advanced PCa in the Russian routine clinical practice.

Materials and methods. This multicentre, non-interventional, prospective observational cohort study included 204 males (mean age 64.9 ± 6.2 years) with locally advanced PCa. The patients were enrolled at 18 sites in Russian Federation. Information on the routine diagnosis-specific examinations, including PSA measurements before, after and during one year after prostatectomy/radiotherapy was collected. Information regarding patient demographics, disease characteristics, management approaches, diagnostic tests and medications received by patients was taken from the medical records.

Results. Among patients participated in the study, 64.4 % were treated surgically, and 38.6 % underwent radiotherapy; only 6 patients (4.6 %) underwent radical prostatectomy followed by radiotherapy. Median duration from diagnosis of PCa at the time of enrolment was less than 2.7 months, for 75 % of patients the disease duration did not exceed 7 months. ADT was used in 132 patients. ADT was received by 95.8 % of males treated with radiotherapy without radical prostatectomy and by 46.8 % of those who underwent radical prostatectomy without radiotherapy. Medical or surgical castration was used in 56.4 % of cases, antiandrogens without castration were used by less than 10 % of patients, while 28.2 % of patients received treatment with both castration and antiandrogens and the same number of males underwent only castration. Percentage of patients with PCa progression was 9.3 % for males after radical prostatectomy without radiotherapy and 7.4 % for those who underwent radiotherapy without radical prostatectomy. There were no cases of death due to PCa progression.

Conclusion. The results are in alignment with international guidelines and standards. Received data can help to improve management approaches for treatment of Russian patients with high risk locally advanced PCa, particularly giving a basis for a decision on use of ADT.

Key words: prostate cancer, prostatectomy, radiotherapy, androgen deprivation therapy, non-interventional study

For citation: Matveev V.B., Kopyl'tsov E. I., Borisov P.S. Non-interventional study of treatment approaches in patients with locally advanced prostate cancer who have undergone prostatectomy or radiation therapy (PREVENT). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3): 109–16. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности среди онкологических заболеваний у мужчин в России. В 2019 г. в России было зарегистрировано 44706 новых случаев РПЖ. Из них 14,0 % случаев – I стадии, 45,7 % – II, 20,7 % – III, 18,7 % – IV. Летальность в течение 1 года наблюдения достигла 7,3 % [1].

Встречаемость РПЖ увеличивается с возрастом: заболевание редко встречается у мужчин моложе 40 лет, а к 65 годам его распространенность составляет около 60 % [1]. К другим факторам, влияющим на риск возникновения РПЖ, относят семейную историю и национальность [2, 3].

Несмотря на то что широкое использование простатического специфического антигена (ПСА) в качестве диагностического маркера позволило на 20 % увеличить выявляемость РПЖ, около трети случаев представляют собой местно-распространенный процесс [4]. Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии или радиотерапии может свидетельствовать о рецидиве заболевания или появлении метастазов, в связи с чем данный показатель используют как в качестве суррогатной конечной точки клинических исследований, посвященных РПЖ, так и для быстрой оценки терапевтической стратегии [5]. В подобных случаях под биохимическим прогрессированием заболевания понимают повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл

после простатэктомии или на ≥ 2 нг/мл выше наименьшего показателя, зарегистрированного после радиотерапии [6, 7].

При местно-распространенном РПЖ прогноз заболевания зависит от фенотипа опухоли: в 50 % случаев риск рецидива сохраняется как после лучевой терапии (ЛТ), так и после радикальной простатэктомии. В связи с этим для адъювантной терапии местно-распространенного РПЖ с высоким (Т3а, сумма баллов по шкале Глисона 8–10, уровень ПСА >20 нг/мл) или очень высоким (Т3b–Т4) риском рецидива применяют андроген-депривационную терапию (АДТ), которая может осуществляться путем хирургической или медикаментозной кастрации агонистами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) [8]. В соответствии с результатами крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований данный подход может существенно замедлять прогрессирование заболевания и увеличивать общую выживаемость пациентов [9, 10]. Однако существующие предпочтения российских онкологов в вопросах назначения АДТ у пациентов с высоким и очень высоким риском рецидива РПЖ после простатэктомии или ЛТ неизвестны.

Цель исследования – получить точную и надежную информацию об адъювантной гормональной терапии у пациентов с местно-распространенным РПЖ в рутинной клинической практике, осуществляемой в России.

Материалы и методы

Настоящее многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование включило 204 мужчин в возрасте $64,9 \pm 6,2$ года с местнораспространенным РПЖ, наблюдение за которыми проводили в 18 клинических центрах. Дизайн исследования не предполагал проведения дополнительных процедур или назначения терапии, не используемых в рутинной клинической практике.

Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия в случае их соответствия следующим критериям: возраст от 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз РПЖ; простатэктомия или ЛТ, выполненные за 3 мес до момента включения в исследование; местнораспространенный РПЖ (T3–T4, Nx–N0, M0); высокий или очень высокий риск рецидивирования.

Критериями исключения были участие пациента в другом клиническом исследовании; медицинское состояние, способное повлиять на участие в исследовании (в частности, тяжелое доброкачественное сопутствующее заболевание, способное повлиять на продолжительность жизни пациента); признаки метастазирования, выявленные инструментальными методами.

Собранные данные включали сведения о рутинных диагностических мероприятиях, в частности о динамике уровня ПСА в течение года после простатэктомии или ЛТ. Информацию, касающуюся демографических данных, клинических характеристик заболевания (включая состояние по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)), подходов к терапии, диагностических тестов и назначенного лечения, собирали из медицинских карт пациентов.

Результаты

Из всех пациентов, участвовавших в исследовании, 191 (93,6 %) больной успешно его завершил, придя на 2-й визит, состоявшийся через год после включения; 12 (5,9 %) пациентов завершили участие досрочно: из-за потери связи для наблюдения, 4 – по причине смерти (1 пациент не соответствовал критериям включения). Данные 1 пациента отсутствовали, в связи с чем он был исключен из финального анализа.

Медиана времени от установления диагноза РПЖ до момента включения в исследование составила менее 2,7 мес; у 75 % пациентов длительность заболевания не превышала 7 мес. Стадия РПЖ T3a была выявлена у 60 % пациентов, T3b – у 37,6 %, T4 – у 2,5 %. Метастазы в лимфатических узлах отсутствовали у 86,1 % пациентов, у 13,9 % больных информация о состоянии лимфатических узлов отсутствовала (стадия Nx).

В подавляющем большинстве случаев (98,5 %) первичный диагноз РПЖ был установлен на основании данных об уровне ПСА; пальцевое ректальное исследование предстательной железы выполняли в 80,2 % случаев, трансректальное ультразвуковое исследование – в 50,5 % случаев. Толстоигольная биопсия под ультразвуковым контролем и гистологическое исследование были основными путями верификации диагноза (96 и 92,6 % случаев соответственно) (табл. 1).

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 64,4 % больных была выполнена радикальная простатэктомия, 38,6 % – ЛТ, 4,6 % – радикальная простатэктомия с последующей ЛТ.

Андроген-депривационную терапию назначили 132 (65,3 %) пациентам. Около трети пациентов (31,2 %) получили адъювантную терапию как до простатэктомии или ЛТ (19,8 %), так и после (14,4 %) (табл. 2). Длительность терапии у 70,5 % пациентов составила более 6 мес. АДТ получили 95,8 % мужчин, перенесших ЛТ без простатэктомии, и 46,8 % пациентов после радикальной простатэктомии без ЛТ. К кастрационной терапии (включая орхиэктомию, применение гексэстрола и аналогов ЛГРГ) прибегли в 56,4 % случаев, к антиандрогенной терапии без кастрации – в менее 10 %. В половине случаев проведения кастрации (28,2 %) данное вмешательство сочетали с антиандрогенной терапией.

На первом визите у 93,6 % пациентов статус по шкале ECOG составлял 0 или 1, у 6,4 % – 2 или 3. Через год с момента включения в исследование этот показатель существенно не изменился: у 87,6 % пациентов – 0 или 1, у 6,9 % – 2. Изменения статуса по шкале ECOG не зависели от проведения АДТ, типа предшествующего вмешательства, длительности АДТ и типа назначенных комбинаций.

Сведения об уровне ПСА после радикального лечения и спустя год с момента включения в исследование были доступны для 48 и 169 пациентов соответственно. Медиана уровня ПСА у мужчин, перенесших простатэктомию, была выше, чем у пациентов после курса ЛТ (1,9 нг/мл против 0,1 нг/мл). Через год после включения в исследование медиана уровня ПСА в исследуемой популяции составила 0,1 нг/мл; существенных различий между отдельными подгруппами пациентов (в зависимости от типа радикального лечения, типа и длительности АДТ) не отмечены (табл. 3).

Прогрессирование РПЖ отмечено у 11 (9,3 %) пациентов, перенесших радикальную простатэктомию без ЛТ, и у 5 (7,4 %) пациентов после курса ЛТ без предшествующей простатэктомии. Клиническое прогрессирование РПЖ зафиксировано у 3 (27,3 %) и 1 (20,0 %) пациентов соответственно. Случаев смерти пациентов вследствие прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

Таблица 1. Частота выполнения основных диагностических мероприятий при раке предстательной железы, n (%)
Table 1. Frequency of the main diagnostic procedures for prostate cancer, n (%)

Диагностическая процедура Diagnostic procedure	Общая популяция (n = 202) General population (n = 202)	Андроген-депривационная терапия Androgen-deprivation therapy	
		да (n = 132) yes (n = 132)	нет (n = 70) no (n = 70)
Первичная диагностика Primary diagnostics			
Определение уровня ПСА Measurement of PSA level	199 (98,5)	130 (98,5)	69 (98,6)
Пальцевое ректальное исследование Digital rectal examination	162 (80,2)	116 (87,9)	46 (65,7)
Трансректальное ультразвуковое исследование Transrectal ultrasonography	102 (50,5)	76 (57,6)	26 (37,1)
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	61 (30,2)	44 (33,0)	17 (24,3)
Компьютерная томография Computer tomography	12 (5,9)	4 (3,0)	8 (11,4)
Урофлоуметрия Uroflowmetry	2 (1,0)	2 (1,5)	0
Радиоизотопное исследование Radioisotope examination	24 (11,9)	22 (16,7)	2 (2,9)
Другое Other	2 (1,0)	1 (0,8)	1 (1,4)
Подтверждение диагноза Confirmation of diagnosis			
Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия Fine-needle aspiration biopsy	2 (1,0)	2 (1,5)	0
Цитологическое исследование Cytological examination	4 (2,0)	3 (2,3)	1 (1,4)
Толстоигольная биопсия под ультразвуковым контролем Ultrasound-guided core-needle biopsy	194 (96,0)	126 (95,5)	68 (97,1)
Гистологическое исследование Histological examination	187 (92,6)	118 (89,4)	69 (98,6)
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	126 (62,4)	88 (66,7)	38 (54,3)
Радиоизотопное исследование Radioisotope examination	96 (47,5)	72 (54,5)	24 (34,3)
Определение уровня ПСА Measurement of PSA level	88 (43,6)	59 (44,7)	29 (41,4)
Другое Other	2 (1,0)	1 (0,8)	1 (1,4)

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген.
Note. PSA — prostate-specific antigen.

Таблица 2. Сведения о назначенной АДТ, n (%)

Table 2. Information about ADT, n (%)

АДТ ADT	Общая популяция (n = 202) General population (n = 202)	РПЭ без ЛТ (n = 124) RPE without RT (n = 124)	ЛТ без РПЭ (n = 72) RT without RPE (n = 72)	Неoadъювантная АДТ (n = 103) Neoadjuvant ADT (n = 103)	Адъювантная АДТ (n = 92) Adjuvant ADT (n = 92)
Ципротерона ацетат Cyproterone acetate	6 (3,0)	3 (2,4)	3 (4,2)	4 (3,9)	2 (2,2)
Флутамид Flutamide	34 (16,8)	18 (14,5)	14 (19,4)	26 (25,2)	12 (13,0)
Бикалутамид Bicalutamide	43 (21,3)	17 (13,7)	26 (36,1)	29 (28,2)	22 (23,9)
Гексэстрол Hexestrol	1 (0,5)	0	1 (1,4)	1 (1,0)	0
Бусерелин Buserelin	46 (22,8)	25 (20,2)	19 (26,4)	30 (29,1)	32 (34,8)
Гозерелин Goserelin	65 (32,2)	22 (17,7)	39 (54,2)	44 (42,7)	47 (51,1)
Лейпрорелин Leuprorelin	20 (9,9)	5 (4,0)	15 (20,8)	10 (9,7)	12 (13,0)
Трипторелин Triptorelin	13 (6,4)	6 (4,8)	7 (9,7)	6 (5,8)	7 (7,6)
Дегареликс Degarelix	4 (2,0)	4 (3,2)	0	3 (2,9)	1 (1,1)
Орхиэктомия Orchiectomy	2 (1,0)	0	2 (2,8)	2 (1,9)	2 (2,2)
Один или несколько нестероидных антиандрогенов (флутамид, бикалутамид) One or several non-steroidal antiandrogens (flutamide, bicalutamide)	70 (34,7)	33 (26,6)	35 (48,6)	55 (53,4)	30 (32,6)
Один или несколько антиандрогенов (ципротерона ацетат, флутамид, бикалутамид) One or several antiandrogens (cyproterone acetate, flutamide, bicalutamide)	75 (37,1)	36 (29,0)	37 (51,4)	58 (56,3)	32 (34,8)
Один или несколько аналогов гонадолиберина (бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин, дегареликс) One or several analogues of gonadotropin-releasing hormone (buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin, degarelix)	113 (55,9)	47 (37,9)	61 (84,7)	87 (84,5)	81 (88,0)
Кастрация (орхиэктомия, аналоги гонадолиберина, гексэстрол) Castration (orchiectomy, analogues of gonadotropin-releasing hormone, hexestrol)	114 (56,4)	47 (37,9)	62 (86,1)	89 (86,4)	85 (92,4)
Кастрация и антиандрогены Castration and antiandrogens	57 (28,2)	25 (20,2)	30 (41,7)	48 (46,6)	42 (45,7)
Кастрация без антиандрогенов Castration without antiandrogens	57 (28,2)	22 (17,7)	32 (44,4)	41 (39,8)	43 (46,7)
Антиандрогены без кастрации Antiandrogens without castration	18 (8,9)	11 (8,9)	7 (9,7)	14 (13,6)	7 (7,6)

Примечание. АДТ — андроген-депривационная терапия; РПЭ — радикальная простатэктомия; ЛТ — лучевая терапия.

Note. ADT — androgen-deprivation therapy; RPE — radical prostatectomy; RT — radiotherapy.

Таблица 3. Сведения об уровне простатического специфического антигена

Table 3. Information about the level of prostate-specific antigen

Характеристика Characteristic	После радикального лечения After radical treatment	Через год от начала наблюдения One year after the start of follow-up
Общая популяция General population	48; 0,4 (0,1–2,0)	169; 0,1 (0–0,4)
Любая АДТ Any ADT	39; 1,0 (0,1–4,0)	111; 0,2 (0–0,5)
Только неoadъювантная Neoadjuvant only	9; 0,2 (0,0–0,4)	33; 0,2 (0,1–0,4)
Только адъювантная Adjuvant only	5; 1,3 (0,3–4,0)	23; 0,0 (0–0,3)
Неoadъювантная и адъювантная Neoadjuvant and adjuvant	25; 1,3 (0,4–4,2)	55; 0,1 (0–0,6)
Отсутствие АДТ No ADT	9; 0,1 (0,1–0,2)	58; 0,1 (0–0,2)
Длительность АДТ, мес: ADT duration, months:		
≤6	11; 0 (0–0,3)	31; 0,2 (0–0,4)
>6	28; 1,6 (0,5–4,3)	80; 0,1 (0–0,6)
Тип АДТ: Type of ADT:		
кастрация и антиандрогены castration and antiandrogens	21; 1,5 (0,2–4,1)	45; 0,2 (0,1–0,8)
кастрация без антиандрогенов castration without antiandrogens	12; 1,2 (0,2–3,1)	51; 0,1 (0–0,3)
антиандрогены без кастрации antiandrogens without castration	6; 0,2 (0–0,8)	15; 0,2 (0–0,5)

Примечание. Данные представлены в виде числа наблюдений (n); медианы и интерквартильного размаха (Q1–Q3), нг/мл; АДТ – андроген-депривационная терапия.

Note. Data are presented as the number of cases (n); median and interquartile range (Q1–Q3), ng/mL; ADT – androgen-deprivation therapy.

Обсуждение

Настоящее исследование выполнено для сбора информации о существующей клинической практике применения АДТ у пациентов с местно-распространенным РПЖ в России. Результаты, полученные в ходе работы, в целом соотносятся с доказательствами в пользу эффективности АДТ в комбинации с ЛТ при указанной патологии [11]. Несмотря на то что оптимальная стратегия использования адъювантной АДТ у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, не установлена, руководство, изданное Национальным институтом здравоохранения США, не рекомендует подобное сочетание [12]. Однако существуют доказательства эффективности указанных терапевтических мероприятий. В частности, результаты систематического обзора и метаанализа, выполненного J. N. Lei и соавт., свидетельствуют в пользу того, что АДТ, проводимая после простатэктомии, не влияя

на показатели общей выживаемости пациентов, может увеличивать онкоспецифическую выживаемость [13]. Помимо этого, в соответствии с данными S. Kumar и соавт., неoadъювантная и адъювантная терапия при простатэктомии обладает рядом клинических преимуществ, к которым относятся, в частности, замедление прогрессирования заболевания, снижение вовлечения лимфатических узлов в патологический процесс, а также увеличение периода безрецидивной выживаемости [14].

По данным, представленным N. Mottet и соавт., общая выживаемость пациентов с местно-распространенным РПЖ составляет 65 % в течение 10 лет, а онкоспецифическая выживаемость превышает 87 % [15]. В связи с этим срок наблюдения, составивший в настоящем исследовании 1 год, был недостаточен для регистрации существенного количества случаев прогрессирования заболевания или оценки выживаемости

пациентов. В то же время биохимические признаки прогрессирования заболевания отметили у 5,9 % пациентов, а клинические — лишь у 2 %; случаи смерти пациентов вследствие прогрессирования заболевания отсутствовали.

Таким образом, сочетание радикального лечения (простатэктомии или ЛТ) и АДТ (выполнение орхидектомии, применение гексэстрола и других антиандрогенов и/или аналогов ЛГРГ) представляется достаточно эффективным способом терапии и предотвращения прогрессирования местно-распространенного РПЖ, а применяемые в России подходы к терапии, используемые диагностические тесты и лекарственные средства соответствуют международным руководствам и стандартам лечения данного заболевания.

Заключение

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 64,4 % больных была выполнена радикальная простатэктомия, 38,6 % — ЛТ, 4,6 % — радикальная простатэктомия с последующей ЛТ. АДТ получили

95,8 % мужчин, перенесших ЛТ без простатэктомии, и 46,8 % пациентов после радикальной простатэктомии без ЛТ. Длительность адъювантной терапии у 70,5 % пациентов составила более 6 мес. К кастрационной терапии прибегли в 56,4 % случаев, к антиандрогенной терапии без кастрации — в менее 10 % случаев. Клиническое прогрессирование РПЖ зафиксировано у 3 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию без ЛТ, и у 1 больного после курса ЛТ без предшествующей простатэктомии. Случаев смерти пациентов вследствие прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

Результаты настоящего исследования согласуются с международными руководствами и стандартами терапии РПЖ, а также с данными, полученными в ходе других подобных работ. Полученные сведения могут быть использованы для улучшения существующих в России подходов к терапии пациентов с высоким риском рецидива местно-распространенного РПЖ, в частности дают практикующим врачам основания для назначения неoadъювантной и адъювантной АДТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. Bruner D.W., Moore D., Parlanti A. et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(5):797–803. DOI: 10.1002/ijc.11466.
3. National Cancer Intelligence Network UK, www.ncin.org.uk. Cancer Incidence and Survival by Major Ethnic Group, England, 2002–2006; 2009.
4. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Basler J.W. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270(8):948–54.
5. Laurence Klotz L., Teahan S. Current role of PSA kinetics in the management of patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2006;(Suppl 5):472–8.
6. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177(2):540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097.
7. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
8. Минздрав России. Клинические рекомендации: Рак предстательной железы 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Ministry of Health of Russia. Clinical Guidelines: Prostate cancer 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
9. Dorff T.B., Flaig T.W., Tangen C.M. et al. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011;29(15): 2040–5. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2776.
10. Johansson J.E., Holmberg L., Johansson S. et al. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997;277(6):467–71.
11. Gunner C., Gulamhusein A., Rosario D.J. The modern role of androgen deprivation therapy in the management of localised and locally advanced prostate cancer. *J Clin Urol* 2016;9(2 Suppl):24–9. DOI: 10.1177/2051415816654048.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate Cancer: Diagnosis and Management Clinical Guideline: NICE, 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.
13. Lei J.H., Liu L.R., Wei Q. et al. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer. *Sci Rep* 2015;5:7713. DOI: 10.1038/srep07713.
14. Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2.
15. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и оформление рукописи;
Е.И. Копыльцов, П.С. Борисов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.B. Matveev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.I. Kopyl'tsov, P.S. Borisov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании AstraZeneca.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 01.09.2020. **Принята к публикации:** 02.10.2020.

Article submitted: 01.09.2020. **Accepted for publication:** 02.10.2020.

Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения

А.Н. Понукалин¹, Н.Б. Захарова¹, М.Л. Чехонацкая¹, В.В. Зуев¹, А.Ю. Королев¹, И.А. Чехонацкий²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 12599 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Наталия Борисовна Захарова lipidgormon@mail.ru

Цель исследования — установить значение совместного использования системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы медиаторов и факторов роста для оценки метастатического процесса и стадии заболевания у пациентов с раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 85 больных с гистологически верифицированным переходноклеточным (уротелиальным) раком мочевого пузыря стадий pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, pT2–4N1–3M1 и 20 практически здоровых лиц. Наряду с общеклиническими методами исследования до оперативного вмешательства проводили магнитно-резонансную томографию, диффузионно-взвешенную визуализацию с подавлением фонового сигнала тела и получали диффузионно-взвешенные изображения органов малого таза с расчетом измеряемого коэффициента диффузии с дальнейшим включением в протокол VI-RADS. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), интерферона γ (IFN- γ), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF).

Результаты и заключение. Установлено, что применение системы VI-RADS и проведение исследования содержания в сыворотке крови группы провоспалительных медиаторов, колониестимулирующих и факторов роста в дооперационном периоде наблюдения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря позволяют получить дополнительную информацию о степени активности злокачественной трансформации опухолевой ткани и распространенности опухолевого процесса. Их совместное использование при обследовании больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря можно считать одним из перспективных подходов для мониторинга ответа на лечение.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, система VI-RADS, цитокины, хемокины, факторы роста, микроокружение опухоли, метастазирование

Для цитирования: Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Чехонацкая М.Л. и др. Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения. Онкоурология 2020;16(3):117–25.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-117-125



VI-RADS system and levels of tumor microenvironment biomarkers in patients with muscle-invasive bladder cancer when choosing treatment tactics

A.N. Ponukalin¹, N.B. Zakharova¹, M.L. Chekhonatskaya¹, V.V. Zuev¹, A.Yu. Korolev¹, I.A. Chekhonatskiy²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia;

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

Objective: to identify the role simultaneous use of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) and the assessment of serum levels of several mediators and growth factors for the evaluation of metastatic process and disease stage in patients with bladder cancer.

Materials and methods. This retrospective study included 85 patients with histologically verified transitional cell (urothelial) bladder carcinoma (stages pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, and pT2–4N1–3M1) and 20 healthy controls. In addition to general clinical examinations, all patients have undergone preoperative diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pelvis with background suppression. We calculated the diffusion coefficient and included it into the VI-RADS protocol. All study participants were also tested for their serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), interferon γ (IFN- γ), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and conclusion. We found that the preoperative use of VI-RADS together with the assessment of serum levels of pro-inflammatory mediators, colony-stimulating factors, and growth factors in patients with muscle-invasive bladder cancer provide additional information about the activity of malignant transformation in tumor tissue and tumor spread. Their simultaneous use during the examination of patients with muscle-invasive bladder cancer is a promising diagnostic approach to monitor treatment response.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, VI-RADS system, cytokines, chemokines, growth factors, tumor microenvironment, metastasis

For citation: Ponukalin A.N., Zakharova N.B., Chekhonatskaya M.L. et al. VI-RADS system and levels of tumor microenvironment biomarkers in patients with muscle-invasive bladder cancer when choosing treatment tactics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020; 16(3):117–25. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным и высокостратным при лечении злокачественным заболеванием во всем мире. В России в 2019 г. на момент постановки диагноза у 50,7 % пациентов выявляли мышечно-инвазивный РМП (МИРМП), сопровождающийся 10–30 % риском метастатического поражения лимфатических узлов. При распространении опухоли на паравезикальную жировую ткань риск метастатического поражения увеличивается в 2 раза [1].

Тактика лечения и прогноз как первичной опухоли мочевого пузыря, так и ее рецидива напрямую зависят от активности метастатического процесса, инвазии в мышечный слой, распространения опухолевого процесса за пределы стенки мочевого пузыря, поражения лимфатических узлов и других органов. К сожалению, ошибки в стадировании РМП могут встречаться в 40–50 % случаев, что приводит к неправильной тактике лечения, влияющей на канцерспецифическую выживаемость [2]. Особое значение в настоящее время в выборе оптимального лечения при МИРМП приобретают методы лучевой визуализации в сочетании с оценкой молекулярного профиля опухоли [3].

Установлено, что мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (МРТ) отличает наилучшая визуализация морфологических данных, таких как размер, контуры, количество поражений, наличие отеков и некрозов, взаимосвязь со смежными структурами и др. [4, 5]. В настоящее время система VI-RADS, протокол которой включает T1-взвешенные изображения (ВИ), T2-ВИ, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ), утверждена в качестве отчетной формы МРТ-исследований мочевого пузыря экспертными группами Японского общества абдоминальной радиологии, Европейской ассоциации урологов, Европейского общества урогенитальной радиологии [5–8]. Однако физиологические и молекулярные изменения метаболизма, которые обычно предшествуют морфологическим изменениям, обычно не распознаются традиционными морфологическими методами.

Совместное применение результатов оценки распространения и активности опухолевого процесса, полученных с помощью мультипараметрической МРТ и исследования иммуноонкологических маркеров опухолевого микроокружения в периферической крови, позволит индивидуализировать диагностику, прогнозирование и тактику лечения больных МИРМП.

За последние годы приведены убедительные доказательства того, что на стадиях прогрессирования МИРМП опухолевые клетки характеризуются активацией ангиогенеза, уходом от апоптоза, неограниченной пролиферацией, инвазивностью и метастазированием. Все эти свойства опухолевые клетки приобретают в результате образования уникального клеточного микроокружения [9]. Формирование микроокружения, прогрессирование опухолевого роста, метастазирование развиваются при участии более 30 эндогенных белковых молекул, среди которых факторы роста, цитокины, хемокины [10–13]. С учетом значительного влияния на прогноз и выбор лечения диагностическое значение визуализирующих исследований и результатов исследования иммуноонкологических биомаркеров не вызывает сомнения [14, 15].

Диагностическое значение изменения уровня данных белков микроокружения в периферической крови для оценки активности опухолевого роста и метастатического процесса при РМП практически не исследовано [16, 17].

Цель исследования — установить значение совместного использования системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы медиаторов и факторов роста для оценки метастатического процесса и стадии заболевания у пациентов с РМП.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 85 больных с гистологически верифицированным РМП в возрасте 44–81 года (медиана возраста 67,35 года) (табл. 1), наблюдавшихся в клинике урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в период с 2016 по 2019 г., и 20 условно здоровых лиц в возрасте 41–60 лет (группа сравнения).

Таблица 1. Характеристика больных раком мочевого пузыря ($n = 85$)

Table 1. Characteristic of patients with bladder cancer ($n = 85$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Пол: Gender:		
мужской male	74	87,3
женский female	11	12,7
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:		
переходно-клеточный рак transitional-cell carcinoma	85	100
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G ₁	18	21,5
G ₂	25	30,1
G ₃	42	48,4
Стадия по классификации TNM: TNM stage:		
pTa–T1N0M0	9	10,5
pT2N0M0	47	55,4
pT3–4NN0M0	17	20,0
pT2–4N1–3M1	12	14,1
Методы лечения: Treatment:		
трансуретральная резекция + внутрипузырная химиотерапия transurethral resection + intravesical chemotherapy	9	10,5
цистэктомия cystectomy	47	55,4
неоадъювантная полихимиотерапия + цистэктомия с расширенной лимфадиссекцией neoadjuvant polychemotherapy + cystectomy with extended lymph node dissection	17	20,0
системная полихимиотерапия systemic polychemotherapy	12	14,1

Критериями включения в исследование явился гистологически верифицированный переходно-клеточный (уротелиальный) РМП стадий pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, pT2–4N1–3M1.

Критерии исключения:

- при гистологическом исследовании верифицированы аденокарцинома, саркома, лейомиома и др. (не переходно-клеточный рак);
- у больных немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) наличие опухолей других локализаций (в том числе рака лоханки и мочеточника, предстательной железы);
- неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии);
- почечная и печеночная недостаточность;

- заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза и артериальная гипертензия III–IV стадий.

В дооперационном периоде проведен комплекс обследования, который помимо сбора жалоб, анамнеза и осмотра пациента включал:

- стандартное лабораторное исследование: общий анализ крови и мочи, определение содержания мочевины и креатинина крови, цитологическое исследование осадка мочи;
- инструментальные неинвазивные и малоинвазивные методы: ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря (в том числе трансректальное и трансагинальное), предстательной железы, печени, регионарных лимфатических узлов; обзорную и экскреторную урографию с выполнением нисходящей цистограммы; рентгенографию легких (в целях исключения метастазов); цистоскопию;
- цито- и гистологическое исследования биопсийного и операционного материала.

До начала лечения в сыворотке крови больных РМП методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), интерферона γ (IFN- γ) с помощью соответствующих наборов реагентов (Вектор Бест, Россия). Для исследования фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF) применяли 3-стадийный «сэндвич» — вариант ИФА с использованием моно- и поликлональных антител к этим цитокинам (R&D Systems, Великобритания). Поскольку в сыворотке крови содержится латентная форма TGF- $\beta 1$, образцы сыворотки перед проведением ИФА активировали (выдерживали в течение 60 мин в среде с pH 1–2, а затем проводили нейтрализацию до pH 7,2–7,6).

Концентрацию всех приведенных выше цитокинов также определяли в образцах сыворотки крови лиц группы сравнения. Результаты общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, уровни креатинина и скорости клубочковой фильтрации у этих лиц не имели отклонений от референтных значений.

Для выявления анатомо-топографической локализации опухоли и наличия опухолевой инвазии в мышечный слой мочевого пузыря выполняли МРТ на высокопольном магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 1,5T [18, 19]. Стандартная МРТ включала 2 последовательно выполняемых этапа. На 1-м этапе осуществляли анатомическое МРТ-исследование. На 2-м этапе получали диффузионно-взвешенные последовательности, включающие диффузионно-взвешенную визуализацию всего тела с подавлением фонового

сигнала тела (DWIBS) и ДВИ органов малого таза с расчетом измеряемого коэффициента диффузии [20].

Для стадирования РМП использовали данные T2-ВИ и T1-ВИ, ДВИ, ДКУ.

На заключительном этапе при анализе данных T2-ВИ, ДВИ и ДКУ для подтверждения инвазии в мышечную стенку и за ее пределы установлена вероятность ее наличия в мышечный слой у пациентов каждой группы (табл. 2).

Все необходимые для статистического анализа данные больных РМП отражали в электронных базах, сформированных в офисных приложениях Microsoft Office Excel 2016 и Word 2016. Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет компьютерной программы IBM SPSS Statistics версии 23.0.0.0.

Результаты

Анализ результатов исследования иммуноонкологических маркеров, полученных при разделении больных РМП на группы по наличию или отсутствию опухолевой инвазии в мышечный слой (система VI-RADS 1, 2), показал, что изменения их содержания в сыворотке крови связаны с выявляемыми изменениями степени инвазии опухолевой ткани в мышечный слой (табл. 3).

У пациентов 1-й группы медиана уровней провоспалительных медиаторов и колониестимулирующих факторов превышала таковую у лиц группы сравнения: G-CSF — в 16,5 раза, GM-CSF — в 11,1 раза, IL-8 — в 2,24 раза, MCP-1 — в 2,5 раза, при возрастании концентрации TGF- β 1 в 1,48 раза и незначительным росте концентрации VEGF. Таким образом, в группе

пациентов с НМИРМП с очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку содержание колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF), хемокинов (IL-8, MCP-1) значительно превышало их уровень у здоровых лиц при практически незначительном изменении содержания IFN- γ и факторов роста.

Во 2-й группе больных (с МИРМП в пределах органа и вошедших в группу с подозрением на опухолевую инвазию в мышечный слой по системе VI-RADS 3) направленность изменений сохранялась. Однако увеличение уровней всех провоспалительных хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови сопровождалось дальнейшим ростом содержания факторов роста. Медиана уровня в сыворотке крови TGF- β 1 превышала таковую у лиц группы сравнения в 1,68 раза, VEGF — в 1,31 раза.

Характерной особенностью изменения содержания в сыворотке крови иммуноонкологических маркеров у пациентов 3-й и 4-й групп (с МИРМП с местно-распространенным и метастатическим ростом опухолевой ткани, с вероятным наличием и высокой вероятностью инвазии в мышечную ткань по системе VI-RADS 4, 5) было дальнейшее увеличение уровня факторов роста. Медиана уровня TGF- β 1 у пациентов данных групп превышала таковую у лиц сравнения в 2,22–2,9 раза, VEGF — в 2,03–2,7 раза. На фоне высокого содержания факторов роста снижалось содержание всех провоспалительных медиаторов и колониестимулирующих факторов. Их уровень в сыворотке крови, за исключением IFN- γ , не достигал значений у практически здоровых лиц, однако был ниже уровня показателей 1-й группы.

Таблица 2. Распределение больных РМП на группы по системе VI-RADS

Table 2. Distribution of patients with BCa according to VI-RADS

Группа больных Patient group	Стадия заболевания Disease stage	T2-взвешенное изображение T2-weighted image	Динамическое контрастное усиление Dynamic contrast- enhanced image	Диффузионно- взвешенное изображение Diffusion-weighted image
1-я (n = 9) 1 st (n = 9)	Немышечно-инвазивный РМП, pTa–T1N0M0 Non-muscle invasive BCa, pTa–T1N0M0	SC1, SC2	CE1, CE2	DW1, DW2
2-я (n = 47) 2 nd (n = 47)	Мышечно-инвазивный РМП в пределах органа, pT2a–bN0M0 Muscle invasive BCa within the organ, pT2a– bN0M0	SC3	CE3	DW3
3-я (n = 17) 3 rd (n = 17)	Местно-распространенный РМП, pT3–4N0M0 Locally advanced BCa, pT3–4N0M0	SC4	CE4	DW4
4-я (n = 12) 4 th (n = 12)	Метастатический РМП, pT3–4N1–3M1 Metastatic BCa, pT3–4N1–3M1	SC5	CE5	DW5

Примечание. РМП — рак мочевого пузыря; SC — структурная категория; CE — категория контраст-усиленных изменений; DW — категория диффузионно-взвешенных изменений.

Note. BCa — bladder cancer; SC — structural category; CE — contrast-enhanced category; DW — diffusion-weighted category.

Таблица 3. Концентрация биомаркеров в сыворотке крови больных раком мочевого пузыря, медиана (25–75-й перцентили) [минимальное–максимальное значения], пг/мл

Table 3. Serum levels of biomarkers in patients with bladder cancer, median (25–75 percentile) [minimum–maximum], pg/mL

Биомаркер Biomarker	Группа сравнения (n = 20) Control group (n = 20)	1-я группа (n = 9) 1 st group (n = 9)	2-я группа (n = 47) 2 nd group (n = 47)	3-я группа (n = 17) 3 rd group (n = 17)	4-я группа (n = 12) 4 th group (n = 12)
G-CSF	7,6 (5,6–8,9) [4,7–14,5]	125,1 (99,5–164,3) [95,3–188,0]	156,1 (125,8–187,7) [105,3–271,0]	126,5 (108,9–145,6) [68,5–188,0]	139,7 (125,5–151,8) [114,9–192,0]
GM-CSF	1,0 (0,8–1,2) [0,7–1,2]	11,1 (7,3–9,7) [9,8–13,9]	9,5 (6,8–11,2) [4,2–25,4]	7,2 (6,2–11,7) [5,7–12,6]	7,2 (6,0–9,1) [5,2–12,8]
IL-8	5,3 (4,5–7,90) [2,5–10,2]	18,9 (17,4–19,4) [15,8–19,7]	18,3 (16,4–22,2) [10,5–27,9]	11,4 (9,7–16,2) [4,2–26,3]	6,5 (4,5–11,8) [4,1–18,4]
IFN-γ	21,6 (20,1–23,9) [13,3–26,9]	20,1 (17,5–25,2) [14,7–25,2]	19,1 (15,7–23,0) [11,9–27,7]	14,2 (12,3–15,2) [11,2–18,5]	14,3 (12,3–16,0) [10,6–18,5]
MCP-1	136,2 (119,7–297,8) [66,9–331,2]	334,2 (283,1–386,2) [201,4–473,9]	339,7 (191,5–438,7) [70,3–1208,9]	359,7 (246,3–436,0) [95,4–567,8]	490,5 (413,1–428,0) [359,7–585,5]
VEGF	302,2 (252,7–413,3) [178,8–475,5]	317,0 (156,9–460,0) [156,9–460,0]	396,7 (322,7–485,1) [209,6–892,3]	615,5 (414,7–800,1) [207,6–1751,3]	811,0 (668,1–1162,0) [527,2–6942,0]
TGF-β1	25700 (21200–28987,5) [16500–35700]	38200 (29100–58600) [29100–58600]	42175,0 (33925–53800) [22200–91500]	57200 (47900–77712,5) [30200–88300]	71620 (26735–49200) [64583,3–78031,3]

Примечание. Здесь и в табл. 4: G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор роста; IL-8 – интерлейкин 8; IFN-γ – интерферон γ; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1.
Note. Here and in the table 4: G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-8 – interleukin 8; IFN-γ – interferon γ; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF-β1 – transforming growth factor β1.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли микроокружения в прогрессировании роста опухолевых клеток при злокачественных новообразованиях. На начальных стадиях модификации микроокружения у больных НМИРМП характерны рост содержания колониестимулирующих факторов и хемокинов в сыворотке крови как результат активации противоопухолевого ответа и хронического воспаления, незначимое увеличение уровней факторов роста как следствие развивающейся генетической трансформации опухолевых клеток с образованием клонов, резистентных к воздействию иммунной системы. Вполне допустимо, что в увеличении содержания колониестимулирующих факторов в периферической крови принимают участие сами клетки опухоли, т.е. начальные стадии опухолевого роста у больных НМИРМП связаны с ростом содержания в общем кровотоке колониестимулирующих факторов и хемокинов на фоне незначимого увеличения, по сравнению с показателями у практически здоровых лиц, факторов роста, TGF-β1 и VEGF в сыворотке крови.

У пациентов 3-й и 4-й групп особенности изменения концентрации хемокинов, плейотропных медиаторов G-CSF, GM-CSF, факторов роста в периферической крови связаны с развитием эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток и метастазированием. Активация программы эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток связана со снижением защитных свойств микроокружения, увеличением размера опухолевого образования, переходом макрофагов в опухолевоассоциированные клетки. Их отличает повышенная экспрессия прежде всего таких факторов роста, как TGF-β1 и VEGF. Высокий уровень TGF-β1 является подтверждением усиления экспрессии VEGF и, как следствие, иммуносупрессивного действия медиатора, активации процессов инвазии и метастазирования.

Активность опухолевого роста и метастатического процесса у больных РМП связана с изменениями баланса в кровотоке медиаторов воспаления и роста в сторону последних. При выявлении с помощью системы VI-RADS инвазии в мышечную стенку у больных МИРМП степень возрастания в периферической крови уровней иммуноонкологических маркеров

воспаления и роста становится одним из критериев активности метастатического процесса.

Для разработки персонализированной технологии оценки активности метастатического процесса у больных РМП проведен ROC-анализ с предположением о непараметрическом распределении, доверительным уровнем 95 %, включая значение отсечения в положительную классификацию [22]. Значимыми бинарными классификаторами считали те значения, для которых

площадь под ROC-кривой (AUC) выше 0,7 (ниже 0,3 при отрицательной зависимости) на уровне значимости $<0,05$ при проверке гипотезы о равенстве AUC 0,5, а диагностическая чувствительность и специфичность >1 (табл. 4).

Как видно, для оценки активности развития и распространённости опухолевого процесса у больных РМП необходимо сочетанное определение иммуноонкологических маркеров воспаления и роста. Наибольшее

Таблица 4. Диагностическое значение уровней факторов воспаления и роста в сыворотке крови больных РМП в зависимости от вероятности инвазии опухолевых клеток в мышечный слой и за его пределы

Table 4. Diagnostic value of serum levels of inflammatory and growth factors in patients with BCa depending on the probability of tumor invasion into the muscle layer and beyond

Биомаркер Biomarker	Точка отсечения (соответствует максимальной сумме чувствительности и специфичности), пг/мл Cut-off value (maximal sum of sensitivity plus specificity), pg/mL	Чувствительность + специфичность Sensitivity + specificity	Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	Качество модели Model quality
Практически здоровые/больные немышечно-инвазивным РМП с очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку (VI-RADS 1, 2) Healthy controls/patients with non-muscle invasive BCa in whom muscle invasion is highly unlikely or unlikely (VI-RADS 1, 2)				
VEGF	290,6	1,088	0,468	Неудовлетворительное Unsatisfactory
TGF- β 1	29050	1,833	0,957	Отличное Excellent
MCP-1	197,5	1,684	0,883	Очень хорошее Very good
G-CSF	54,9	2	1	Отличное Excellent
Больные мышечно-инвазивным РМП с подозрением на инвазию в мышечную стенку/больные мышечно-инвазивным РМП с вероятным наличием инвазии в мышечную стенку (VI-RADS 3, 4) Patients with muscle invasive BCa in whom the presence of muscle invasion is equivocal/patients with muscle invasive BCa in whom muscle invasion is likely (VI-RADS 3, 4)				
VEGF	555,9	1,541	0,728	Хорошее Good
TGF- β 1	45775	1,570	0,785	Хорошее Good
MCP-1	197,4	1,224	0,552	Неудовлетворительное Unsatisfactory
G-CSF	67,5	1	0,242	Хорошее Good
Больные мышечно-инвазивным РМП с подозрением на инвазию в мышечную стенку/больные мышечно-инвазивным РМП с крайней высокой вероятностью инвазией в мышечный слой и за пределы мочевого пузыря (VI-RADS 5) Patients with muscle invasive BCa in whom the presence of muscle invasion is equivocal/patients with muscle invasive BCa in whom invasion of muscle and beyond the bladder is very likely (VI-RADS 5)				
VEGF	523,5	1,650	0,812	Очень хорошее Very good
TGF- β 1	45575	1,621	0,850	Очень хорошее Very good
MCP-1	356,1	1,333	0,672	Среднее Medium
G-CSF	67,5	1	0,3	Среднее Medium

Примечание. РМП — рак мочевого пузыря.

Note. BCa — bladder cancer.

диагностическое значение показали MCP-1, G-CSF и TGF- β 1, VEGF. У пациентов с МИРМП и очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку увеличение содержания MCP-1 выше 197,5 пг/мл и G-CSF выше 54,9 пг/мл дает основание с достаточной высокой надежностью (88,3–100 %) отнесения в группу риска по прогрессированию заболевания с переходом в МИРМП. У пациентов с МИРМП и подозрением на инвазию в мышечную стенку уровни TGF- β 1 и VEGF до 45775 и 555,9 пг/мл соответственно с достаточной надежностью (72,8–78,5 %) достоверно подтверждают наличие локального опухолевого процесса. При возрастании данных показателей выше 45775 и 555,9 пг/мл у больных МИРМП с высокой вероятностью инвазии в мышечную стенку и за ее пределы (VI-RADS 5) они надежно (85,0–81,2 %) позволяют выявить пациентов с высокой активностью распространения опухолевого процесса прежде всего на лимфатические узлы.

Таким образом, применение системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы провоспалительных медиаторов, колониестимулирующих и ростовых факторов в дооперационном периоде у больных МИРМП позволяет получить дополнительную информацию о степени активности злокачественной трансформации опухолевой ткани

и распространенности опухолевого процесса. Их совместное использование при обследовании больных МИРМП можно считать одним из перспективных подходов для мониторинга ответа на лечение. Дальнейшее расширение исследования в рамках рандомизированных мультицентровых клинических испытаний сделает возможным персонализировать тактику лечения больных МИРМП. Результаты исследования иммуноонкологических маркеров воспаления и роста обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности, предоставляют дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса в периоде наблюдения.

Заключение

Сочетанное применение системы VI-RADS и исследование уровней биомаркеров опухолевого микроокружения у больных РМП позволяет улучшить стадирование онкологического процесса и тем самым отобрать больных для органосохраняющего лечения.

Среди больных МИРМП это сочетание молекулярных и лучевых методов диагностики позволяет выделить группы пациентов для проведения радикальной цистэктомии и паллиативной химио- или иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019; 15(2):15–24. (In Russ.)].
2. Коган М.И. Рак мочевого пузыря (классика и инновации). М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Kogan M.I. Bladder cancer (classic and innovations). Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
3. Naselli A., Guarneri A. Bladder cancer under staging: still unavoidable? Transl Androl Urol 2019;8 (Suppl 5):S486–7. DOI: 10.21037/tau.2019.09.44.
4. Xiong Y.Q., Tan J., Liu Y.M. et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther 2019;27:298–304. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.06.006.
5. Panebianco V., Narumi Y., Altun E. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol 2018;74(3):294–306. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
6. Liu S., Xu F., Xu T. et al. Evaluation of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) scoring system in predicting muscle invasion of bladder cancer. Transl Androl Urol 2020;9 (2):445–51. DOI: 10.21037/tau.2020.02.16.
7. Woo S., Panebianco V., Narumi Y. et al. diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol 2020;3(3):306–15. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.007.
8. Panebianco V., Barchetti F., de Haas R.J. et al. Improving staging in bladder cancer: the increasing role of multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Urol Focus 2016;2(2):113–21. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.010.
9. Achard C., Surendran A., Wedge M.E. et al. Lighting a fire in the tumor microenvironment using oncolytic immunotherapy. EBioMedicine 2018;31:17–24. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.04.020.
10. Pagès F., Galon J., Dieu-Nosjean M. et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. Oncogene 2010;29:1093–102. DOI: 10.1038/onc.2009.416.
11. Hong I. Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types. Exp Mol Med 2016;48(7):e242. DOI: 10.1038/emmm.2016.64.
12. Jain K.K. Biomarkers & Personalized Medicine. In: The Handbook of Biomarkers. New York: Humana Press, 2017. 712 p.
13. Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R. et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. J Immunother Cancer 2017;5:44. DOI: 10.1186/s40425-017-0243-4.
14. Kumari N., Agrawal U., Mishra A.K. et al. Predictive role of serum and urinary cytokines in invasion and recurrence of bladder cancer. Tumour Biol 2017; 39(4):1010428317697552. DOI: 10.1177/1010428317697552.
15. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М. и др. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):72–8.

- DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78. [Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagin Yu.M. et al. The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;(3):72–8. (In Russ.)].
16. Ширияев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(1):100–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-100-105. [Shiryayev A.A., Govorov A.V., Vasiliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):100–5. (In Russ.)].
 17. Yoshida S., Koga F., Masuda H. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an imaging biomarker of urothelial carcinoma. Int J Urol 2014;21(12):1190–200. DOI: 10.1111/iju.12587.
 18. Rosenkrantz A.B., Haghighi M., Horn J. et al. Utility of quantitative MRI metrics for assessment of stage and grade of urothelial carcinoma of the bladder: preliminary results. Am J Roentgenol 2013;201(6):1254–9. DOI: 10.2214/AJR.12.10348.
 19. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y. et al. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2017;95:46–55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.021.
 20. Мищенко А.В., Васильев А.В., Петрова А.С., Данилов В.В. Основы системы VI-RADS – концепции мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при раке мочевого пузыря. Лучевая диагностика и терапия 2019;3(10):5–13. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-3-5-13. [Mishchenko A.V., Vasiliev A.V., Petrova A.S., Danilov V.V. The basics of VI-RADS concept of multiparametric magnetic resonance imaging of bladder cancer. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2019;3(10):5–13. (In Russ.)].
 21. Hand D.J., Till R.J. A simple generalisation of the area under the ROC curve for multiple class classification problems. Machine Learning 2001;45:171–86. DOI: 10.1023/A:1010920819831.
 22. Королук И.П. Медицинская информатика: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Самара: Офорт, ГБОУ ВПО СамГМУ, 2012. 244 с. [Korolyuk I.P. Medical Informatics: Textbook. 2nd edn., reprint and extra. Samara: Ofort, GBOU VPO SamGMU, 2012. 244 p. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность А.В. Москалевой за помощь при проведении статистической обработки результатов исследования.

Acknowledgments. The authors would like to thank A.V. Moskaleva for her assistance with data analysis.

Вклад авторов

А.Н. Понукалин: разработка дизайна исследования, организация получения данных;
Н.Б. Захарова: разработка дизайна исследования, организация получения данных, написание текста рукописи;
М.Л. Чехонацкая, В.В. Зуев: получение и обработка результатов мпМРТ по системе VI-RADS;
А.Ю. Королев: написание текста рукописи;
И.А. Чехонацкий: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.N. Ponukalin: developing the research design, organization of data collection;
N.B. Zakharova: developing the research design, organization of data collection, article writing;
M.L. Chekhonatskaya, V.V. Zuev: collection of mpMRI data and their processing according to VI-RADS;
A.Yu. Korolev: article writing;
I.A. Chekhonatskiy: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Понукалин / A.N. Ponukalin: <https://orcid.org/0000-0003-2547-5654>
Н.Б. Захарова / N.B. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-0289-3562>
М.Л. Чехонацкая / M.L. Chekhonatskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4507-9456>
В.В. Зуев / V.V. Zuev: <https://orcid.org/0000-0001-6100-1232>
А.Ю. Королев / A.Yu. Korolev: <https://orcid.org/0000-0002-6763-8143>
И.А. Чехонацкий / I.A. Chekhonatskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6855-9121>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118032190015-5).
Financing. The study was performed within the framework of the state program (registration number НИОКТР АААА-А18-118032190015-5).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Протокол № 6 от 06.02.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 6 dated 06.02.2018.

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

Адъювантная внутривузырная химиотерапия с аквакомплексом глицеросолявата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин¹, В.О. Магер¹, А.С. Орлов¹, К.А. Ильин¹, С.Е. Завацкий¹, Д.А. Коваленко¹, В.П. Щеглова¹, С.А. Берзин², А.В. Зырянов^{2, 3}

¹ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

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

Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Контакты: Александр Викторович Замятин zamyatin.av@gmail.com

Цель исследования — сравнить безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов и прогрессирования заболевания у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска после адъювантной внутривузырной химиотерапии (ВПХТ) с аквакомплексом глицеросолявата титана (АГТ) в сравнении с внутривузырной терапией бациллой Кальметта—Герена (БЦЖ).

Материалы и методы. В ретроспективное мультицентровое сравнительное клиническое исследование исходно включены 126 пациентов с НМИРМП. Из них с использованием метода псевдорандомизации (propensity score matching) отобраны 94 пациента с НМИРМП высокого риска, которые были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу (n = 55) составили больные, получившие 6-недельный курс адъювантной ВПХТ с АГТ. Пациенты контрольной группы (n = 39) получили индукционный 6-недельный курс адъювантной внутривузырной БЦЖ-терапии в режиме 1 инстилляция в неделю, у 19 (49 %) из 39 больных проводилось поддерживающее лечение в срок от 2 до 16 мес. Сравнение эффективности различных методик адъювантной внутривузырной терапии выполняли по показателям безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания. Достоверность различий устанавливали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Сравнимые группы больных были хорошо сбалансированы по клинико-морфологическим характеристикам и основным факторам риска рецидива и прогрессирования НМИРМП, достоверных различий между ними не выявлено ($p > 0,5$). Частота рецидивов заболевания в основной и контрольной группах составила 33 и 23 % соответственно ($p = 0,31$). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (2 %) больного в основной группе и у 4 (13 %) больных в контрольной группе ($p = 0,08$). Медиана безрецидивной выживаемости в обеих группах на момент проведения анализа не достигнута. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составили 71 и 62 %, в контрольной группе — 76 и 72 % соответственно. При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных различий между ними не выявлено ($p = 0,58$).

Заключение. Адъювантная ВПХТ с АГТ позволяет получить сопоставимые с внутривузырной БЦЖ-терапией основные показатели эффективности и может применяться в качестве альтернативного метода лечения у больных НМИРМП высокого риска.

Ключевые слова: адъювантная внутривузырная химиотерапия, гидрогель, аквакомплекс глицеросолявата титана, внутривузырная БЦЖ-терапия, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, псевдорандомизация

Для цитирования: Замятин А.В., Магер В.О., Орлов А.С. и др. Адъювантная внутривузырная химиотерапия с аквакомплексом глицеросолявата титана в сравнении с БЦЖ-терапией у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. Онкоурология 2020;16(3):126–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-126-134



Adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex versus BCG therapy in patients with high risk nonmuscle-invasive bladder cancer

A. V. Zamyatin¹, V. O. Mager¹, A. S. Orlov¹, K. A. Il'in¹, S. E. Zavatskiy¹, D. A. Kovalenko¹, V. P. Shcheglova¹, S. A. Berzin², A. V. Zyryanov^{2, 3}

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

³Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1; 185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102, Russia

Objective: to compare recurrence rate, progression rate and recurrence-free survival in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) after adjuvant intravesical chemotherapy (IVCT) with titanium glycerosolvate aquacomplex (TGA) versus intravesical BCG therapy.

Material and methods. In a retrospective multicenter clinical study initially were included 126 patients with NMIBC. Of all 126 patients, 94 patients with high-risk NMIBC were selected and divided into 2 groups using a pseudo randomization with propensity score matching to minimize systematic differences in the process of forming groups. The treatment group ($n = 55$) consisted of patients with high-risk NMIBC who received a 6-week course of adjuvant IVCT with TGA. In the control group ($n = 39$) patients received an induction 6-week course of adjuvant intravesical BCG therapy, 19 (49 %) of 39 patients received maintenance therapy. Both methods were compared according to recurrence rate, progression rate and recurrence-free survival. Significance of difference was set at $p < 0.05$.

Results. The compared groups of patients were well balanced in terms of clinical and morphological characteristics and the main risk factors for recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer, no significant differences were found between the groups ($p > 0.5$). The recurrence rate in treatment and control groups was 33 % and 23 %, respectively ($p = 0.31$). The disease progression was observed in 1 (2 %) patient in the treatment group and in 4 (13 %) patients in the control group ($p = 0.08$). The median disease-free survival in both groups of patients was not reached at the time of analysis. Three- and five-year recurrence-free survival in the treatment group of patients were 71 % and 62 %, respectively; in the control group — 76 % and 72 %, respectively. There were no significant differences between recurrence-free-survival curves of the treatment and control groups ($p = 0.58$).

Conclusion. Adjuvant IVCT with TGA has demonstrated a clinical effectiveness comparable to intravesical BCG therapy and it can be used as an alternative method of treatment in patients with high-risk NMIBC.

Key words: adjuvant intravesical chemotherapy, hydrogel, titanium glycerosolvate aquacomplex, intravesical BCG, high risk non-muscle invasive bladder cancer, propensity score matching, pseudo randomization

For citation: Zamyatin A.V., Mager V.O., Orlov A.S. et al. Adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex versus BCG therapy in patients with high risk nonmuscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):126–34. (In Russ.).

Введение

Согласно современным российским и зарубежным клиническим руководствам всем больным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) при наличии высокого риска рецидива и прогрессирования заболевания (опухоли pT1, G₃, мультифокальные рецидивные опухоли Ta, наличие карциномы *in situ* (CIS)) после трансуретральной или открытой резекции рекомендуется проведение адъювантной внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ (бациллой Кальметта–Герена) в режиме 6-недельного индукционного курса с поддерживающим лечением до 3 лет, а в случае крайне высокого риска прогрессирования — радикальной цистэктомии [1–3].

Несмотря на проведение адъювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии у больных группы высокого риска, частота развития рецидивов и прогрессирования заболевания остается высокой и составляет в течение 5 лет от 40 до 80 % и от 15 до 40 % соответственно [4–6]. Кроме этого, существуют серьезные ограничения для проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии в условиях реальной клинической практики: высокая токсичность метода по сравнению с внутрипузырной химиотерапией (ВПХТ), дефицит вакцины БЦЖ и особенности нормативно-правового регулирования ее применения [7–9].

В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном группой EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), было установлено, что в случае дефицита вакцины БЦЖ, а также при появлении непереносимости БЦЖ-терапии

при ее применении у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска можно использовать снижение дозы вакцины БЦЖ до 1/3 и длительности ее применения до 1 года, что влияет только на развитие рецидивов, но не приводит к существенному увеличению частоты прогрессирования заболевания до мышечно-инвазивных форм [10].

Адъювантная ВПХТ значительно снижает частоту развития рецидивов немышечно-инвазивного РМП, но недостаточно профилактирует прогрессирование заболевания до мышечно-инвазивных форм и не эффективна в лечении CIS, что не позволяет рекомендовать ее в качестве стандартного метода лечения больных группы высокого риска [11, 12].

Одними из наиболее перспективных направлений в повышении эффективности ВПХТ являются оптимизированные методики внутрипузырных инстилляций химиопрепаратов, направленные на усиление проницаемости стенки мочевого пузыря и создание более длительного контакта химиопрепаратов с опухолевыми очагами (гипертермия, электрофорез) [13].

В проведенных ранее исследованиях мы изучили возможность усиления диффузии химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря с помощью оригинального гелевого препарата — аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ). Уникальными свойствами АГТ являются способность проникать в ткани через кожу и слизистые оболочки и доставлять вещества к патологическому очагу без потери их эффективности [14, 15].

Результаты недавно опубликованного нами клинического исследования у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска показали, что применение адъювантной ВПХТ с АГТ позволяет повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной методикой ВПХТ на 17 % (64,9 % против 47,9 %; $p = 0,068$). Все побочные эффекты адъювантной ВПХТ с АГТ носили легкий или умеренный характер, а также были непродолжительными, что позволило провести до конца намеченное лечение [16].

Высокая эффективность и низкая токсичность ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска позволяют рассмотреть возможность ее применения в качестве альтернативы стандартной внутрипузырной БЦЖ-терапии.

В нашей работе мы сравнили эффективность ВПХТ с АГТ и БЦЖ-терапии у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска с использованием метода псевдорандомизации, или propensity score matching, для устранения влияния на результаты лечения систематических различий в процессе формирования групп с разными методами лечения [17, 18].

Цель исследования — сравнить безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов и прогрессирования заболевания у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска после адъювантной ВПХТ с АГТ в сравнении с внутрипузырной БЦЖ-терапией.

Материалы и методы

В ретроспективное мультицентровое сравнительное клиническое исследование исходно были включены 126 пациентов с подтвержденным РМП, получивших адъювантную ВПХТ с АГТ ($n = 72$) или внутрипузырную БЦЖ-терапию ($n = 54$) в период с 2007 по 2019 г. в условиях Свердловского областного онкологического диспансера и Свердловской областной клинической больницы № 1. Критериями исключения явились степень инвазии первичной опухоли $\geq T2$ ($n = 2$), регионарные или отдаленные метастазы ($n = 1$), наличие в анамнезе опухолей верхних мочевых путей ($n = 6$), ВПХТ или БЦЖ-терапия в предшествующие 3 мес до начала исследования ($n = 3$). Дополнительному анализу были подвергнуты 114 пациентов с немышечно-инвазивным РМП высокого риска в соответствии с классификацией Европейской ассоциации урологов [1].

Из 114 больных сформировали 2 группы сравнения: основную и контрольную. Для устранения систематических различий между сравниваемыми группами отбор больных осуществляли с использованием метода псевдорандомизации, или propensity score matching. Псевдорандомизацию проводили по клинико-морфологическим характеристикам больных и факторам риска, являющимся основными предикторами рецидива и прогрессирования немышечно-инвазивного РМП: возраст и пол больного; размер, число, степень

инвазии и дифференцировки опухолей, наличие CIS; однократная послеоперационная инстилляционная химиопрепарата; вид первичного хирургического лечения и выполнение повторной трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Всего в окончательный анализ были включены 94 пациента (80 мужчин и 14 женщин) с немышечно-инвазивной уротелиальной карциномой pT1 или pTaG₃, или с рецидивными мультифокальными опухолями pTa, или с наличием CIS, получивших адъювантную ВПХТ с АГТ или внутрипузырную БЦЖ-терапию.

Основную группу ($n = 55$) составили больные, получившие ВПХТ с АГТ, контрольную группу ($n = 39$) — пациенты, получившие внутрипузырную БЦЖ-терапию. Пациенты основной группы получали лечение в рамках протокола проспективного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности ВПХТ с АГТ у больных немышечно-инвазивным РМП. Пациенты контрольной группы представляли исторический контроль и были отобраны ретроспективно из базы данных Свердловского областного онкологического диспансера с использованием информационно-аналитической системы «Медофис».

На 1-м этапе лечения всем больным выполняли трансуретральную ($n = 84$) или открытую ($n = 10$) резекцию мочевого пузыря по общепринятой методике с удалением всех видимых новообразований.

В основной группе инстилляции проводили в следующем режиме: 1 раз в неделю в течение 6 нед. Разовая доза химиопрепарата на 1 инстилляцию: 50 мг доксорубицина или 40 мг митомицина. Разведение химиопрепарата осуществляли в водном 40 % растворе АГТ в объеме 50 мл.

В контрольной группе проводили курс внутрипузырной БЦЖ-терапии с использованием препарата имурон ($n = 38$) или уро-БЦЖ медак ($n = 1$). Все пациенты контрольной группы получили индукционный 6-недельный курс БЦЖ-терапии в режиме 1 инстилляции в неделю. Разовая доза вакцины БЦЖ составила 100 мг на 1 инстилляцию. Поддерживающую БЦЖ-терапию в контрольной группе проводили у 19 (49 %) из 39 больных в следующих режимах: 1 инстилляцией в месяц № 10 до 1 года ($n = 2$; 5 %) или 3 еженедельных инстилляции № 1 ($n = 8$; 21 %), № 2 ($n = 6$; 15 %) и № 3 ($n = 3$; 7 %). Вакцину БЦЖ перед инстилляцией разводили в физиологическом растворе (0,9 % NaCl).

Курс внутрипузырных инстилляций начинали через 8–30 дней после хирургического лечения. Экспозиция химиопрепаратов и вакцины БЦЖ в мочевом пузыре составляла 1 ч. Длительность проведения адъювантной внутрипузырной терапии в основной группе — 6–8 нед, в контрольной — 2–16 мес. Общий статус всех больных, получивших адъювантную внутрипузырную терапию, по шкале ECOG составил 0–1.

Обследование пациентов после адъювантной внутрипузырной терапии проводили 1 раз в 3–6 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем — 1 раз в 6 мес в течение 3 лет, далее — ежегодно. Программа обследования включала физикальный осмотр, цистоскопию с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, компьютерную томографию или ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, забрюшинных и регионарных лимфатических узлов, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки, общий анализ и мочи, цитологию, магнитно-резонансную томографию (по показаниям), трансуретральную резекцию мочевого пузыря при подозрении на рецидив или прогрессирование заболевания.

В случае выявления рецидива и/или прогрессирования заболевания устанавливали степень инвазии (pT) и дифференцировки (G) опухоли. Появление мышечной инвазии опухоли ($\geq T2$), регионарных (N+) или отдаленных метастазов (M+) расценивали как прогрессирование заболевания. Сравнение эффективности различных методик адъювантной внутрипузырной терапии проводили по безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания. Сроки до развития рецидива и/или прогрессирования заболевания определяли от даты выполнения оперативного вмешательства.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью прикладных программ Microsoft Word, Excel и SPSS v. 21. Псевдорандомизацию, или propensity score matching, проводили с использованием модели линейной регрессии logistic regression modeling. Для установления различий между качественными переменными применяли двусторонний точный критерий Фишера и χ^2 -критерий, между непрерывными переменными — критерий Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, сравнение полученных кривых выживаемости осуществляли с помощью *log-rank*-теста. Достоверность различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведены клиничко-морфологические характеристики пациентов основной и контрольной групп, в том числе основные факторы, влияющие на риск рецидива и прогрессирования заболевания, с учетом которых осуществляли псевдорандомизацию больных.

Как видно из табл. 1, сравниваемые группы были хорошо сбалансированы по основным клиничко-морфологическим характеристикам, достоверных различий между ними не выявлено. Медиана возраста больных основной и контрольной групп была сопоставима — 58 и 60 лет соответственно ($p = 0,89$). Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах составило

5,9:1 и 5,5:1 соответственно ($p = 0,91$). В основной группе курс ВПХТ доксорубицином получили 44 (80 %) пациента, митомицином — 11 (20 %) больных. Следует отметить, что несмотря на более короткий период наблюдения в контрольной группе по сравнению с основной группой, достоверных различий по этому показателю между ними не обнаружено: соотношение медиан времени наблюдения составило 1,4 (42 мес против 59 мес; $p = 0,07$).

Показатели частоты рецидивов, прогрессирования заболевания и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах больных представлены в табл. 2.

Медиана безрецидивной выживаемости в обеих группах на момент проведения анализа не достигнута. Показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных составили 71 и 62 %, в контрольной группе — 76 и 72 % соответственно. При сравнении кривых безрецидивной выживаемости основной и контрольной групп достоверных различий между ними не выявлено ($p = 0,58$) (рис. 1).

Частота развития рецидивов заболевания в основной и контрольной группах составила 33 и 23 % соответственно ($p = 0,31$). Прогрессирование заболевания установлено у 1 (2 %) больного в основной группе и у 4 (13 %) больных в контрольной группе. Частота прогрессирования заболевания в контрольной группе больных оказалась в 7 раз выше, чем в основной группе, однако достоверных различий между группами по этому показателю не установлено ($p = 0,08$) (рис. 2).

Таким образом, сравнительный анализ результатов адъювантной внутрипузырной терапии больных основной и контрольной групп, сбалансированных по основным клиничко-морфологическим параметрам на основе метода псевдорандомизации, не выявил достоверных различий в безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов и прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Известно, что вакцина БЦЖ является наиболее эффективным препаратом для проведения адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного РМП и рекомендована в качестве стандартного лечения у больных групп промежуточного и высокого риска с уровнем доказательности 1a [19, 20].

В проведенных ранее сравнительных рандомизированных исследованиях и метаанализах было продемонстрировано достоверное преимущество внутрипузырной БЦЖ-терапии над стандартной ВПХТ с использованием антрациклиновых антибиотиков (доксорубицина, эпирубицина, адриамина) или митомицина у больных группы высокого риска в отношении профилактики как рецидивов, так и прогрессирования заболевания [21–23].

Дефицит вакцины БЦЖ, невозможность проведения БЦЖ-терапии по причине ее непереносимости

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп

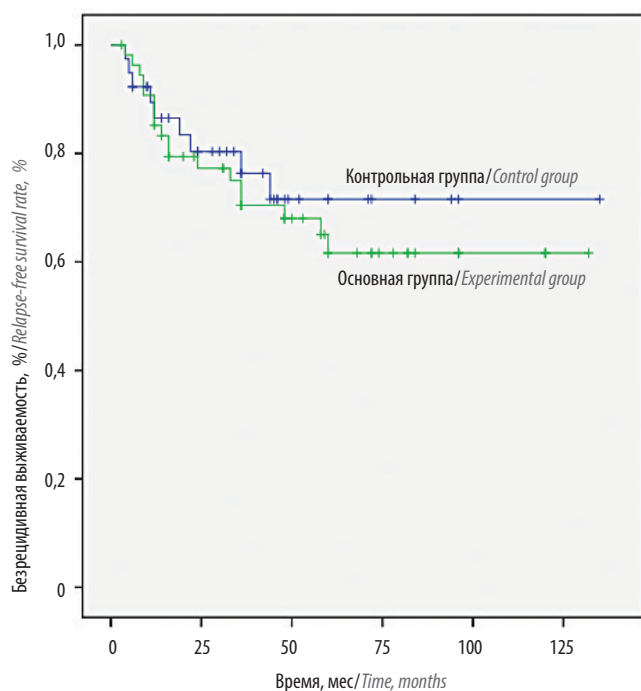
Table 1. Characteristics of patients in the experimental and control groups

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 55) Experimental group (n = 55)	Контрольная группа (n = 39) Control group (n = 39)	p
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up time, months	59	42	0,07
Медиана возраста, лет Median age, years	58	60	0,89
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	47 (85) 8 (15)	33 (82) 6 (18)	0,91
Операция, n (%): Surgery, n (%): трансуретральная резекция transurethral resection резекция resection	50 (91) 5 (9)	37 (94) 2 (6)	0,7
Повторная трансуретральная резекция через 4–8 нед от первичной операции, n (%): Repeated transurethral resection 4–8 weeks after the first resection, n (%): да yes нет no	3 (5) 52 (95)	6 (15) 33 (85)	0,11
Степень инвазии, n (%): Tumor invasion, n (%): pTa pT1	1 (2) 54 (98)	2 (5) 37 (95)	0,57
Размер опухоли, n (%): Tumor size, n (%): <3 см <3 cm ≥3 см ≥3 cm	41 (75) 14 (25)	28 (72) 11 (28)	0,57
Количество опухолей, n (%): Number of tumors, n (%): одиночные single мультифокальные multifocal	16 (29) 39 (71)	11 (28) 28 (72)	0,93
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₁ G ₂ G ₃	23 (42) 23 (42) 9 (16)	13 (33) 16 (41) 10 (26)	>0,18
Первичная опухоль, n (%) Primary tumor, n (%) Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	33 (60) 22 (40)	22 (56) 17 (44)	0,73
Карцинома <i>in situ</i> , n (%) Carcinoma <i>in situ</i> , n (%)	4 (7)	3 (8)	
Однократная послеоперационная инстилляция химиопрепарата, n (%) Single postoperative instillation of a chemotherapeutic agent, n (%)	31 (56)	16 (41)	0,14

Таблица 2. Частота рецидивов, медиана безрецидивной выживаемости, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах больных (сравнительный анализ)

Table 2. Relapse rate, median relapse-free survival, 3-year and 5-year relapse-free survival in the experimental and control groups (comparative analysis)

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 55) Experimental group (n = 55)	Контрольная группа (n = 39) Control group (n = 39)	p
Частота рецидивов, n (%) Relapse rate, n (%)	18 (33)	9 (23)	0,31
Частота прогрессии, n (%) Rate of disease progression, n (%)	1 (2)	5 (13)	0,08
Медиана безрецидивной выживаемости, мес Median relapse-free survival, months	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	—
3-летняя безрецидивная выживаемость, % 3-year relapse-free survival rate, %	71	76	0,68
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year relapse-free survival rate, %	62	72	0,63



Log-rank-тест 0,30; $p = 0,58 \rightarrow$ безрецидивная выживаемость /
Log-rank-test 0.30; $p = 0.58 \rightarrow$ relapse-free survival

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных основной и контрольной групп
Fig. 1. Relapse-free survival in the experimental and control group

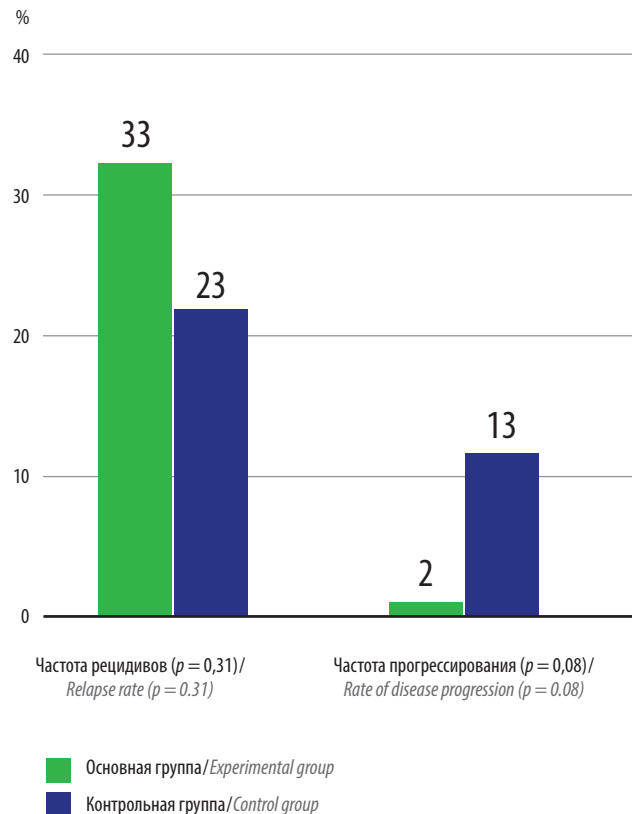


Рис. 2. Частота рецидивов и прогрессирования заболевания в основной и контрольной группах

Fig. 2. Rates of relapses and disease progression in the experimental and control group

или в связи со сложными санитарно-эпидемиологическими требованиями — все это является стимулом для разработки альтернативных методов внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного РМП, в том числе способов и методик, повышающих эффективность стандартной ВПХТ.

В настоящее время основными и наиболее изученными способами совершенствования стандартной ВПХТ считаются гипертермохимиотерапия и электрофорез химиопрепаратов. Эти методы позволяют повысить проницаемость стенки мочевого пузыря и усилить противоопухолевую активность химиопрепаратов [24, 25]. Кроме этого, повышение эффективности ВПХТ может быть достигнуто путем применения химиопрепаратов, не являющихся стандартными для лечения больных группы промежуточного и/или высокого риска, например, таких как гемцитабин, доцетаксел [26, 27]. Однако применение оптимизированных методов ВПХТ не является стандартом лечения больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска и рекомендовано только в качестве альтернативы внутрипузырной БЦЖ-терапии в тех случаях, когда ее проведение невозможно или она неэффективна [28].

В проведенном нами исследовании мы продемонстрировали высокую эффективность инстилляций химиопрепаратов с проводником лекарственных препаратов — АГТ в качестве адъювантной ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска.

Установлено, что несмотря на более высокую эффективность адъювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии в отношении профилактики рецидивов заболевания по сравнению с таковой при адъювантной ВПХТ с АГТ, различия в частоте рецидивов и показателях 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости между группами составили всего 5, 10 и 10 % соответственно и оказались статистически незначимыми ($p > 0,5$).

Следует отметить, что у больных, получивших адъювантную ВПХТ с АГТ, реже наблюдалось прогрессирование заболевания по сравнению с пациентами, получившими БЦЖ-терапию: различия в частоте прогрессирования между группами составили 11 %

и были близки к статической значимости (2 % в основной группе против 13 % в контрольной группе; $p = 0,08$).

Для минимизации ошибки выборки и снижения риска влияния на результаты различных методик лечения основных клинико-морфологических характеристик больных, включенных в исследование, мы применили метод псевдорандомизации, или propensity score matching, — многоэтапный статистический анализ на основе расчета и сравнения (matching) индексов соответствия (propensity score, PS), т.е. вероятности попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик. Псевдорандомизация на основе propensity score matching позволила сбалансировать исследуемые группы больных между собой и получить более достоверные результаты сравнения эффективности адъювантной ВПХТ с АГТ и БЦЖ-терапии.

Несмотря на применение метода псевдорандомизации, мы считаем, что методологическими ограничениями нашего исследования явились ретроспективный характер и небольшое число больных в сравниваемых группах.

Все это указывает на необходимость планирования более крупных, проспективных, рандомизированных клинических исследований, направленных на дальнейшую оценку эффективности ВПХТ с АГТ в сравнении со стандартными методами адъювантной внутрипузырной терапии у больных немышечно-инвазивным РМП, в том числе с использованием поддерживающего режима инстилляций химиопрепаратов с АГТ.

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного сравнительного исследования с использованием метода псевдорандомизации показали, что адъювантная ВПХТ с АГТ позволяет получить сопоставимые с внутрипузырной БЦЖ-терапией основные показатели эффективности и, следовательно, может применяться в качестве альтернативного метода лечения у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Babjuk M., Burger M., Comperat E. M. et al. European Association of Urology Guidelines on Nonmuscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ): 2019 update. Eur Urol 2019;76(5):639–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
2. Chang S. S., Boorjian S. A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder Cancer: AUA/SUO guideline. J Urol 2016;196 (4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro. 2016.06.049.
3. Злокачественные опухоли (спецвыпуск журнала): практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2018. 704 с. [Malignant tumors (special issue of the journal): practical guideline of the Russian Society of Clinical Oncology. Pharmacotherapy of malignant tumors. Supportive therapy in oncology. Ed.: V.M. Moiseenko. Moscow: Russian Public Organization “Russian Society of Clinical Oncology”, 2018. 704 p. (In Russ.)].
4. Böhle A., Jocham D., Bock P. R. Intravesical bacillus Calmette–Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169(1):90–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3.

5. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.016.
7. Солодова А.А. БЦЖ-терапия в России: инстинкт самосохранения и министерские документы. *Урология сегодня* 2019;2(52). Доступно по: <http://www.urotoday.ru/article/id-171>. [Solodova A.A. BCG therapy in Russia: survival instinct and Ministerial documents. *Urologiya segodnya = Urology Today* 2019;2(52). Available at: <http://www.urotoday.ru/article/id-171>. (In Russ.)].
8. Davies B.J., Hwang T.J., Kesselheim A.S. Ensuring access to injectable generic drugs: the case of intravesical BCG for bladder cancer. *N Engl J Med* 2017;376(15):1401–3. DOI: 10.1056/NEJMp1615697.
9. Зорина М.М., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Правовые основы BCG-терапии для лечения рака мочевого пузыря в условиях муниципальных поликлиник. *Туберкулез и болезни легких* 2016;94(10):55–61. [Zorina M.M., Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P. Legal aspects of BCG therapy for bladder cancer in municipal outpatient clinics. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases* 2016;94(10):55–61. (In Russ.)].
10. Odds J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guérin in intermediate- and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
11. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2.
12. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces the recurrence rate compared with shortterm intravesical chemotherapy and shortterm therapy with bacillus Calmette–Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(4):1123–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.063.
13. Veeratterapillay R., Heer R., Johnson M.I. et al. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer—therapy options during intravesical BCG shortage. *Curr Urol Rep* 2016;17(9):68. DOI: 10.1007/s11934-016-0625-z.
14. Новые технологии в медицине. Тизоль: сборник научных статей. Под ред. В.И. Шилко. Екатеринбург: УГМА, 2003. 152 с. [New technologies in medicine. Tizol: collection of research articles. Ed.: V.I. Shilko. Yekaterinburg: UGMA, 2003. 152 p. (In Russ.)].
15. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль: сборник материалов межобластной конференции (15 марта 2001 г.). Екатеринбург: УГМА. 80 с. [New technologies in medicine. Tizol: proceedings of the regional conference (15 March 2001). Yekaterinburg: UGMA. 80 p. (In Russ.)].
16. Замятин А.В., Мареф В.О., Орлов А.С. и др. Отдаленные результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии с аквакомплексом глицеросольвата титана у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. *Онкоурология* 2019;15(1):92–100. [Zamyatin A.V., Mager V.O., Orlov A.S. et al. Long-term results of adjuvant intravesical chemotherapy with titanium glycerosolvate aquacomplex in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):92–100. (In Russ.)].
17. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55.
18. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях. *Экология человека* 2016;(7):51–60. [Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatoval M.A., Dyusupov A.A. Propensity score matching as a new statistical method for eliminating systematic differences in the compared groups in the analysis of quantitative outcomes in observational studies. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2016;(7):51–60. (In Russ.)].
19. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
20. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer Version 3, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf. Accessed July, 2019.
21. Martínez-Piñero J.A., León J.J., Martínez-Piñero L. Jr et al. Bacillus Calmette–Guérin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990;143(3):502–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40002-4.
22. Chou R., Selph S., Buckley D. et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(5):1189–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.090.
23. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
24. Arends T.J., van der Heijden A.G., Witjes J.A. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2014;192(3):708–13. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.101.
25. Di Stasi S.M., Valenti M., Verri C. et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):871–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70190-5.
26. Bendary L., Khalil S., Shahin A., Nawar N. 1655 intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette–Guérin (BCG) in treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: short term comparative study. *J Urol* 2011;185:e664–5.
27. Barlow L.J., McKiernan J.M., Benson M.C. Longterm survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette–Guérin therapy. *J Urol* 2013;189(3):834–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.068.
28. Kamat A.M., Colombel M., Sondi D. et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: definition, treatment options and management recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). *Nat Rev Urol* 2017;14(4):244–55. DOI: 10.1038/nrurol.2017.16.

Вклад авторов

А.В. Замятин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин, С.Е. Завацкий, Д.А. Коваленко, В.П. Щеглова: получение данных для анализа;

С.А. Берзин, А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.V. Zamyatin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;

V.O. Mager, A.S. Orlov, K.A. Il'in, S.E. Zavatskiy, D.A. Kovalenko, V.P. Shcheglova: obtaining data for analysis;

S.A. Berzin, A.V. Zyryanov: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Замятин / A.V. Zamyatin: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1.

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

Статья поступила: 21.05.2020. Принята к публикации: 10.08.2020.

Article submitted: 21.05.2020. Accepted for publication: 10.08.2020.

Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России

Л.В. Болотина¹, И.Н. Заборский², К.Н. Сафиуллин², Э.В. Гурин³, Л.Н. Володина⁴, Е.С. Семёнова⁵,
А.А. Гурчев⁶, О.П. Гладких⁷, А.С. Жабина⁸, А.В. Тарасова⁹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;
³ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;
⁴ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390013 Рязань, ул. Дзержинского, 11;
⁵Госпитальные клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 4;
⁶ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;
⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5г;
⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;
⁹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443029 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Цель исследования — обобщить опыт применения винфлунина в реальной клинической практике нескольких онкологических учреждений России при метастатическом уротелиальном раке.

Материалы и методы. Проанализированы эффективность, безопасность применения препарата у 15 больных уротелиальным раком, получивших лечение в 8 различных лечебно-профилактических учреждениях России, не вошедших в предшествующий анализ, опубликованный в 2018 г.

Результаты. Клиническая эффективность винфлунина (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) составила 73,3 %. У 1 пациента был достигнут полный ответ на лечение. Медиана длительности ответа составила 3,8 мес. Показатель 6-месячной и 1-годовой общей выживаемости — 93,3 %. Частота нежелательных реакций зафиксирована на уровне 53,5 %, большинство из них были I–II степеней тяжести. Лишь у 1 пациента отмечена нейтропения IV степени.

Заключение. В проведенном анализе клиническая эффективность винфлунина у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком оказалась даже несколько выше результатов, полученных в регистрационном исследовании, а также в других известных европейских исследованиях из реальной клинической практики. Это позволяет подтвердить целесообразность применения винфлунина у больных, имеющих прогрессирование после платиносодержащей химиотерапии при метастатическом уротелиальном раке.

Ключевые слова: уротелиальный рак, винфлунин, эффективность, безопасность

Для цитирования: Болотина Л.В., Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н. и др. Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования. Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России. Онкоурология 2020;16(3):135–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-135-142



Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia

L. V. Bolotina¹, I. N. Zaborskiy², K. N. Safiullin², E. V. Gurin³, L. N. Volodina⁴, E. S. Semyonova⁵, A. A. Gurchev⁶,
O. P. Gladkikh⁷, A. S. Zhabina⁸, A. V. Tarasova⁹

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

²A.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;

³Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;

⁴Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Dzerzhinskogo St., Ryazan 390013, Russia;

⁵Clinics of Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia;

⁶Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary; 5g Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia, Russia;

⁸Saint-Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A (lit. A) Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

⁹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443029, Russia

Objective. There is the second generalized analysis of administration of vinflunine in real clinical practice in Russia.

Materials and methods. This analysis gathered 15 patients with urothelial carcinoma treated using this medicine in 8 cancer centers in Russia. We assessed efficacy, safety profile of vinflunine in this subset of patients.

Results. Clinical efficacy of vinflunine (complete response + partial response + stable disease) was 73.3 %, one patient demonstrated complete response. Median of response duration accounts for 3.8 months. Six-month and 1-year survival rate made up 93.3 %. Adverse events were observed in 53.5 %, with only one episode of neutropenia 4 grade.

Conclusion. In our second analysis vinflunine was more effective than in randomized clinical trial and other studies from real practice in Europe. Thus, we confirm expediency to administer of vinflunine for metastatic urothelial carcinoma.

Key words: urothelial cancer, vinflunine, efficacy, safety

For citation: Bolotina L.V., Zaborskiy I.N., Safiullin K.N. et al. Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia. *Onko-urologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(3):135–42. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) характеризуется наиболее высоким уровнем развития рецидивов среди всех урологических злокачественных опухолей, возникающих после первичного лечения. В Северной и Южной Америке, европейских и азиатских странах среди гистологических форм наиболее часто встречается уротелиальная карцинома. Другие морфологические типы представлены плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Лечебные подходы, используемые при РМП, весьма разнообразны и базируются на принадлежности опухоли к немusечно-инвазивному или musечно-инвазивному типу. Для каждого из указанного типа европейские, американские, а также отечественные рекомендации предусматривают возможность использования как только хирургических, так и комбинированных подходов. При musечно-инвазивном РМП наиболее оправданным является выполнение радикальной цистэктомии, поскольку альтернативный вариант — тримодальная терапия — характеризуется достоверно более низкими показателями общей и опухолевоспецифической выживаемости при существенно большей стоимости [1, 2]. Однако даже при выполнении радикальной цистэктомии приблизительно у половины больных развивается рецидив заболевания независимо от исходной стадии процесса и вовлечения лимфатических узлов. Не более чем у 30 % пациентов возникает изолированный локальный рецидив, тогда как наиболее часто реализуются отдаленные метастазы.

В ряде клинических ситуаций пациентам может назначаться неоадьювантная химиотерапия (ХТ). Целесообразность внедрения неоадьювантного этапа была обоснована как отдельными результатами, так и данными метаанализа 11 клинических исследований, которые продемонстрировали выигрыш в показателях общей выживаемости в 5 % [3]. Однако в случае выполнения на 1-м этапе операции и при выявлении факторов неблагоприятного прогноза при патоморфологическом исследовании пациентам может назначаться адьювантная ХТ, хотя доказательств ее эффективности существенно меньше [4].

Для 10–15 % больных, имеющих на момент установления диагноза отдаленные метастазы, фиксируется крайне высокий уровень смертности. Лишь 5 % из них переживают 5-летний рубеж [1, 5]. До появления эффективных режимов ХТ медиана общей продолжительности жизни этой группы больных не превышала 3–6 мес [1]. ХТ в настоящее время является стандартом 1-й линии лечения и позволяет эффективно контролировать симптомы болезни и увеличивать продолжительность жизни больных [1]. Однако, несмотря на очевидную эффективность платиносодержащей терапии, довольно большое число пациентов не получают этот вид лечения. Анализ зарубежной литературы выявил ряд факторов, влияющих на доступность ХТ. Среди них оказались принадлежность пациента к низкому социально-экономическому

классу и отсутствие семьи [6, 7]. Отсутствие адекватного лечения, безусловно, приводит к высокому показателю смертности по сравнению с таковым при другой онкоурологической патологии, о чем уже упоминалось выше. Еще одна причина снижения показателей выживаемости, которая играет роль независимо от страны проживания, — низкий функциональный статус больного. Так, функциональный статус Карновского менее 80 % и наличие висцеральных метастазов оказались независимыми факторами неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости после проведения платиносодержащей ХТ, добавление которой может обеспечить увеличение продолжительности жизни до 15 мес [1].

Итак, ХТ остается стандартом лечения метастатической формы или IVB стадии РМП. В настоящее время доступно большое разнообразие лекарственных препаратов, но препараты платины (цисплатин, карбоплатин) являются основными в режимах 1-й линии. Однако известно, что все цитостатики обладают типичными токсическими воздействиями на организм пациента. К наиболее значимым нежелательным реакциям относятся слабость, иммуносупрессия, цитопения с возможными рисками развития инфекций, кровотечения, нарушения электролитного баланса, поражения почек, снижения слуха и развития нейтропатии.

В последние несколько лет альтернативой цитостатическим комбинациям стало применение другого класса препаратов — ингибиторов точек иммунного контроля, помогающих собственной иммунной системе лучше распознавать опухолевые клетки. В мире одобрены 5 препаратов, блокирующие PD-1/PD-L1 на лимфоцитах, опухолевых или иммунокомпетентных клетках [8–12]. В нашей стране перечень одобренных к использованию препаратов при уротелиальном раке несколько короче и включает только атезолизумаб, пембролизумаб и ниволумаб. В дополнение к цитостатикам в мире, но пока не в нашей стране, одобрены еще 2 препарата, которые могут применяться при прогрессировании заболевания после использования цитостатиков и иммуноонкологических средств. Первый из них — enfortumab vedotin — является конъюгатом моноклонального антитела с цитостатиком [13]. К настоящему времени Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрено еще одно лекарственное средство, которое может использоваться при наличии в опухоли мутаций в генах *FGFR2* или *FGFR3*. Это пероральный препарат erdafitinib [14].

При обсуждении стратегии лекарственного лечения распространенного РМП необходимо отметить, что основная роль отводится платиносодержащей терапии и лишь при абсолютных противопоказаниях к применению препаратов платины в 1-й линии лечения могут назначаться ингибиторы контрольных точек

иммунного ответа. Новый лечебный подход, определенный экспертами как «меняющий клиническую практику», обсуждался на прошедшем в 2020 г. конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO). На основании положительных результатов исследования JAVELIN Bladder 100 Trial экспертами было признано целесообразным внедрять изученный подход в клиническую работу. В исследовании группе пациентов с распространенным уротелиальным раком, не имевших прогрессирования после 4 курсов платиносодержащей ХТ 1-й линии, в качестве поддерживающей терапии назначали введения авелумаба (ингибитор PD-L1). Медиана ожидаемой продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии составила 21,4 мес, что на 7,1 мес больше, чем в контрольной группе (относительный риск 0,69; $p = 0,0005$). В подгруппе больных с PD-L1⁺-опухолями эффективность оказалась еще выше (относительный риск 0,56; 1-sided $p = 0,0003$). Медиана общей выживаемости не была достигнута в сравнении с 17,1 мес у больных, получивших только ХТ. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни наблюдалось в том числе среди больных с наличием висцеральных метастазов [15]. Таким образом, использование новых стратегий с применением в рамках 1-й линии платиносодержащих схем и иммуноонкологических препаратов ставит еще больше сложных вопросов при прогрессировании заболевания. В нашей стране в такой ситуации наиболее оправданным становится использование винфлунина. С учетом результатов европейского опыта применения винфлунина в реальной клинической практике можно более четко отобрать группу больных, у которых использование этого лекарственного средства будет представляться максимально обоснованным. В России к настоящему времени накопился достаточный опыт применения винфлунина у пациентов с уротелиальным раком, имеющих прогрессирование после одной или нескольких предшествующих линий терапии, включая ингибиторы контрольных точек.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности винфлунина.

Материалы и методы

Нами проведен 2-й ретроспективный анализ применения винфлунина в клинической практике, в котором приняли участие 8 лечебных учреждений нескольких регионов России. В данный анализ включали пациентов, не вошедших в предшествующий, опубликованный в 2018 г. [16], с морфологически верифицированным распространенным уротелиальным раком, получивших в условиях реальной клинической практики минимум 3 курса винфлунина. Сбор данных проводился с января 2017 г. по октябрь 2019 г. и включил сведения о 15 пациентах, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах.

Основной целью анализа явилась оценка эффективности винфлунина, которую определяли достижением клинического ответа (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация), и безопасности проводимого лечения. Помимо этого, изучали длительность достигнутого ответа и показатели 6- и 12-месячной выживаемости. Характеристики пациентов и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных и опухолевого процесса ($n = 15$)
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients ($n = 15$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	14 1
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	62,4 (54–80)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0–1 2	13 (86,7) 2 (13,3)
Степень злокачественности high grade, n (%) High-grade tumor, n (%)	4 (26,6)
HER2-положительный статус опухоли, n (%) HER2-positive tumor, n (%)	2 (13,3)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): мочевой пузырь bladder мочеточник ureter почечная лоханка renal pelvis	12 (80) 2 (13,3) 1 (6,7)
Локализация метастазов, n (%): Location of metastases, n (%): локальный нерезектабельный рецидив local non-resectable recurrent tumor лимфатические узлы малого таза pelvic lymph nodes забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes кости скелета bones легкие lungs печень liver >1 зоны метастатического поражения >1 area affected by metastases	3 (20,0) 4 (26,6) 4 (26,6) 2 (13,3) 1 (6,7) 2 (13,3) 8 (53,3)

Результаты

У подавляющего числа больных ($n = 12$; 80 %) первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 2 пациентов установлен рак мочеточника и у 1 – рак почечной лоханки. Морфологическая форма опухоли во всех случаях была представлена уротелиальным раком, у 4 пациентов определена уротелиальная карцинома high grade. Следует отметить, что у 2 больных опухоль имела HER2-положительный статус. Среди больных, включенных в анализ, 80 % пациентов имели обширное метастатическое поражение, в том числе с наличием висцеральных метастазов (20 %). Более половины из них имели 2 зоны метастатического поражения и более. Лишь 1 из 15 пациентов не выполняли удаление первичного очага. Необходимо отметить, что все больные с метастатическим поражением костей получали стандартную терапию остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносумаб).

Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Предшествующее лечение ($n = 15$)
Table 2. Previous treatment ($n = 15$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Хирургическое лечение, n (%) Surgery, n (%)	14 (93,3)
Лучевая терапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	5 (66,7)
Медиана числа предшествующих линий химиотерапии (диапазон) Median number of chemotherapy lines (range)	2 (0–6)
Предшествующая химиотерапия, n (%): Previous chemotherapy, n (%): гемцитабин + цисплатин gemcitabine + cisplatin гемцитабин + карбоплатин gemcitabine + carboplatin	12 (80) 2 (20)
Предшествующая платиносодержащая химиотерапия отсутствовала, n (%) No previous platinum-containing chemotherapy, n (%)	1

Лишь у 1 больного винфлунин для лечения диссеминированного процесса был назначен в 1-й линии терапии. Подавляющее число пациентов (60 %) получали препарат в рамках зарегистрированных показаний, в качестве 2-й линии после неэффективности платиновых производных. Дополнительно у 2 больных число предшествующих линий лечения составило 2, 1 пациенту проведено 3 линии лекарственной терапии, 2 больных до винфлунина получили 6 различных вариантов противоопухолевого лекарственного лечения.

До назначения винфлунина 5 (66,7 %) пациентам проводили лучевую терапию на область малого таза.

У всех пациентов, получавших до назначения винфлунина ХТ, при прогрессировании заболевания в качестве 1-й линии использовался платиносодержащий режим, из них у 12 (80 %) – комбинация цисплатина с гемцитабином, у 2 (20 %) – гемцитабина с карбоплатином.

Эффективность 1-й линии терапии (платиносодержащей) представлена в табл. 3.

Таблица 3. Ответ на 1-ю линию химиотерапии (n = 14)

Table 3. Response to first-line treatment (n = 14)

Ответ Response	n (%)
Полная регрессия Complete response	1 (7,1)
Частичная регрессия Partial response	3 (21,4)
Стабилизация Stable disease	5 (35,7)
Прогрессирование Progressive disease	5 (35,7)

У каждого 3-го больного зафиксирован объективный ответ на 1-ю линию терапии, также в равных пропорциях наблюдались стабилизация и прогрессирование процесса на фоне платиносодержащего режима. Прогрессирование заболевания было представлено метастатическим поражением лимфатических узлов малого таза у 4 больных, 4 пациента имели метастазы в лимфатических узлах забрюшинного пространства. У 3 пациентов отмечен лишь локальный рецидив, не подлежащий повторному удалению, у 2 – метастазы в костях скелета. Оставшиеся 3 пациента имели висцеральные метастазы: 2 – метастазы в печени и 1 – метастазы в легких. Более половины включенных в анализ пациентов (53,3 %) имели несколько зон метастатического поражения (см. табл. 1).

Напомним, что у 5 больных ранее проводилась лучевая терапия на область малого таза. Очевидно, это явилось поводом провести стартовую редукцию дозы винфлунина 4 больным: у 2 пациентов лечение было начато с дозы 280 мг/м², у 2 – с дозы 250 мг/м². У остальных 73 % пациентов стартовая доза соответствовала стандартной 320 мг/м².

Оценку эффективности во всех центрах в рамках клинической практики проводили после каждых 2 курсов лечения согласно критериям RECIST [17].

Всего было проведено 85 циклов ХТ винфлунином с колебаниями от 1 до 9 курсов. Наибольшее число пациентов (46,7 %) получили 6 запланированных курсов, по 2 больных получили 3,5 и 7 курсов, 2 больным выполнено 4 и 9 курсов соответственно.

Данные, полученные в результате проведенного лечения, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка эффективности терапии винфлунином (n = 15)

Table 4. Efficacy of vinflunine (n = 15)

Показатель Characteristic	Значение Value
Полная регрессия, n (%) Complete response, n (%)	1 (6,6)
Частичная регрессия, n (%) Partial response, n (%)	7 (46,7)
Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%)	3 (20,0)
Прогрессирование, n (%) Progressive disease, n (%)	4 (26,7)
Общий ответ, n (%) Overall response, n (%)	8 (53,3)
Клинический ответ >6 мес, n (%) Clinical response >6 months, n (%)	11 (73,3)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	3,8 (2 – не достигнута) 3.8 (2 – not reached)

Необходимо отметить, что в рамках настоящего анализа у 1 (6,6 %) больного зарегистрирован полный ответ на терапию винфлунином. Это достаточно удивительный результат, так как до назначения винфлунина пациент получил 6 различных линий предшествующего лечения с крайне коротким ответом на 1 платиносодержащую схему, составившем 4 мес. Частота частичных регрессий составила 46,7 %, у 20 % больных удалось достичь стабилизации процесса. У 3 пациентов длительность достигнутого ответа превысила 6 мес. Среди них 1 пациент получал винфлунин в качестве 1-й линии при прогрессировании через 14 мес от первичного лечения, включавшего цисплатин в составе режима адъювантной терапии. Через 6 мес от начала терапии 1 больной с частичным ответом и без признаков прогрессирования заболевания умер от причин, не связанных с онкологической патологией. Полученные результаты свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности препарата, так как каждый 5-й больной имел висцеральные метастазы, а часть пациентов (30 %) получали препарат в качестве 3-й и последующей линии терапии диссеминированного процесса. Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования (время от начала применения винфлунина до прогрессирования заболевания или смерти) в среднем составила 3,8 мес, отмечены случаи длительного сохранения ответа (>6 мес). Полный ответ зафиксирован при метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов, обнаруженных синхронно с первичной опухолью.

Вновь хочется отметить, что противоопухолевая активность препарата была зафиксирована независимо от объема ранее проведенного лечения. Так, в 2 случаях препарат оказался эффективным в 7-й линии терапии, а также после применения анти-PD-L1-агента у 1 пациента. Тем не менее у большинства пациентов ($n = 9$), включенных в анализ, винфлунин назначали во 2-й линии терапии местно-распространенного или метастатического процесса после использования платиносодержащей ХТ, что соответствует зарегистрированным показаниям.

При анализе соотношения достигнутого ответа со степенью дифференцировки уротелиального рака отметить четкой зависимости не представляется возможным. Так, при уротелиальной карциноме high grade/G₃, зафиксированной у 4 больных, у 2 пациентов ответ на лечение выражался в прогрессировании заболевания, у 2 наблюдались длительно сохраняющиеся частичные ответы.

На момент проведения анализа все больные завершили терапию винфлунином. Основной причиной отмены послужила реализация запланированного объема терапии. Другая причина отмены препарата — прогрессирование заболевания. Необходимо отметить, что нежелательные явления не служили поводом преждевременной отмены лечения ни в одном случае (табл. 5).

Нежелательные явления различной степени тяжести зафиксированы у 8 (53,3 %) из 15 пациентов. У

Таблица 5. Причины отмены терапии винфлунином ($n = 15$)Table 5. Causes of vinflunine cessation ($n = 15$)

Причина отмены терапии Causes of therapy cessation	n (%)
Прогрессирование заболевания и другие причины* Disease progression and other causes*	5 (33,3)
Завершение всего объема запланированной терапии Treatment completed	10 (66,7)
Нежелательные явления Adverse events	0

*Один больной с частичным ответом и без признаков прогрессирования заболевания умер от причин, не связанных с онкологической патологией, через 6 мес от начала терапии.

*One patient with a partial response and no signs of disease progression died from causes not related to oncological pathology 6 months after the start of therapy.

оставшихся 7 больных не отмечено никаких негативных проявлений (табл. 6).

Спектр гематологических токсических реакций был представлен нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией. Среди негематологических проявлений зафиксированы тошнота/рвота, снижение массы тела, запор, миалгия и нейропатия. Большинство нежелательных явлений были I–II степеней тяжести. Кроме этого, нейропатия

Таблица 6. Нежелательные явления на фоне терапии винфлунином ($n = 15$), nTable 6. Vinflunine-associated adverse events ($n = 15$), n

Нежелательное явление Adverse event	Все степени All grades	I степень тяжести Grade I	II степень тяжести Grade II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV
Нейтропения Neutropenia	4	—	2	—	1
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1	—	—	—	—
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	3	—	3	—	—
Анемия Anemia	6	2	3	1	—
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	4	4	—	—	—
Астения Asthenia	4	2	2	—	—
Снижение массы тела Weight loss	3	—	—	—	—
Запор Constipation	2	—	—	—	—
Миалгия Myalgia	2	—	—	—	—
Нейропатия Neuropathy	1	—	—	—	—

отмечена у 1 пациента, ранее получившего 6 линий противоопухолевого лечения, что делает сомнительным вклад именно винфлунина в данное проявление.

В связи с достаточно благоприятным профилем безопасности редукция дозы в процессе терапии потребовалась лишь 1 пациенту 66 лет, получавшему винфлунин в качестве 2-й линии лечения по поводу локального рецидива и ранее получившего лучевую терапию на область малого таза.

Заключение

На основании очередного проведенного анализа данных по применению винфлунина в реальной клинической практике можно констатировать, что клиническая эффективность препарата при его использовании у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком оказалась даже несколько выше результатов, полученных в регистрационном исследовании [18], а также в других известных европейских исследованиях из реальной клинической практики [19–27], и составила 53,3 %. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась сопоставимой с данными, полученными в ряде вышеупомянутых европейских исследований [19, 23, 24].

Несмотря на небольшое число клинических наблюдений, представленный анализ вновь позволяет

подтвердить ранее определенные тенденции использования винфлунина в клинической практике. В первую очередь обращает внимание тот факт, что у некоторых больных удается достичь ответа на терапию даже в поздних линиях (более 3-й), а также отмечается длительное сохранение ответа в любой линии. Очевидно, существуют пока неизвестные характеристики опухоли, которые обеспечивают такие высокие результаты. В рамках проведенного анализа винфлунин оказался эффективным в том числе у больных с метастатическим поражением печени. У обоих пациентов был достигнут частичный ответ, который сохранился после завершения всех запланированных 6 курсов лечения. Спектр побочных реакций полностью соответствовал данным, полученным в ходе международных исследований. Показатель 6-месячной и 1-годовой общей выживаемости составил 93,3 %, однако напомним, что смерть не была связана с прогрессированием заболевания. Частота токсических проявлений оказалась невысокой, что, возможно, связано с неполным репортированием нежелательных явлений в первую очередь из-за недооценки пациентами значимости нарушений, если они не приводят к ухудшению общего состояния. Винфлунин подтвердил безопасный и прогнозируемый профиль токсичности, что позволяет его использовать в условиях дневного стационара.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65 (4):778–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
2. Williams S.B., Shan Y., Ray-Zack M.D. et al. Comparison of costs of radical cystectomy vs trimodal therapy for patients with localized muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg* 2019;154(8):e191629. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1629.
3. Winquist E., Kirchner T.S., Segal R. et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33.
4. Apolo A.B., Vogelzang N.J., Theodorescu D. New and promising strategies in the management of bladder cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:105–12. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.105.
5. Korkes F., Palou J. High mortality rates after radical cystectomy: we must have acceptable protocols and consider the rationale of cutaneous ureterostomy for high-risk patients. *Int Braz J Urol* 2019;45(6):1090–3. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.05.03.
6. Klapheke A., Yap S.A., Pan K., Cress R.D. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36 (6):308.e19–25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.008.
7. DelFattore J. Death by Stereotype? Cancer treatment in unmarried patients. *N Engl J Med* 2019; 381(10):982–5. DOI: 10.1056/NEJMms1902657.
8. Merck KGaA. US FDA breakthrough therapy designation and submission of application for Bavencio for first-line maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. [Press release] April 9, 2020.
9. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M. et al. Comparing progression-free survival (PFS) in second-line (2L) urothelial carcinoma (UC) treatments from single-arm trials: Importance of using appropriate methods. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 6):573.
10. Baldini C., Champiat S., Vuagnat P., Massard C. Durvalumab for the management of urothelial carcinoma: a short review on the emerging data and therapeutic potential. *Onco Targets Ther* 2019;12:2505–12. DOI: 10.2147/OTT.S141040.
11. Teo M.Y., Seier K., Ostrovnaya I. et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1685–94. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740.
12. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
13. Rosenberg J.E., O'Donnell P.H., Balar A.V. et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592–600. DOI: 10.1200/JCO.19.01140.
14. Loriot Y., Necchi A., Park S. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323.
15. Powles T. 2020 American Society of Clinical Oncology annual meeting: Abstract LBA1. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L)

- chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. Available at: <https://meeting-library.asco.org/record/186872/slide>.
16. Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Винфлуин во 2-й линии терапии у больных распространенным переходо-клеточным раком мочевого пузыря в клинической практике: результаты наблюдательного исследования. Онкоурология 2017;13(3):110–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-110-118. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B. et al. Vinflunine as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma: Russian observational study Onkourologiya = Cancer Urology 2017; 13(3):110–8. (In Russ.)].
 17. Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. Eur Radiol 2010;20 (6):1456–67. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.
 18. 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.
 19. Médioni J., Di Palma M., Guillot A. et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. BMC Cancer 2016;16(1):217. DOI: 10.1186/s12885-016-2262-9.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Hussain S.A. ESMO 2016:abstract #800P and poster.
 23. Passalacqua R. ASCO 2016:abstract #e16031.
 24. 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.
 25. Culine S., Theodore C., De Santis M. et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer 2006;94(10):1395–401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603118.
 26. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M. et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer 2009;115 (18):4110–7. DOI: 10.1002/cncr.24460.
 27. 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.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, совокупный анализ данных, редактирование; И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Э.В. Гури, Л.Н. Володина, Е.С. Семёнова, А.А. Гурчев, О.П. Гладких, А.С. Жабина, А.В. Тарасова: сбор данных для анализа.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications of the article's theme, article writing, aggregate data analysis, editing; I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.V. Gurin, L.N. Volodina, E.S. Semyonova, A.A. Gurchev, O.P. Gladkikh, A.S. Zhabina, A.V. Tarasova: collecting data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.05.2020. Принята к публикации: 02.08.2020.

Article submitted: 22.05.2020. Accepted for publication: 02.08.2020.

Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения

Р.В. Новиков^{1, 2}, С.Н. Новиков¹, В.В. Протошак³, И.Б. Джалилов²

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Роман Владимирович Новиков novikov-spb@mail.ru

За последние годы в терапии рака предстательной железы произошли существенные изменения. Современные технологии лучевого лечения начинают занимать лидирующие позиции не только при локализованных и местно-распространенных формах заболевания, но и в случае олигометастатического процесса. Это побуждает естественный интерес к различным аспектам лучевой терапии рака предстательной железы, в частности ее влиянию на статус эректильной функции. Анализ отечественной литературы свидетельствует о фактически полном отсутствии публикаций, посвященных возможностям лучевой терапии сохранять потенцию после лечения. Целью настоящей работы явилась потребность освещения данной критически важной проблемы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, брахитерапия, стереотаксическая лучевая терапия, эректильная дисфункция

Для цитирования: Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. Онкоурология 2020;16(3):143–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152



Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy

R. V. Novikov^{1, 2}, S. N. Novikov¹, V. V. Protoshchak³, I. B. Dzhaliylov²

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

²Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

³S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

In recent years, significant changes have taken place in the treatment of prostate cancer. Modern radiation treatment technologies are beginning to take a leading position not only in localized and locally-advanced forms of the disease, but also in the case of oligometastatic process. This encourages a natural interest in various aspects of radiation therapy of prostate cancer, in particular its effects on erectile function status. Analysis of domestic literature shows the complete absence of publications on the technical possibilities of radiation therapy to preserve potency after treatment. The purpose of this work was to highlight this critical issue.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, brachytherapy, stereotactic radiation therapy, erectile dysfunction

For citation: Novikov R. V., Novikov S. N., Protoshchak V. V., Dzhaliylov I. B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):143–52. (In Russ.).

Введение

Применение лучевой терапии (ЛТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) демонстрирует неуклонный рост в течение последних лет. Еще недавно облучение рассматривалось как альтернатива при невозможности

осуществить радикальную операцию. Результаты целого ряда исследований доказывают равнозначную эффективность современной ЛТ и радикальной простатэктомии (РПЭ) [1–3]. В соответствии с рекомендациями National Cancer Comprehensive Network (NCCN 2019)

различные варианты ЛТ рассматриваются в качестве приоритетных в подавляющем большинстве клинических ситуаций, и только у больных группы промежуточного риска неблагоприятного прогноза с предполагаемой продолжительностью жизни более 10 лет в перечне возможных лечебных опций РПЭ стоит на 1-м месте [4]. Помимо смены взглядов на роль «золотого стандарта» лечения РПЖ, не менее значимые тенденции наблюдаются в рамках самой ЛТ. Так, по данным американского ракового регистра, прослеживается стабильное ежегодное увеличение удельного веса одного из наиболее современных методов ЛТ РПЖ — стереотаксической ЛТ (СТЛТ) [5]. Высказывается предположение, что в обозримом будущем СТЛТ окажет существенное влияние на подходы в лечении, сократив число пациентов, находящихся под активным наблюдением, в сторону более радикального лечения за счет своей высокой эффективности, безопасности и короткого срока лечения в амбулаторных условиях.

Стандартная внутритканевая ЛТ и дистанционная ЛТ (ДЛТ) характеризуются приблизительно одинаковым уровнем радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД), достигающим 50–55 % к исходу 5-летнего срока наблюдения [6]. Разработка методик ЛТ, направленных на максимальное снижение дозовой нагрузки на анатомические образования, обеспечивающих эректильную функцию (ЭФ), может существенно повысить число пациентов, сохраняющих потенцию на протяжении длительного времени, сделав тем самым ЛТ еще более привлекательной.

Концепция sexual(erectile function)-sparing radiotherapy

Современные представления о РИЭД дают право рассматривать в качестве основных 3 патогенетических механизма: перфузионные нарушения, обусловленные повреждением кровоснабжающих кавернозные тела артериальных сосудов; диссинергия биомеханики

эректильной (кавернозной) ткани, вызванная сокращением числа гладкомышечных элементов трабекул и снижением эластичности белочной оболочки; снижение проводимости нервных импульсов в автономных волокнах кавернозных нервов (простатического нервного сплетения) [7]. В отличие от РПЭ, при которой основная роль в послеоперационной эректильной дисфункции (ЭД) принадлежит повреждению кавернозных нервов, идущих в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), удельный вес вышеперечисленных патологических процессов в развитии РИЭД до сих пор не ясен. Судя по всему, конечный постлучевой статус ЭФ определяется повреждением нескольких структур [8].

В начале 2000 годов была интенсифицирована работа по изучению причин, а также по разработке методов профилактики и лечения РИЭД [9]. Накопленные знания позволили сформулировать положение концепции sexual(erectile-function)-sparing radiotherapy (ЭФ-сохраняющая радиотерапия): максимальное сохранение ЭФ при условии достижения адекватного уровня локального (локорегионарного) контроля над заболеванием [10]. Технические возможности планирования ЛТ и методов доставки энергии ионизирующего излучения к облучаемым тканям в рамках конвенциональной и 3D-конформной ЛТ не позволяют в полной мере воплотить этот подход. Наиболее современные методики ЛТ РПЖ, к числу которых относятся брахитерапия (БТ) источником высокой мощности дозы и модулированная по интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и объему (volumetric modulated arc therapy, VMAT) ДЛТ, дают возможность существенно снижать лучевую нагрузку на здоровые ткани и органы. С учетом представлений о патогенезе РИЭД реализация ЭФ-сохраняющей радиотерапии может быть осуществлена путем сосудосбережения и нервосбережения или их комбинации (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальные подходы модификации лучевого лечения рака предстательной железы в рамках сохраняющей эректильную функцию радиотерапии
Fig. 1. Principl approaches to modifying radiation therapy prostate cancer for sexual(erectile function)-sparing radiotherapy

Сосудосберегающая (vessel-sparing) лучевая терапия

Сосудосберегающий подход ЛТ РПЖ впервые был сформулирован группой P.W. McLaughlin из Мичиганского университета в 2005 г. [11]. Он базируется на представлениях о главенствующей роли радиационного поражения сосудистых структур в постлучевом снижении потенции. К этим структурам были отнесены внутренние половые артерии (ВПА) и эректильная ткань кавернозных тел. С учетом особенностей индивидуальной анатомии пациента авторы помимо стандартных критических органов (прямая кишка, мочевой пузырь и головки бедренных костей) предложили оконтуривать ВПА и ножки кавернозных тел, используя для этого магнитно-резонансную томографию (МРТ) [12]. Очевидно, что величина дозовой нагрузки при использовании высококонформных методов ЛТ напрямую зависит от пространственных взаимоотношений облучаемых объемов и критических органов. Изыскания в рамках разработки протокола сосудосберегающей ЛТ позволили авторам выделить 2 крайних анатомических варианта, определяющих возможность реализации этого подхода [13]. В недавно опубликованном отечественном исследовании, посвященном изучению анатомо-топографических взаимоотношений предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, было показано, что расстояние между апексом железы и луковицей полового члена (ЛПЧ) является наименьшим из всех оцениваемых пространственных переменных, составляя $1,48 \pm 0,42$ (0,71–2,41) см (рис. 2) [14]. При этом у подавляющего большинства наблюдаемых (84 %) этот показатель равнялся или превышал 1 см. Средние значения расстояния между ЛПЧ и ножками кавернозных тел

несколько больше: справа – $2,15 \pm 0,39$ (1,3–2,93) см, слева – $2,2 \pm 0,37$ (1,49–2,91) см.

В описании оригинальной методики сосудосберегающей ЛТ P.W. McLaughlin и соавт. ЛПЧ не рассматривается в качестве критической структуры [12]. Вместе с тем именно она играет референсную роль при оценке дозовой нагрузки в рамках изучения РИЭД. ЛПЧ, являясь проксимальной частью губчатого тела, наряду с ножками кавернозных тел относится к так называемым базальным структурам полового члена. Основная функция губчатого тела – сохранение проходимости мочеиспускательного канала в состоянии эрекции [15]. Впервые суррогатная роль ЛПЧ относительно РИЭД высказана J.P. Mulhall и P.M. Yonover [16]: центральное положение и тесный контакт ЛПЧ с другими анатомическими образованиями (ножки кавернозных тел, дистальный отдел ВПА, СНП) позволяют экстраполировать относительную величину дозовой нагрузки на критические органы при ЛТ РПЖ (см. рис. 2а).

По мере совершенствования ЛТ РПЖ появлялась возможность снижать лучевую нагрузку на сосудистые структуры, ответственные за развитие РИЭД. Особенно четко это видно на примере ЛПЧ. В работе M. Roach 3rd и соавт., суммирующей данные 10 исследований и опубликованной в 2010 г., расчеты позволили определить максимально допустимую границу величины суммарной очаговой дозы (СОД), при которой вероятность сохранения потенции достаточно высока: D_{95} (доза, подводящая к 95 % объема ЛПЧ) < 50 Гр [17]. Позже A. Magli и соавт. установили, что приемлемый уровень лучевой нагрузки на область ЛПЧ при проведении 3D-конформной ДЛТ лежит

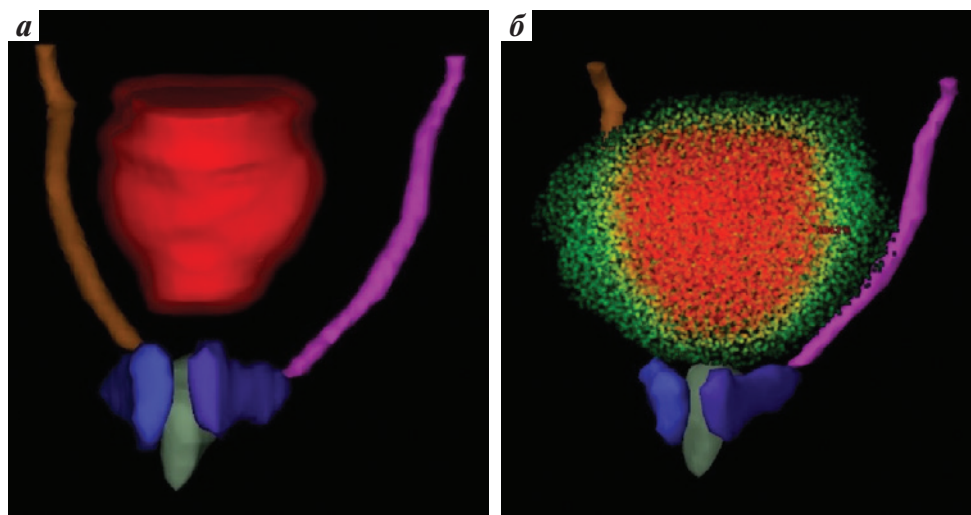


Рис. 2. Дозиметрическое планирование в рамках протокола сосудосберегающей лучевой терапии: а – трехмерная модель предстательной железы и критических сосудистых структур (предстательная железа, правая и левая внутренние половые артерии, ножки кавернозных тел и луковица полового члена); б – трехмерная модель изодозного распределения (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Fig. 2. Dosimetric plan within the vessel-sparing radiation therapy: а – 3D model of prostate and critical vascular structures (prostate, right and left internal genital arteries, legs of the corpora cavernosa and bulb of the penis); б – 3D model of isodose distribution (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

в интервале 40–45 Гр [18]. Используя IMRT с визуальным контролем (IGRT), J. Murray и соавт. на основании анализа отдаленных результатов самого большого рандомизированного исследования СННП по сравнению стандартного и гипофракционного (разовая очаговая доза 3 Гр) режимов облучения определили новую величину критически значимой лучевой нагрузки на ЛПЧ: у потенциальных пациентов D_{mean} (средняя доза, подводимая к объему ЛПЧ) была близка 20 Гр [19]. Схожие результаты получены в другом рандомизированном исследовании по сравнению результатов ЛТ РПЖ посредством стандартного и ультрагипофракционирования (СТЛТ) [20]. В опубликованных в апреле 2020 г. рекомендациях по проведению ЛТ РПЖ в условиях пандемии COVID-19 СТЛТ РПЖ групп низкого и промежуточного риска рассматривается в качестве приоритетного метода лечения [21]. В данной работе приводятся обновленные ограничения дозовой нагрузки на ЛПЧ: $D_{\text{mean}} < 16$ Гр, D_2 (доза, подводимая к 2 % объема ЛПЧ) $< 28,5$ Гр. Таким образом, на протяжении последних 10 лет благодаря широкому внедрению в практику наиболее современных методов ЛТ РПЖ и накоплению клинического опыта реальная величина дозы, подводимой к сосудистым критическим органам, снизилась более чем в 3 раза — с 50 до 16 Гр.

Для осуществления протокола сосудосохраняющей ЛТ важны несколько технических аспектов. Первый из них — величина минимально допустимого отступа при формировании планируемого объема облучения, необходимого для нивелирования погрешностей, возникающих при укладке пациента и вследствие смещения ПЖ во время сеансов облучения. В настоящее время большинство авторов при проведении СТЛТ рекомендуют отступать от капсулы железы, соответствующей клиническому объему облучения, минимум 5 мм [22]. Нами было проведено исследование, результаты которого показали, что среднее смещение ПЖ в краниокаудальном направлении составляет $0,8 \pm 1,2$ мм, в латеральном — $0,9 \pm 1,0$ мм, в переднезаднем — $1,3 \pm 1,3$ мм [23]. Моделирование распределения дозы указывает на адекватное облучение мишени при использовании минимальных отступов от клинического объема облучения (1 мм в сторону прямой кишки и по 3 мм в оставшихся направлениях). Естественно, что сокращение объема облучения ведет к снижению лучевой нагрузки на любые критические органы, в том числе ответственные за ЭФ.

Одним из фундаментальных понятий ЛТ является конформность, т.е. максимальное соответствие выбранной изодозы и геометрической поверхности облучаемого объекта. Современные линейные ускорители электронов, обеспечивающие порядка 80 % всей ЛТ в онкологии, характеризуются высокой степенью конформности, в основе которой лежит резкий градиент падения дозы [24]. Средний процент падения дозы

при ДЛТ РПЖ с использованием роботизированного Cyberknife фактически не отличается от IMRT (VMAT) на стандартном линейном ускорителе электронов и составляет $3,6 \pm 0,4$ %/мм [25]. Таким образом, с учетом величин пространственного взаимоотношения ПЖ и критических сосудистых структур идея сосудосохраняющей ЛТ представляется вполне осуществимой.

В 2017 г. D.E. Spratt и соавт. опубликовали данные рандомизированного исследования II фазы, оценивающего отдаленные клинические результаты сосудосохраняющей ЛТ у 135 пациентов с РПЖ [26]. Использовалась IMRT в СОД 75,6 Гр (разовая очаговая доза 1,8 Гр). Медиана наблюдения составила 8,7 года. Были достигнуты высокие уровни 5-летней (99,3 %) и 10-летней (89,9 %) выживаемости без признаков биохимической прогрессии. Через 2 года после лечения 87 % пациентов были способны к совершению полового акта, что существенно отличалось от показателей в контрольных группах стандартной радиотерапии и нервосберегающей РПЭ: 69 и 42 % соответственно ($p < 0,001$). По достижении 5-летнего рубежа наблюдения число пациентов, живущих половой жизнью (с медикаментозной коррекцией или без нее), превышало 80 %.

H. Samlali и соавт. в ходе проспективного исследования доказали эффективность технологии сосудосохраняющей ЛТ [27]. ЛТ была представлена VMAT в СОД 76–78 Гр. Лучевая нагрузка на сосудистые структуры характеризовалась следующими показателями: правая (левая) ВПА D_5 — 50 Гр, D_{50} — 30 Гр, ЛПЧ D_{mean} — 16,5 Гр, ножка правого (левого) кавернозного тела D_{mean} — 9 Гр. В исследование вошли пациенты, исходно имеющие 23,4 (20–25) баллов по опроснику МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Число баллов по опроснику МИЭФ-5 через 6, 12, 18 и 24 мес составило 21,2 (14–25), 21,3 (14–25), 21,8 (16–25) и 21,8 (16–25) соответственно. Отсутствие ЭД или ЭД легкой степени в течение 2 лет после проведенной ЛТ отмечено в 90,9 % случаев, а раннее назначение тадалафила позволяло скорректировать этот показатель фактически до 100 %.

Попытки применения сосудосберегающего подхода были предприняты и в рамках БТ РПЖ. С. Gillan и соавт. оценили величину лучевой нагрузки на ВПА, регистрируемой после имплантации в ПЖ источников низкой мощности дозы. Стандартная постимплантационная дозиметрия посредством компьютерной томографии дополнялась бесконтрастной (time-of-flight) ангио-МРТ. Визуализация ВПА достигнута у 18 из 20 пациентов. Расчеты показали, что максимальная подведенная доза на артерии составляла 17 Гр [28]. M. Chasserau и соавт. изучили связь уровня 3-летней РИЭД с дозовой нагрузкой на ВПА, ножки кавернозных тел, ЛПЧ и СНП при внутритканевой ЛТ с источником ^{125}I [29]. Согласно данным многофакторного

анализа только величина дозы, подведенной к ЛПЧ ($D_{10} > 51$ Гр), значимо влияла на статус ЭФ после лечения ($p = 0,005$). Приведенные данные указывают на вероятно иной механизм развития РИЭД после БТ, чем радиационное повреждение сосудистых структур.

Нервосберегающая (nerve-sparing) лучевая терапия

P.W. McLaughlin и соавт. в 2005 г., оценивая возможности оптимизации ЛТ РПЖ с учетом функциональной анатомии пациента писали, что практическая реализация идеи сохранения СНП в ходе проведения ДЛТ фактически невозможна [11]. К тому моменту был проведен ряд дозиметрических исследований, результаты которых показали отсутствие корреляции величины лучевой нагрузки на область СНП при БТ с частотой РИЭД [30]. Эта связь до сих пор не подтверждена ни одним клиническим рандомизированным исследованием, в то время как за последние 5 лет опубликован ряд экспериментальных данных, указывающих на существенную роль радиационной нейропатии в патогенезе РИЭД [8, 31, 32]. Несмотря на эти противоречия, с учетом абсолютно очевидной главенствующей роли повреждения СНП при РПЭ как причины послеоперационной ЭД наряду с усовершенствованием систем планирования ЛТ проводятся исследования по разработке методик нервосберегающей ЛТ РПЖ [33].

Нервосберегающий подход мало реализуем без представления о нейроанатомии ПЖ и характерных для аденокарциномы ПЖ особенностей распространения опухолевых клеток за пределы органа. В. Alsaïd и соавт. путем иммуногистохимического анализа и последующей 3D-реконструкции оценили пространственное расположение парасимпатических нервных волокон, формирующих *n. cavernosi* [34]. Исследователи показали, что большинство волокон лежит в парапростатических тканях заднелатерального сектора (4–5 и 8–9 часов условного циферблата) железы. Число выявленных нервных путей в этой зоне было значительным и постепенно уменьшалось по направлению от базиса к апексу, составляя в среднем от 191 ± 9 до 131 ± 5 волокон соответственно. Таким образом, СНП фактически представляет собой нервное сплетение, распластанное по поверхности ПЖ, что затрудняет точную идентификацию его структурных элементов в ходе РПЭ или планирования ЛТ. В работе A. Liss и соавт. предпринята попытка оценки расстояний элементов СНП от капсулы ПЖ на основании T2-взвешенных изображений МРТ [35]. Элементы СНП в пределах 5 и 10 мм радиусов от границ железы идентифицированы в 28,0 и 55,1 % случаев соответственно. У оставшихся 16,9 % элементы СНП определялись за пределами 10 мм от капсулы железы. Таким образом, с учетом реальных величин градиента дозы при современных технологиях ДЛТ (IMRT,

VMAT) у подавляющего большинства больных (>70 %) возможно планирование ЛТ со снижением лучевой нагрузки на область СНП.

Существенным ограничивающим моментом как хирургического, так и радиотерапевтического нервосбережения является склонность РПЖ к периневральной инвазии. В известной работе A. Villers и соавт., опубликованной в 1989 г., было показано, что периневральная инвазия — основной путь локального распространения опухоли в парапростатическую клетчатку [36]. Зоной наиболее частого обнаружения периневральной инвазии и экстракапсулярной экстензии была определена область ножек ПЖ (анатомических образований, осуществляющих нервную и сосудистую связь ПЖ и СНП).

Отрицательное влияние экстракапсулярной экстензии на возможность реализации нервосберегающей ЛТ продемонстрировано в работе K.K. Chao и соавт. При патоморфологическом исследовании материалов РПЭ, выполненной у 371 пациента по поводу клинически локализованного РПЖ (T1 — T2N0M0), в 121 (33 %) наблюдении обнаружена экстракапсулярная экстензия (68 — унилатеральная, 53 — билатеральная). Среднее значение протяженности опухолевой экстензии за пределы капсулы ПЖ составило 2,4 (0,05–7,0) мм: ≥ 2 мм — 55 %, ≥ 4 мм — 19 % и ≥ 6 мм — 6 % случаев. Во всех наблюдениях экстракапсулярная экстензия локализовалась в заднебоковой поверхности ПЖ, в проекции СНП [37]. Схожие данные получены S. Inoue и соавт. Исследователи оценили расстояние от элементов СНП до края опухолевого узла, расположенного в заднебоковых отделах ПЖ у 192 пациентов. В зависимости от локализации медиана показателя составила: апекс — 2,98 мм, средняя часть — 2,95 мм, базис — 3,03 мм [38].

Один из наиболее сложных практических вопросов, с которым сталкивается радиационный онколог при планировании нервосберегающей ДЛТ РПЖ, — визуализация и оконтуривание элементов СНП. R.J. Cassidy и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалась воспроизводимость оконтуривания 120 СНП 5 радиологами на 3Т магнитно-резонансных изображениях. Статистические расчеты с использованием индекса сходства Dice (DSC), межклассового коэффициента корреляции и коэффициента корреляции Пирсона показали, что при классической заднебоковой локализации СНП и изображений МРТ высокого качества удастся практически во всех случаях безошибочно определить истинные границы этой анатомической структуры [39]. В похожем исследовании D. Roach и соавт., включившем сравнительные результаты идентификации мужских тазовых органов 13 радиологами, получены не столь однозначные данные: величина DSC при оконтуривании левого и правого СНП была наименьшей —

0,16 ± 0,17 и 0,15 ± 0,15 соответственно [40]. Для сравнения, повторяемость оконтуривания других небольших трудно идентифицируемых структур характеризовалась значительно большей величиной DSC: ЛПЧ — 0,66 ± 0,21, мембранозный отдел уретры — 0,44 ± 0,22 и треугольник Льюто — 0,41 ± 0,21.

Основоположники нервосберегающего подхода при ДЛТ РПЖ R.J. Cassidy и соавт. продемонстрировали возможность существенного снижения лучевой нагрузки на область СНП при сохранении адекватного покрытия радикальной дозой всего объема ПЖ [41]. При расчете 2 дозиметрических планов (подведение СОД в 79,2 Гр посредством технологии VMAT) показатель V_{70} (объем СНП, получающий 70 Гр) в стандартном и нервосберегающих планах составил 99,5 и 50,6 % ($p < 0,01$) соответственно, а V_{100} (объем ПЖ, получающий 100 % предписанной дозы) — 95,1 % в обоих случаях ($p = 0,44$). Результаты сравнительного анализа классической 3D-конформной ДЛТ и IMRT в вопросах создания приемлемого градиента дозы в целях снижения лучевой нагрузки на область СНП демонстрируют значимые преимущества последней в интервале от 1 до 7 мм от капсулы ПЖ [42].

Для поиска ответа на вопрос о роли лучевого воздействия на область СНП и апробации методики СТЛТ, позволяющей сохранять приемлемый статус ЭФ, в 2018 г. начато контролируемое рандомизированное исследование II фазы ROTEN-C [43]. Предварительные клинические результаты планируется опубликовать в 2022 г., окончательные — в 2024 г. В настоящее время представлен дозиметрический анализ планов лечения, позволяющий сделать вывод о возможности существенного снижения дозовой нагрузки по меньшей мере на один СНП без какого-либо компромисса в достижении локального контроля над опухолевым процессом.

Таким образом, нервосберегающие варианты ЛТ вполне реализуемы на практике. При этом биологические особенности аденокарциномы ПЖ, как и в случае РПЭ с сохранением СНП, предъявляют особые требования к тщательному отбору кандидатов для такого лечения. Отсутствие четких доказательств патогенетической роли лучевого повреждения *nn. cavernosi* в развитии РИЭД, в отличие от описанных выше сосудохраняющих вариантов ЛТ, делает этот подход в значительной степени экспериментальным.

Фокальная лучевая терапия

Фокальная терапия — анатомически обоснованное зональное воздействие на ПЖ [44]. «Идеальная» фокальная терапия РПЖ должна соответствовать следующим основным требованиям:

- демонстрировать гарантированную опухолецидную активность по отношению ко всему объему воздействия;

- позволять контролировать процесс лечения в режиме реального времени;
- реализовывать доступ к ПЖ через кожу, прямую кишку или уретру;
- иметь возможность осуществлять воздействие только на интрапростатический доминантный очаг в целях максимального сохранения структур, ответственных за сексуальную, мочевыделительную функции и работу прямой кишки;
- в случае рецидива допускать воздействие на весь объем ПЖ (спасительная ЛТ или РПЭ) с приемлемым уровнем осложнений;
- быть экономически обоснованной по сравнению с альтернативными радикальными методами лечения.

Развитие методик парциального облучения ПЖ является одним из направлений, с которым связывают надежды гарантированного сохранения половой функции при ЛТ за счет снижения лучевой нагрузки на сосудистые и нервные критические структуры. Внутритканевое введение источников низкой или высокой мощности дозы позволяет формировать объемы облучения практически любой формы и объема. С этой точки зрения, наиболее привлекательна БТ источником высокой мощности дозы, имеющая целый ряд критически значимых технологических преимуществ [44]. Оптимальным вариантом фокальной БТ является облучение только области интрапростатического доминантного очага, т.е. ультрафокальная БТ. Такой подход, обеспечивая высокие показатели удовлетворенности пациентов своей половой жизнью после лечения, к сожалению, характеризуется относительно низким уровнем биохимического контроля [45].

Концепция парциального облучения ПЖ может быть с успехом реализована и в рамках различных вариантов ДЛТ [46]. В последнее время все большую популярность приобретает так называемая «виртуальная», или HDR-like, БТ [47]. В ее основе лежит возможность современных планирующих систем формировать неоднородное распределение дозовой нагрузки в пределах клинического объема облучения (boost), подобно высокомоментной БТ [48]. При этом отсутствует основная характеристика БТ — введение источника облучения непосредственно в ткань ПЖ, что и определяет «виртуальный» характер метода.

Развитие новых технологий ЛТ РПЖ стало возможным благодаря успехам медицинской визуализации. Мы наблюдаем изменение подходов клинического применения позитронно-эмиссионной томографии, которая ранее рассматривалась в качестве метода выбора при необходимости локализовать источник биохимического рецидива РПЖ. Накопленный опыт использования новых лигандов на основе простатического специфического мембранного антигена позволил рекомендовать позитронно-эмиссионную томографию в качестве первичной процедуры клинического стадирования РПЖ [49].

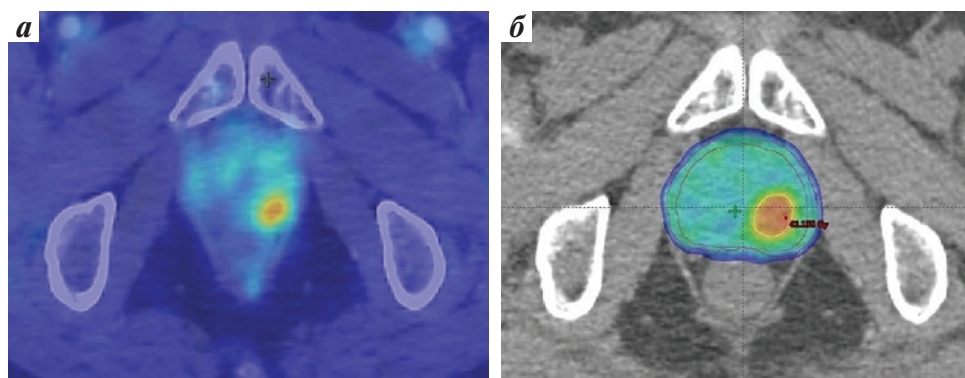


Рис. 3. HDR-like вариант планирования стереотаксической лучевой терапии: а — очаг патологического накопления радиофармацевтического препарата в периферической зоне предстательной железы слева: доминантное поражение (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном); б — весь планируемый объем облучения покрыт стандартной изодозой 36,25 Гр (эквивалентно 90,1 Гр), к опухолевому очагу планируется подвести 40 Гр (эквивалентно 108,6 Гр) (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова)

Fig. 3. HDR-like stereotactic radiation therapy planning: a — the pathological accumulation of radiopharmaceuticals in the left peripheral zone of the prostate is the dominant lesion (positron emission tomography combined with computed tomography with ^{68}Ga -prostate specific membrane antigen); б — the entire planning target volume is covered with a standard isodosis 36.25 Gr (equivalent to 90.1 Gr), to the dominant lesion is planned to bring 40 Gr (equivalent to 108.6 Gr) (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

Точное определение границ интрапростатического доминантного очага позволяет прецизионно подводить к нему высокую дозовую нагрузку и осуществлять, по сути, элективное облучение оставшейся части ПЖ, обусловленной зачастую мультифокальным характером опухолевого процесса, в более низких дозах (рис. 3) [50, 51].

S. Ciabatti и соавт. оценили возможности снижения лучевой нагрузки на ответственные за ЭФ структуры при планировании ДЛТ с подведением дополнительной лучевой нагрузки на интрапростатический доминантный очаг [10]. У каждого пациента было рассчитано 2 дозиметрических плана: стандартный и sexual-sparing. При расчете последнего учитывалась возможность оптимизации дозового распределения одновременно на все структуры (сосудистые и нервные). Показатель D_{98} (доза, подводящая к 98 % объема ПЖ) превышал 95 % от величины предписанной дозы во всех случаях. Среднее снижение дозы на ВПА, ножки кавернозных тел, ЛПЧ и СНП составило 32,4 % (11,2 Гр) ($p = 0,002$), 22,5 % (4,1 Гр) ($p = 0,006$), 10,0 % (4,6 Гр) ($p = 0,01$) и 2,6 % (1,8 Гр) ($p = 0,02$) соответственно.

В заключение хотелось отметить, что в опубликованном недавно обзоре, посвященном различным аспектам ЛТ РПЖ с локальной эскалацией дозы на область интрапростатического доминантного очага, продемонстрировано, что такой подход позволяет гарантировать высокие показатели онкологической эффективности и отдаленных функциональных результатов [52].

Лучевая терапия с применением спейсеров

Применение спейсеров, вводимых в пространство между ПЖ и прямой кишкой, позволяет значительно сокращать лучевую нагрузку на последнюю [53].

Создание пространства, равное или превышающее 1 см, достигается путем промежуточного введения под апоневроз Денонвиллье биополимеров на основе полиэтиленгликоля, гиалуроновой кислоты или коллагена. Другой, менее распространенный вариант, — введение по аналогичной методике биodeградирующих баллонов. Недавно опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности в группе, в которой применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень статуса ЭФ: через 37 мес наблюдения после ЛТ у 66,7 % мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 37,5 % ($p < 0,001$) [54, 55]. Детальный анализ лечебных планов позволил сделать предположение, что в основе этого феномена лежит оптимизация дозовой нагрузки, в частности в области ЛПЧ, за счет снижения при дозиметрических расчетах веса такого важного ограничивающего фактора, как прямая кишка. В проводимом в настоящее время рандомизированном исследовании POTEN-C помимо прочего оценивается роль спейсера SpaceOAR на основе полиэтиленгликоля в сохранении потенции [43].

Снижение лучевой токсичности со стороны прямой кишки также реализуется путем использования эндоректального баллона [56]. Такой подход представляется неоднозначным, так как вызывает поджатие передней стенки прямой кишки к задней поверхности облучаемой ПЖ. Вместе с тем в ряде радиотерапевтических клиник целесообразность введения эндоректального баллона объясняется отодвиганием задней стенки прямой кишки от зоны высокой дозы, созданием

локальной компрессионной ишемии стенки прямой кишки, повышающей радиорезистентность облучаемых нормальных тканей, а также ограничением интрафракционного смещения ПЖ [56, 57]. В рамках рассматриваемой проблемы представляет безусловный интерес работа М. Jaccard и соавт., описывающая влияние эндоректального баллона на дозовое распределение при планировании сосудосберегающей СТЛТ РПЖ (СОД 36,25 Гр за 5 фракций) [58]. Сравнительный анализ дозиметрических планов показал среднее 28 % снижение по показателю D_{mean} на область половых артерий при использовании эндоректального баллона ($p = 0,006$). Оптимизацию лучевой нагрузки на ВПА авторы объясняют смещением ПЖ кпереди.

Заключение

Современная ЛТ РПЖ — совокупность различных методик, дающих возможность персонифицировать онкологическое лечение практически у каждого пациента. Наряду с высокой эффективностью, не уступающей РПЭ, она позволяет сохранять эрекцию на протяжении длительного времени у подавляющего числа больных. ЭФ-сохраняющая радиотерапия, в рамках которой различают сосудо- и нервосберегающий подходы, реализуется путем значительного снижения лучевой нагрузки на критические органы благодаря достижениям последних лет в вопросах медицинской визуализации, планирования ЛТ и доставки энергии излучения к облучаемым тканям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.
- Jackson W.C., Silva J., Hartman H.E. et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
- Wang Z., Ni Y., Chen J. et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):42. DOI: 10.1186/s12957-020-01824-9.
- Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
- Mahase S.S., D'Angelo D., Kang J. et al. Trends in the use of stereotactic body radiotherapy for treatment of prostate cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2020;3(2):e1920471. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20471.
- Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C. et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071–8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
- Mahmood J., Shamah A.A., Creed T.M. et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(3):161–9. DOI: 10.1016/j.adro.2016.05.003.
- Nolan M.W., Marolf A.J., Ehrhart E.J. et al. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):796–806. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.025.
- Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. *Transl Androl Urol* 2015;4(2):124–30. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.08.
- Ciabatti S., Ntreta M., Buwenge M. et al. Dominant intraprostatic lesion boosting in sexual-sparing radiotherapy of prostate cancer: a planning feasibility study. *Med Dosim* 2019;44(4):356–64. DOI: 10.1016/j.meddos.2019.01.008.
- McLaughlin P.W., Troyer S., Berri S. et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(2):479–91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.036.
- McLaughlin P.W., Narayana V., Meirovitz A. et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):20–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070.
- Lee J.Y., Spratt D.E., Liss A.L., McLaughlin P.W. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(5):e198–208. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00063-2.
- Новиков Р.В., Пономарева О.И., Лединский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосберегающей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):84–91. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomical and topographical justification of “vessel-spare” radiation therapy of prostate cancer. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(2):84–91. (In Russ.)].
- Dean R.C., Lue T.F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2005;32(4):379–95. DOI: 10.1016/j.ucl.2005.08.007.
- Mulhall J.P., Yonover P.M. Correlation of radiation dose and impotence risk after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):828. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01415-7.
- Roach M. 3rd, Nam J., Gagliardi G. et al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):130–4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.094.
- Magli A., Giangreco M., Crespi M. et al. Erectile dysfunction after prostate three-dimensional conformal radiation therapy. Correlation with the dose to the penile bulb. *Strahlenther Onkol* 2012;188(11):997–1002. DOI: 10.1007/s00066-012-0227-8.
- Murray J., Gulliford S., Griffin C. et al. Evaluation of erectile potency and radiation dose to the penile bulb using image guided radiotherapy in the CHHiP Trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;21(1):77–84. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.12.006.
- Rasmussen E., Gunnlaugsson A., Wieslander E. et al. Erectile dysfunction and absorbed dose to penile base structures in a randomized trial comparing ultrahypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(1):143–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.022.

21. Zaorsky N.G., Yu J.B., McBride S.M. et al. Prostate Cancer Radiotherapy Recommendations in Response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1016/j.adro.2020.03.010.
22. Fuller D.B. Prostate stereotactic body radiotherapy – methods, rationale, outcomes and future directions. Chapter in *Stereotactic body radiotherapy. A practical guide*. Eds.: A. Gaya, A. Mahadeva. London: Springer-Verlag, 2015. Pp. 195–224.
23. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и др. Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):287–93. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Melnik Yu.S. Intrafractional prostate shifts during stereotactic radiation therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(2):287–93. (In Russ.)].
24. Seppälä J., Suilamo S., Tenhunen M. et al. Dosimetric comparison and evaluation of 4 stereotactic body radiotherapy techniques for the treatment of prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(2):238–45. DOI: 10.1177/1533034616682156.
25. Hossain S., Xia P., Huang K. et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric Cyberknife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1752.
26. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
27. Samlali H., Udrescu C., Lapierre A. et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1078): 20160877. DOI: 10.1259/bjr.20160877.
28. Gillan C., Kirilova A., Landon A. et al. Radiation dose to the internal pudendal arteries from permanent-seed prostate brachytherapy as determined by time-of-flight MR angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):688–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.037.
29. Chasseray M., Dissaux G., Bourbonne V. et al. Dose to the penile bulb and individual patient anatomy are predictive of erectile dysfunction in men treated with ¹²⁵I low dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol* 2019;58(7):1029–35. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1574981.
30. Van der Wielen G.J., Mulholland J.P., Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007;84(2):107–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.07.018.
31. Mahmood J., Connors C.Q., Alexander A.A. et al. Cavernous nerve injury by radiation therapy may potentiate erectile dysfunction in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):680–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2449.
32. Ashcraft K.A., Hannan J.L., Eichenbaum G. et al. Clarifying the relative impacts of vascular and nerve injury that culminate in erectile dysfunction in a pilot study using a rat model of prostate irradiation and a thrombopoietin mimetic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1212–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.064.
33. Prado K., Chin A. How nerve-sparing technique has been applied to radiotherapy? *Asian J Androl* 2016;18(6):898–9. DOI: 10.4103/1008-682X.184995.
34. Alsaid B., Bessedé 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.2011.02.031.
35. Liss A., Zhou J., Evans C. et al. Anatomic variability of the neurovascular elements defined by MRI. *Brachytherapy* 2014;13(1):S42–3. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.02.267.
36. Villers A., McNeal J.E., Redwine E.A. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142(3):763–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38881-x.
37. Chao K.K., Goldstein N.S., Yan D. et al. Clinicopathologic analysis of extracapsular extension in prostate cancer: should the clinical target volume be expanded posterolaterally to account for microscopic extension? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):999–1007. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.039.
38. Inoue S., Shiina H., Hiraoka T. et al. Retrospective analysis of the distance between the neurovascular bundle and prostate cancer foci in radical prostatectomy specimens: its clinical implication in nerve-sparing surgery. *BJU Int* 2009;104(8):1085–90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08592.x.
39. Cassidy R.J., Nour S.G., Liu T. et al. Reproducibility in contouring the neurovascular bundle for prostate cancer radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):e125–31. DOI: 10.1016/j.prro.2017.08.001.
40. Roach D., Holloway L.C., Jameson M.G. et al. Multi-observer contouring of male pelvic anatomy: highly variable agreement across conventional and emerging structures of interest. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(2):264–71. DOI: 10.1111/1754-9485.12844.
41. Cassidy R.J., Yang X., Liu T. et al. Neurovascular bundle-sparing radiotherapy for prostate cancer using MRI-CT registration: a dosimetric feasibility study. *Med Dosim* 2016;41(4):339–43. DOI: 10.1016/j.meddos.2016.08.003.
42. Johansson A.K., Lennernäs B., Isacson U. Neurovascular bundle infiltration can explain local relapses using conformal radiotherapy of prostate cancer. *Anticancer Res* 2017;37(4):1825–30. DOI: 10.21873/anticancer.11517.
43. Leiker A.J., Rezaeian N.H., Laine A.M. et al. Prostate cancer neurovascular element sparing with stereotactic ablative radiation therapy (SABR): a pilot dosimetric study for the POTEN-C Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(3):e125. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.335.
44. Новиков Р.В. Фокальная брахитерапия рака предстательной железы: современные тенденции развития методики. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России* 2017;17(2)(электронный журнал). [Novikov R.V. Focal brachytherapy for prostate cancer: current trends in the development of the technique. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Ministry of Health of Russia* 2017;17(2)(electronic journal). (In Russ.)].
45. Peters M., van Son M.J., Moerland M.A. et al. MRI-Guided ultrafocal HDR brachytherapy for localized prostate cancer: median 4-year results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(5):1045–53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.032.
46. Andrzejewski P., Kuess P., Knäusel B. et al. Feasibility of dominant intraprostatic lesion boosting using advanced photon-, proton- or brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015;117(3):509–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.028.
47. Zaorsky N.G., Davis B.J., Nguyen P.L. et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(7):415–39. DOI: 10.1038/nrurol.2017.76.
48. Eade T., Hruby G., Booth J. et al. Results of a prospective dose escalation study of linear accelerator-based virtual brachytherapy (BOOSTER) for prostate cancer; virtual HDR brachytherapy for prostate cancer. *Adv Radiat Oncol* 2019;4(4):623–30. DOI: 10.1016/j.adro.2019.03.015.
49. Chen M., Zhang Q., Zhang C. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor

- extension of primary prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):382–90. DOI: 10.21037/tau.2020.03.06.
50. Zamboglou C., Thomann B., Koubar K. et al. Focal dose escalation for prostate cancer using ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI: a planning study based on histology reference. *Radiat Oncol* 2018;13(1):81. DOI: 10.1186/s13014-018-1036-8.
51. Bettermann A.S., Zamboglou C., Kiefer S. et al. [68Ga]-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard-implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019;141:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.005.
52. Feutren T., Herrera F.G. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int* 2018;6(3):75–87. DOI: 10.1016/j.prnil.2018.03.005.
53. Leiker A.J., Desai N.B., Folkert M.R. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer. *Future Oncol* 2018;14(26):2773–88. DOI: 10.2217/fon-2018-0286.
54. Karsh L.I., Gross E.T., Pieczonka C.M. et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology* 2018;115(1):39–44. DOI: 10.1016/j.urol.2017.11.016.
55. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
56. Xiang H.F., Lu H., Efsthathiou J.A. et al. Dosimetric impacts of endorectal balloon in Cyberknife stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18(3):37–43. DOI: 10.1002/acm2.12063.
57. Ardekani M.A., Ghaffari H., Navaser M. et al. Effectiveness of rectal displacement devices in managing prostate motion: a systematic review. *Strahlenther Onkol* 2020. DOI: 10.1007/s00066-020-01633-9. Online ahead of print.
58. Jaccard M., Lamanna G., Dubouloz A. et al. Dose optimization and endorectal balloon for internal pudendal arteries sparing in prostate SBRT. *Phys Med* 2019;61(1):28–32. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.04.008.

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, анализ полученных данных, написание текста, 50 %;
 С.Н. Новиков: рецензирование, 30 %;
 В.В. Протошак: рецензирование, 10 %;
 И.Б. Джалилов: сбор материалов, 10 %.

Authors' contributions

R.V. Novikov: the author of the idea, analysis of the obtained data, article writing, 50 %;
 S.N. Novikov: review article, 30 %;
 V.V. Protoschak: review article, 10 %;
 I.B. Dzalilov: reviewing of publications of the article's theme, 10 %.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
 С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.06.2020. **Принята к публикации:** 10.08.2020.

Article submitted: 09.06.2020. **Accepted for publication:** 10.08.2020.

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции

И.А. Абоян¹, С.М. Пакус¹, К.И. Бадьян¹, А.В. Хасигов², А.М. Галстян¹

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Республика Северная Осетия, 362019 Владикавказ, Пушкинская ул., 40

Контакты: Сергей Михайлович Пакус sergejj.pakus@rambler.ru

Обзор литературы посвящен актуальному вопросу современной онкоурологии — лечению рака предстательной железы с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU). В настоящее время наблюдается тренд в смещении подхода от тотальной к фокальной абляции у пациентов с раком предстательной железы группы низкого риска в целях снижения профиля осложнений. Приведены результаты современных исследований, посвященных HIFU как в объеме тотальной, так и фокальной абляции. Представлены данные об онкологических, функциональных результатах лечения.

Ключевые слова: HIFU, фокальное лечение, рак предстательной железы, абляция предстательной железы

Для цитирования: Абоян И.А., Пакус С.М., Бадьян К.И. и др. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции. Онкоурология 2020;16(3):153–64.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-153-164



High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation

I.A. Aboyan¹, S.M. Pakus¹, K.I. Badyan¹, A.V. Hasigov², A.M. Galstyan¹

¹Clinical and Diagnostic Center “Zdorovie”, Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²Department of Radiation Diagnostics with Radiation Therapy and Oncology, North Osetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia

A review of the literature is devoted to the urgent issue of modern oncology — the treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). Currently, there is a trend in shifting the approach from total to focal ablation in patients with prostate cancer of low risk in order to reduce the profile of complications. The article presents the results of modern research on HIFU in both total and focal ablation. Data on oncological, functional results of treatment are given.

Key words: HIFU, focal treatment, prostate cancer, prostate ablation

For citation: Aboyan I.A., Pakus S.M., Badyan K.I. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):153–64. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее частой патологией среди опухолей мочеполовой системы и занимал 3-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости в России в 2018 г. [1]. Ежегодно в мире диагностируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ [2]. Согласно отчету А.Д. Каприна за последнее десятилетие число активно выявленных случаев злокачественных новообразований данной локализации в России увеличилось с 15,4 до 33,8 %. Распространенность РПЖ в 2018 г. уступала место только распространенности рака молочной железы и кожи и составляла 162,2 на 100 тыс. населения. При этом летальность

в течение года с момента установления диагноза за те же годы снизилась с 15 до 7,8 %. Это обнадеживающая тенденция, обусловленная многими факторами и доказывающая эффективность скрининговых программ и программ ранней диагностики РПЖ в России. Доказывает это и тот факт, что если в 2008 г. ранние стадии РПЖ диагностировали у 44 % пациентов, то в 2018 г. — у 58,5 % [1].

Возрастающий интерес исследователей к проблеме РПЖ связан не только с увеличением общего числа пациентов, но и с ростом смертности от данной патологии [3–5]. Так, в странах Европейского союза от данного

заболевания ежегодно умирают около 40 тыс. мужчин [6], при этом по данным аутопсии опухоль встречается у 30–40 % мужчин старше 50 лет [7]. Рост заболеваемости РПЖ требует значительных материальных затрат для реализации диагностических и лечебных программ [8–10], а лечение локализованного РПЖ остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной онкоурологии [11].

В данном аспекте следует подчеркнуть сложность выбора оптимального метода лечения заболевания для конкретного пациента с учетом одновременного решения множества задач. Необходимо отметить, что радикальные методы лечения необходимы не всем пациентам. В последние годы в ведении пациентов с РПЖ добавилась новая опция – активное наблюдение [12]. По данным литературы, многие больные РПЖ группы низкого риска могут «выиграть» в результате активного наблюдения. Так, L. Klotz показал, что при правильном отборе показатели выживаемости пациентов, которым был выбран данный подход, статистически не отличались от результатов радикальной простатэктомии (РПЭ) [13]. Опубликованные в 2017 г. результаты исследования PIVOT, вероятно, наиболее решительно подтверждают приемлемость «активного наблюдения» в качестве альтернативной стратегии ведения пациентов с РПЖ [14]. В исследовании T.J. Wilt и соавт. в когорте из 731 пациента, распределенных на группы наблюдения и РПЭ, в течение 12 лет не выявлено значительного снижения летальности в группе РПЭ [15].

В свете оценки возможности фокального лечения РПЖ необходимо остановиться на определении объема поражения и дефиниции «доминантного очага» РПЖ. Распространенность одностороннего поражения, потенциально излечимого фокальными методами, в современных когортах пациентов, перенесших РПЭ, оценивается в 21–23 % [16, 17]. Существует значительное количество исследований, результаты которых подтверждают, что именно «доминантное поражение» обуславливает естественную динамику роста и прогрессирования РПЖ. Роли очага «доминантного поражения» в качестве промоутера развития экстракапсулярной экстензии и местного распространения РПЖ посвящено большое количество статей в зарубежной литературе. При этом в настоящее время при выборе фокального лечения врачу необходимо топически определить локализацию данного очага в предстательной железе (ПЖ). Доказано, что объем «доминантного поражения» является равным или большим общего объема всех остальных очагов опухоли в 82 % препаратов после РПЭ, а также составляет в среднем 80 % общего объема опухоли. Как правило, «доминантное поражение» показывает наибольшую степень злокачественности, что соответствует большей сумме баллов по шкале Глисона, являясь при этом

источником неблагоприятных патологических характеристик опухолевого процесса, а также потенциально связано с экстракапсулярным распространением в 73–100 % случаев РПЖ [18].

В настоящее время Европейская ассоциация урологов (EAU) считает фокальную терапию экспериментальным подходом, который может использоваться только в рамках клинических исследований. Данная позиция отражена в документе Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018, опубликованном в журнале European Urology. Основным аргументом, приводящимся в данной статье, являются результаты исследования ProtecT, свидетельствующие о том, что не существует различий в показателях 10-летней канцерспецифической выживаемости при активном наблюдении, РПЭ или лучевой терапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Поскольку большинство исследований по фокальной терапии проведено с участием пациентов, которые могли быть кандидатами для активного наблюдения, то и фокальную терапию необходимо проспективно сравнивать с активным наблюдением [19]. Однако мнение EAU не лишено некоторых лимитирующих факторов. Так, отбор пациентов в группы риска основывается на определении дооперационной стадии РПЖ, которая может «мигрировать» при морфологическом исследовании послеоперационных препаратов, кроме того, на практике только 10 % пациентов, соответствующих критериям активного наблюдения, выбирают данную тактику. Возможная неопределенность прогноза и психологическая нагрузка, связанная с диагнозом рака, обуславливают состояние повышенной тревожности и эмоционального стресса и при выборе метода терапии склоняют выбор пациента в сторону активного лечения РПЖ.

Одним из высокотехнологичных, малоинвазивных методов лечения РПЖ в настоящее время является высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU). Показаниями к данной стратегии может быть как локализованный РПЖ в целях его радикального лечения, так и местно-распространенные или генерализованные формы заболевания для паллиативной помощи пациентам [17–20]. Ультразвуковая абляция ПЖ должна быть методом лечения пациентов, страдающих РПЖ и имеющих противопоказания к проведению РПЭ или отказывающихся от него [21–23].

Физические основы метода

Исторически о явлении пьезоэлектричества, потенциале пьезоэлектрических материалов в качестве источников ультразвука, а также о биологических эффектах высокоинтенсивного ультразвука впервые сообщалось в нескольких фундаментальных исследованиях [17, 23, 24]. В 70–80 годах XX века выполнялись

исследования специфических свойств проводимости и разрушения сфокусированным ультразвуком тканей, а также эксперименты с воздействием на различные опухоли с помощью оборудования для HIFU [24–27]. Результаты последующих исследований подтвердили высокую эффективность HIFU в лечении злокачественных опухолей различной локализации [28, 29].

Благодаря своим свойствам ультразвуковая волна (относящаяся к механическим вибрациям, превышающим предел слышимости человеческого уха 16 кГц) способна взаимодействовать с тканями, формируя в них биологические изменения. Звуковые волны генерируются путем применения переменного напряжения по пьезоэлектрическому материалу (например, цирконат-титанат свинца). Эти материалы генерируют колебания на такой же частоте, что и переменный ток, вызывая ультразвуковую волну, которая может распространяться через ткани. В диагностическом ультразвуке обычно используются частоты в диапазоне 1–20 МГц, терапевтический ультразвук работает при частоте 0,8–3,5 МГц. Терапевтический ультразвук можно условно подразделить на 2 категории: низкой (0,125–3 Вт/см²) и высокой (>5 Вт/см²) интенсивности. Первый может стимулировать нормальные физиологические реакции на повреждение и ускорять различные биологические процессы, такие как перенос лекарственного вещества через кожу [29–31].

HIFU может выборочно вызывать изменения поврежденных тканей. При распространении ультразвука через ткань создаются зоны высокого и низкого давления. Повреждение ткани происходит при достаточно высокой плотности энергии в фокусе (во время фазы высокого давления). При соблюдении необходимых условий температура ткани повышается до уровня, вызывающего необратимое повреждение клеток [23, 25, 29–31].

Объем абляции в результате одиночного импульса HIFU или длительного воздействия является относительно небольшим и различается в зависимости от особенностей трансдюсера. Как правило, он имеет форму зернышка риса или сигары размером 1–3 мм (поперек оси луча) на 8–15 мм (вдоль оси луча) [29–31].

При проведении ультразвуковой абляции существуют 2 преобладающих механизма повреждения ткани: преобразование механической энергии в тепловую, а также инерционная кавитация и «тепловая токсичность». При повышении температуры ткани более 56 °C происходит незамедлительная «тепловая токсичность» при условии сохранения температуры по крайней мере в течение 1 с. Это приводит к необратимой гибели клеток в результате коагуляционного некроза. Фактически во время HIFU достигаются температуры намного выше этого уровня (как правило, более 80 °C), поэтому даже кратковременное воздействие может привести к гибели клеток. Механический стресс

и термальное повреждение вызывают клеточный некроз (при применении HIFU ткань разрушается за счет коагуляционного некроза) [31]. Повышение температуры ткани приводит к плавлению липидных мембран и денатурации белков, основному биологическому эффекту при использовании данной методики [31]. Однако воздействие большим, чем необходимо, количеством энергии приводит к механическому повреждению, которое может спровоцировать образование пузырьков газа и/или кавитации в тканях [32].

Образование внутритканевого газа обусловлено несколькими механизмами [29, 31, 32]. Первым механизмом является кипение, возникающее в результате превышения в ткани температуры предельной точки кипения жидкостей, которые она содержит. Кипение приводит к образованию «воздушных карманов», имеющих потенциал отражения ультразвукового сигнала и неконтролируемого изменения при HIFU [32]. Другой механизм — инерционная или стабильная кавитация. Из-за отрицательного давления во время инерционной кавитации внутри ткани образуются газовые микропузырьки. Из-за дальнейшего коллапса в результате высокого давления окружающей среды и температуры давление внутри микропузырьков стремительно увеличивается, что может привести к распространению газа в окружающие ткани в виде ударной волны [20, 31–34].

Современное оборудование для проведения HIFU

В настоящее время в серийном производстве находятся 2 устройства для проведения HIFU, которые могут быть использованы в лечении РПЖ: Ablatherm® (Edap-Technomed, Лион, Франция) и Sonablate® 500 V5 TCM (Focus Surgery, Индианаполис, США). При этом имеются некоторые различия в функциональных возможностях обоих аппаратов [33].

До последнего времени Ablatherm® имел различные трансдюсеры как для визуализации (7 МГц), так и для терапии (3 МГц), с фиксированной фокусной длиной 4 см. Визуализация ПЖ во время лечения была невозможна и выполнялась между зонами воздействия путем введения трансдюсера, формирующего изображение. Последняя модификация прибора Ablatherm® сочетает в себе зоны воздействия и зоны планирования, так что визуальная обратная связь во время терапии является возможной. Однако Ablatherm® использует протоколы терапии методом алгоритма с предварительной установкой уровней энергии, и оператор не имеет возможности изменять индивидуальные уровни импульсной энергии. Имеется ряд средств обеспечения безопасности, которые выполняют мониторинг энергетического воздействия на ректальную стенку для предотвращения повреждения данной области.

Система Sonablate® 500 V5 TCM состоит из ректального зонда (включающего трансдюсер) с рабочей

частотой 4 МГц. Данное сочетание позволяет оптимизировать визуализирующую и терапевтическую функции трансдьюсера. Прибор имеет преимущество в возможности визуализации эффекта воздействия на ПЖ после каждого импульса в терапевтическом цикле. Также в аппарате имеются возможности мониторинга температуры ректальной стенки. Планирование воздействия, проведение и мониторинг оперативного вмешательства контролируются с помощью пользовательского интерфейса, что позволяет хирургу прецизионно воздействовать на пораженную зону, регулировать фокальную длину трансдьюсера (в настоящее время 3, 4 или 4,5 см) и индивидуально изменять интенсивность мощности, доставляемой в каждую фокальную зону. Процедура «доставки воздействия» Sonablate® 500 V5 TCM на ПЖ состоит из 3 отдельных блоков. Сначала воздействию подвергается вентральная часть ПЖ, затем — средняя зона, далее — периферическая часть. В пределах каждой зоны создаются так называемые накладываются поражения для усиления абляции. Данное устройство позволяет выполнять гемиабляцию, зональную абляцию и фокальную терапию выбранной зоны [34].

Тотальная HIFU-абляция предстательной железы

Лечение РПЖ с использованием оборудования для HIFU может применяться в диапазоне от небольшого фокуса до субтотальной абляции. Метод HIFU в терапии РПЖ в настоящее время — один из наиболее изученных вариантов органосохраняющего лечения, его результатам посвящено значительное количество отечественных и зарубежных публикаций [35–37]. Первое исследование, результаты которого продемонстрировали успех в лечении РПЖ с использованием HIFU, было опубликовано в 1995 г. S. Madersbacher и соавт. [38]. Другой значимой работой, опубликованной в 1999 г. и демонстрирующей успешное лечение с применением HIFU, явилось исследование J.Y. Chapelon и соавт. [39].

В настоящее время опубликован целый ряд работ, показывающих высокие онкологические результаты HIFU в сочетании с низким профилем осложнений [36, 40–44]. По данным систематического обзора G. Veeraman и соавт., общая 5-летняя выживаемость после применения HIFU составила 97–99 %, частота развития эректильной дисфункции — 0–74 %, частота развития симптомов нижних мочевых путей — 0,7–31 % [45]. В отечественных публикациях использования HIFU также показаны обнадеживающие онкологические и функциональные результаты лечения пациентов, соответствующие данным зарубежных исследований [37, 46–49].

Согласно мультицентровому исследованию L. Dickinson и соавт., проведенному в 2016 г., посвященному анализу результатов тотальной HIFU-абляции у 569 пациентов с РПЖ группы низкого риска

с медианой наблюдения 46 мес, канцерспецифическая выживаемость составила 87 %, частота развития инфекционных осложнений — 10,6 %, ректоуретральных свищей — 0,13 %. По результатам исследования до 88 % пациентов полностью удерживали мочу, 39 % пациентов сохранили показатели эректильной функции на дооперационном уровне [50].

Также одним из наиболее значимых исследований является систематический анализ C.R. Ramsay и соавт., проведенный в 2015 г. Анализ включал 4000 пациентов, подвергнутых HIFU, 3995 — криодеструкции, более 2600 — брахитерапии. Для криотерапии 5-летняя выживаемость составила 93 %, для HIFU — 99 %, для брахитерапии — 91 %, при этом показано сопоставимое число осложнений для всех видов органосохраняющего лечения РПЖ [51].

Одним из наиболее сложных вопросов является оценка предикторов, влияющих на эффективность HIFU. Хорошо изучен такой фактор, как интраоперационный отек ПЖ, который может привести к сохранению зон жизнеспособной злокачественной ткани после воздействия. Кроме этого, к изученным факторам относятся эффект поглощения тепла и кальцификация. Эффект поглощения тепла имеет отношение к зоне, которая перегревается на пути ультразвукового импульса и поэтому препятствует адекватному распространению ультразвука в целевой области. Данный феномен происходит при неадекватном временном периоде между импульсами для охлаждения ткани или в случае высокого содержания воды в зоне абляции, например при наличии кисты в структуре ПЖ. Также высокоvascularизированные ткани могут быть более резистентными к абляции в связи с эффектом поглощения тепла. Кальцификаты ПЖ приводят к реверберации и экранированию целевой области от части ультразвукового импульса, что приводит к неадекватному нагреванию ткани [52, 53].

В России несколько диссертационных работ посвящено повышению эффективности результатов HIFU в лечении РПЖ. Так, в диссертационной работе Г.Е. Крупинова рекомендован отказ от выполнения ультразвуковой абляции при локализации рака в апикулярной зоне ПЖ [54]. В диссертационной работе К.И. Бадьяна выявлены основные предиктивные факторы развития рецидива после выполнения HIFU. Установлено, что наибольшую корреляционную связь с рецидивом имеют: инициальный уровень простатического специфического антигена (ПСА), количество положительных столбиков в биоптатах, наличие и выраженность перинеуральной инвазии, наличие перинеуральной инвазии в апикулярной зоне, объем опухоли, наличие группы градации G₃ (ISUP), выраженность интраэпителиальной неоплазии, уровень экспрессии p53, bcl2. Автором разработана и внедрена в клиническую практику мультифакторальная прогностическая

модель риска развития рецидива РПЖ после HIFU [55]. Изучению результатов лечения больных РПЖ с использованием HIFU, а также анализу возможных причин биохимического и гистологического рецидива посвящен ряд научных работ, проведенных российскими исследователями [56–58].

Большинство опубликованных результатов терапии с использованием HIFU посвящено его эффективности в лечении всей железы, проведению тотальной абляции. R. Ganzer и соавт. сообщили онкологические и функциональные результаты 14-летнего периода наблюдения 538 мужчин после HIFU-терапии локализованного РПЖ. Биохимически подтвержденное отсутствие заболевания в течение 5 и 10 лет составило 81,0 и 61,0 % соответственно. В предыдущих исследованиях с использованием критериев ASTRO-PHOENIX отсутствие биохимического рецидива заболевания наблюдалось в диапазоне 45–84 % в 5-летнем периоде и 69,0 % — в 7-летнем [21]. В исследовании R. Ganzer и соавт. установлено, что метастазирование было зарегистрировано у 0,4–6 % больных групп низкого и промежуточного риска и у 15,4 % — высокого риска. У 18 (3,3 %) пациентов зафиксирована смерть от РПЖ [59].

Фокальный HIFU предстательной железы

В настоящее время одним из наиболее дискутируемых является вопрос отбора пациентов для проведения HIFU-абляции. Стратификация пациентов — один из основных факторов, определяющих последующие результаты HIFU-терапии, что подтверждается данными многих исследований отечественных и зарубежных урологов [60–62]. На сегодняшний день не существует стандартных критериев отбора «идеального» кандидата для первичной фокальной терапии. В 2007 г. Международная инициативная группа по РПЖ предложила весьма консервативные критерии отбора пациентов, считая фокальную терапию альтернативой для активного наблюдения у пациентов группы низкого риска [36]. К данным критериям относились уровень ПСА <10 нг/мл, отсутствие паттернов 4 и 5 в сумме по шкале Глисона. Для отбора пациентов рекомендовано использование расширенных схем биопсии, а также очень ограниченные критерии биопсии, в том числе максимальная длина опухоли 7 мм и пограничный процент общего поражения ПЖ не более 33 %. Другие консенсусные группы попытались ввести более «гибкие» критерии. Так, допускались пациенты группы промежуточного, а некоторые — более высокого риска РПЖ, тем самым воспринимая фокальную терапию в качестве альтернативной стратегии для пациентов, которым, как правило, рекомендована радикальная операция [63–66].

Отсутствие единообразных методологических подходов к отбору кандидатов для фокального лечения привело отчасти к дискредитации метода вследствие неудовлетворительных онкологических результатов [67]. Для преодоления существующих разногласий

в определении критериев отбора пациентов для фокальной терапии локализованного РПЖ в 2017 г. Международная консенсусная группа определила современные показания и критерии отбора для данного метода. По согласованному решению специалистов, входящих в группу, выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с последующей систематической трансперинеальной биопсией и захватом подозрительных на рак очагов, а также с получением гистологического подтверждения наличия РПЖ должно являться необходимым условием в отборе кандидатов для фокального лечения. Однако по-прежнему существует неопределенность в отборе пациентов по критериям D'Amico (группа низкого/среднего риска, включение пациентов с гистологическими характеристиками опухоли Grade 2, Grade 3). Наиболее значимыми факторами в отборе пациентов для фокальной терапии локализованного РПЖ считаются размер опухолевого очага по данным мпМРТ, процентное соотношение размера выявленного очага к общему объему ПЖ, а также доказанный унилатеральный характер поражения.

В настоящее время необходимо продолжение исследований по отбору пациентов для фокального лечения РПЖ [68]. Залогом успешного проведения фокальной HIFU-терапии, по данным многих исследователей, является высокоточная предоперационная диагностика с использованием современных методик визуализации. Локализация опухоли в пределах ПЖ имеет важное значение для применения фокальной терапии. Общепринятых стандартов визуализации не разработано. Однако существуют рекомендации, к которым относятся проведение трансректальной биопсии под контролем ультразвука (ТРУЗ-биопсия), а также строгие критерии отбора пациентов только с низким уровнем риска РПЖ, использование вспомогательной визуализации (как правило, мпМРТ). Результаты исследований показали, что ТРУЗ-биопсия — далеко не всегда точный инструмент для определения кандидатов для фокального лечения и определения объема поражения ПЖ [69–76]. В результате в качестве метода выбора была рекомендована трансперинеальная (промежностная) биопсия, являющаяся в настоящее время «золотым стандартом» для определения локализации поражения в целях последующего применения фокальной терапии. Необходимо отметить, что данная методика выполнения биопсии, без сомнения, имеет более агрессивный характер и более высокий профиль осложнений [77–85]. Кроме этого, не существует единого мнения относительно того, какое количество точек достаточно для обнаружения клинически значимого рака. Результаты недавних исследований, в том числе российских ученых, показали, что при использовании трансперинеальной биопсии с картированием 5 мм было пропущено только 1 из 64 имеющихся

поражений, у которых визуализируемый объем поражения по данным мпМРТ был $\geq 0,5 \text{ см}^3$ [84, 86–88].

Таким образом, в настоящее время в мировой литературе отмечается увеличение количества исследовательских работ, посвященных проведению высокочастотной ультразвуковой фокальной абляции ПЖ. Связано это с ростом числа выполняемых пациентам мпМРТ и разработкой современных методик биопсии ПЖ. Данный подход отражает современные представления о переходе от тотального к фокальному лечению РПЖ у пациентов группы низкого риска. Первые данные о проведении фокальной терапии были опубликованы группой японских исследователей в 2008 г. [89]. Авторы сообщили о выполнении гемиабляции с использованием устройства HIFU Sonablate 500 в рамках небольшого ретроспективного исследования, в которое были включены пациенты, получившие воздействие на всю железу. В исследование вошли 29 пациентов, у которых по данным ТРУЗ-биопсии было обнаружено одностороннее поражение. Пациентам проведена абляция обеих периферических зон и одной половины переходной зоны; 10 % (3/28) больных имели положительный результат биопсии через 6 мес, 23,5 % (4/17) — через 12 мес.

Необходимо остановиться на анализе большого числа последующих исследований, посвященных фокальному HIFU при локализованных формах РПЖ. В 2016 г. было окончено проспективное 8-летнее исследование R. van Velthoven и соавт. с включением 50 пациентов с унилатеральным поражением ПЖ. Средний надир ПСА составил 1,6 нг/мл, при этом отмечено среднее время достижения надира ПСА, равное 3 мес, частота биохимического рецидива согласно критериям Stuttgart составила 36 %. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость — 100 %. Полностью континентны были 93 % пациентов, сохраненная на дооперационном уровне эректильная функция отмечена у 80 % [90].

Интересным представляется исследование S. Albisinni и соавт., в котором проводилось сравнение эффективности робот-ассистированной РПЭ и HIFU-гемиабляции у пациентов с унилатеральным РПЖ. По данным авторов, к 36 мес наблюдения не отмечено разницы в числе пациентов, нуждавшихся в адъювантном лечении (максимальная андрогенная блокада, лучевая терапия), при этом онкологические результаты в обеих группах оказались сопоставимы [91].

В литературе имеются данные ряда проспективных клинических исследований, посвященных гемиабляции ПЖ. A.B. Fegoun и соавт. сообщили о результатах фокальной HIFU-гемиабляции, проведенной 12 пациентам. Медиана наблюдения составила 10 лет. Безрецидивная выживаемость была на уровне 90 % в течение 5 лет и 38 % — в течение 10 лет. В качестве осложнений зарегистрирован 1 случай задержки мочи, у 2 пациентов обнаружены инфекции мочевыводящих путей [92].

В работе H.U. Ahmed и соавт. сообщалось о результатах HIFU-гемиабляции у 20 пациентов с односторонним РПЖ. Через 6 мес результат биопсии подвергнутой абляции части ПЖ у 89 % мужчин был отрицательным. Через 12 мес наблюдения 95 % пациентов сообщили об эрекции, достаточной для полового акта, и 90 % пациентов — об отсутствии недержания мочи [93].

Высокие функциональные результаты после проведения фокальной терапии у тщательно отобранных пациентов с локализованным РПЖ установлены в работе J.A. Coleman, опубликованной в 2015 г. [94].

Одноцентровое исследование с проспективным дизайном, посвященное онкологическим и функциональным результатам фокальной абляции, направленной на разрушение очага «доминантного поражения», проведено H.U. Ahmed и соавт. в 2015 г. [95]. Выполнен анализ результатов лечения 56 пациентов со средним уровнем ПСА 7,4 нг/мл, при этом группа низкого риска составила 83,9 %. В целях детекции «доминантного поражения» авторами использовалась мпМРТ с последующей промежностной биопсией. По результатам исследования 71,4 % пациентов в послеоперационном периоде имели полное удержание мочи, 58,9 % пациентов могли достигнуть эрекции, достаточной для проведения полового акта, в 80,8 % случаев не выявлен рецидив заболевания к 1 году наблюдения. Авторы пришли к заключению о сохранении высоких функциональных результатов данного вида вмешательства при сопоставимых онкологических показателях [95].

Результаты одноцентрового проспективного исследования проведения HIFU-гемиабляции у 67 пациентов с унилатеральным поражением ПЖ представлены в 2016 г. E.R. Feijoo и соавт. Медиана наблюдения составила 12 мес; 56 из 67 пациентов имели отрицательный результат биопсии через 1 год. При этом авторы не сообщают о развитии симптомов нижних мочевых путей ни у одного пациента [96]. Исследования этой группы авторов продолжаются и в настоящее время. Исследование Lesion Control HIFU направлено на проведение абляции только на очаг «доминантного поражения» у 56 мужчин с использованием HIFU, а INDEX представляет собой международное многоцентровое исследование с участием 135 мужчин, в котором объединены все вышеуказанные протоколы, но, кроме того, стандартные биопсии картирования выполняют повторно через 3 года для определения сроков наличия прогрессирования поражений, не подвергавшихся воздействию.

Необходимо отметить публикации результатов мультицентровых исследований у пациентов после HIFU-гемиабляции. R. Ganzer и соавт. в 2018 г. опубликовали результаты проспективного мультицентрового исследования эффективности HIFU-гемиабляции, проведенной 51 пациенту с унилатеральным РПЖ

низкого риска. Средний уровень ПСА через 12 мес наблюдения составил 1,9 нг/мл. Гистологический рецидив установлен у 26,5 % пациентов. Потенция сохранена на дооперационном уровне у 21 из 30 пациентов с сохраненной эректильной функцией. Авторы отмечают сопоставимые онкологические результаты при небольшом уровне снижения функциональных [97].

Более крупное мультицентровое исследование IDEAL проведено P. Rischmann и соавт. в 2017 г. с участием 111 пациентов. Критерием отбора явилось наличие унilaterального рака низкого и промежуточного риска, подтвержденного данными мпМРТ и промежуточной биопсии ПЖ. После лечения у 101 пациента выполнена контрольная биопсия ПЖ, по результатам которой у 93 % пациентов не выявлено рецидива опухолевого поражения в пролеченной и контралатеральной доле. Эректильная функция сохранена у 78 % пациентов, полностью континенты были у 97 % больных [98]. Согласно анализу данных 366 пациентов, проведенному S. Albinini и соавт. в 2018 г. на базе 167 исследований, посвященных HIFU-гемиабляции, при среднем времени наблюдения 26 мес отрицательный результат биопсии имели 87 % пациентов, у 74 % больных сохранена потенция на дооперационном уровне, нормальное мочеиспускание зафиксировано в 96 % случаев [99].

Интересными представляются данные систематического обзора, охватывающего 222 исследования, который проведен N.A. Walker и соавт. в 2017 г. По данным обзора срок до восстановления показателей эректильной функции пациентов на дооперационном уровне составляет 12 мес. Однако при анализе обзора обращает на себя внимание гетерогенность групп пациентов. Авторы проанализировали результаты как фокальной, так и тотальной абляции ПЖ [100]. Противоречивые результаты получены в систематическом обзоре R. Golan и соавт., включившем 13 исследований, проведенных с участием 543 пациентов. По его результатам частота развития эректильной дисфункции составила 0–50 %, недержание мочи – 0–48 % [101].

В 2018 г. опубликованы данные 5-летнего мультицентрового проспективного исследования S. Guillaumier и соавт., проведенного с включением более 600 пациентов, посвященного результатам фокальной HIFU-абляции. В изучаемой когорте выживаемость без рецидива заболевания, безметастическая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость и общая выживаемость составили 88, 98, 100 и 99 % соответственно [102].

Более крупная исследовательская работа A. Stabile и соавт. с использованием базы данных более 1000 пациентов опубликована в 2019 г. Пациентам проведена либо фокальная абляция, либо HIFU-гемиабляция. Основная цель исследования заключалась в оценке среднесрочных онкологических результатов лечения. Получены обнадеживающие результаты применения данной методики. Общая выживаемость через 24, 60 и 96 мес соответственно составила 99, 97 и 97 % [103].

На основании многочисленных данных группой из 65 ведущих мировых экспертов по органосохраняющей хирургии РПЖ в 2020 г. с применением Дельфийского метода был принят консенсус в отношении фокальной терапии. Данный документ опубликован в журнале *European Urology* и определяет стандартизированные протоколы оценки функциональных и онкологических критериев эффективности фокальных методов лечения РПЖ, а также унификацию номенклатуры и методологии динамического наблюдения за пациентами. Следует отметить разделение в данном документе определений органосохраняющего лечения локализованного РПЖ на фокальную терапию и парциальную абляцию ПЖ. Внедрение рекомендованной терминологии, а также стандартов наблюдения может способствовать получению однородно сопоставимых результатов и анализу данных в будущих клинических исследованиях, ускоряя тем самым процесс определения роли фокальной терапии в лечении РПЖ [104].

Таким образом, фокальное лечение РПЖ на сегодняшний день исследуется в большом количестве зарубежных протоколов и демонстрирует многообещающие онкологические и функциональные результаты. Необходимо отметить, что целью фокальной терапии является выборочное термальное воздействие на очаги РПЖ с сохранением интактной здоровой ткани в пределах ПЖ. Такая стратегия лечения в значительной степени зависит от точной локализации объема поражения ПЖ, что, в свою очередь, требует как стандартизированного подхода в определении объема поражения по данным мпМРТ, так и выбора оптимальной схемы таргетной биопсии для правильного отбора пациентов. Данный подход, демонстрирующий прогресс, который был достигнут в онкоурологии за несколько десятилетий научного поиска, дает возможность принять оптимальное решение относительно предполагаемого объема абляции у пациентов с РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колонтаев К.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. М., 2018. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Kolontarev K.B. et al. Prostate cancer. Clinical Recommendations. Russian Society of Urology. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. Moscow, 2018. (In Russ.)].
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urology. Russian Clinical Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 496 p. (In Russ.)].
- Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: АБВ-пресс, 2015. 56 с. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow: ABV-press, 2015. 56 p. (In Russ.)].
- 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. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
- Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Практическая онкология 2012;13(3):156–65. [Rusakov I.G., Gritskovich A.A. Modern views on the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Prakticheskaya Onkologiya* = *Practical Oncology* 2012;13(3):156–65. (In Russ.)].
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- Хмара Т.Г., Чехонацкая М.Л., Приезжева В.Н. и др. Сравнительный анализ данных клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики при раке предстательной железы с учетом гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2014;4(1):68–71. [Khmara T.G., Chekhonatskaya M.L., Priezeheva V.N. et al. Comparative analysis of clinical, laboratory and radiation diagnostic methods for prostate cancer taking into account the histomorphological gradation of the tumor according to the Gleason score. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* = *Bulletin of Online Medical Conferences* 2014;4(1):68–71. (In Russ.)].
- Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В. и др. Комплексная лучевая и патоморфологическая диагностика рака предстательной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2015;4:18. [Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya., Sivkov A.V. et al. Complex radiation and pathomorphological diagnosis of prostate cancer. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* = *Ultrasound and Functional diagnostics* 2015;4:18. (In Russ.)].
- Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Павлов И.А. Рак предстательной железы как междисциплинарная проблема (обзор литературы и собственных исследований). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2012;20(22–2(141)):93–6. [Pavlova T.V., Bessmertnyy D.V., Pavlov I.A. Prostate cancer as an interdisciplinary problem (review of literature and own research). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2012;20(22–2(141)):93–6. (In Russ.)].
- Моисеев П.И., Якимович Г.В., Океанов А.Т. и др. Рак в Европе: взгляд на проблему, сравнительный анализ некоторых показателей. Онкологический журнал 2014;8(3):13–23. [Moiseev P.I., Yakimovich G.V., Okeanov A.T. et al. Cancer in Europe: a look at the problem, a comparative analysis of some indicators. *Onkologicheskii zhurnal* = *Oncology Magazine* 2014;8(3):13–23. (In Russ.)].
- Петров С.Б., Ракул С.А., Галимов Р.Д. Лечение рака предстательной железы. Практическая онкология 2008;9(2):83. [Petrov S.B., Rakul S.A., Galimov R.D. Treatment of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2008;9(2):83. (In Russ.)].
- De Carvalho T.M., Heijnsdiyk E.A., de Koning H.J. Estimating the risks and benefits of active surveillance protocols for prostate cancer: a microsimulation study. *BJU Int* 2017;119(4):560–6. DOI: 10.1111/bju.13542.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Arch Esp Urol* 2011;64(8):806–14.
- Dalela D., Karabon P., Sammon J. et al. Generalizability of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) results to contemporary North American men with prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):511–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.048.
- Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162.
- Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупин Г.Е. и др. Фокальное лечение больных раком предстательной железы фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU). Медицинский вестник Башкортостана 2015;10(3):157–9. [Lumpov I.S., Amosov A.V., Krupin G.E. et al. Focal treatment of patients with prostate cancer with focused high-intensity ultrasound (HIFU). *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* = *Medical Bulletin of Bashkortostan* 2015;10(3):157–9. (In Russ.)].
- Schulman A.A., Polascik T.J. Most of patients with localized prostate cancer will be treated in the future? Opinion: No. *Int Braz Urol* 2017;43(4):584–7. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.04.03.
- Stabile A., Dell'Oglio P., De Cobelli F. et al. Association between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score for the index lesion and multifocal, clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(1):29–36. DOI: 10.1016/j.euo.2018.01.002.
- Van der Poel H.G., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: The European Association of Urology position in 2018. *Eur Urol* 2018;74(1):84–91. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.001.
- Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И. и др. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. Исследования и практика в медицине 2016;3(3):76–82. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8. [Suleymanov E.A., Filonenko E.V., Moskvicheva L.I. et al. The possibilities of HIFU therapy at the present stage. *Issledovaniya i praktika v meditsine* = *Research and Practical Medicine Journal* 2016;3(3):76–82. (In Russ.)].
- Alkhorayef M., Mahmoud M.Z., Alzimami K.S. et al. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment. *Pol J Radiol* 2015;80:131–41. DOI: 10.12659/PJR.892341.
- Абоян И.А., Галстян А.М., Гранкина А.О., Максимов А.Ю. HIFU: перспективы применения в онкоурологии. Политематический сетевой электронный на-

- учный журнал Кубанского государственного аграрного университета 2016;(122):264–77. [Aboyan I.A., Galstyan A.M., Grankina A.O., Maksimov A.Yu. HIFU: prospects of application in oncology. Politematicheskii setevoy elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Polythematic Network Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University 2016;(122):264–77. (In Russ.)].
23. Абоян И.А., Бадьян К.И., Пакус С.М. и др. Место HIFU в лечении рака предстательной железы. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2017;(146):69–74. [Aboyan I.A., Badyan K.I., Pakus S.M. et al. Place HIFU in the treatment of prostate cancer. The current state of the problem (literature review). Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;(146):69–74. (In Russ.)].
 24. Warmuth M., Johansson T., Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Mad Eur Urol* 2010;58(6):803–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.009.
 25. Chaussy Ch., Tilki D., Thüroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: current role. *J Cancer Ther* 2013;4:59–73.
 26. Mc Dannold N., Hynynen K. Quality assurance and system stability of a clinical MRI-guided focused ultrasound system: four-year experience. *Med Phys* 2006;33(11):4307–13. DOI: 10.1118/1.2352853.
 27. Linke C.A., Carstensen E.L., Frizzell L.A. et al. Localized tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg* 1973;107(6):887–91. DOI: 10.1001/archsurg.1973.01350240053015.
 28. Bamber J.C., Hill C.R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 1979;5(2):149–57. DOI: 10.1016/0301-5629(79)90083-8.
 29. Frizzell L.A. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1988;35(5):578–81. DOI: 10.1109/58.8036.
 30. Goss S., Fry F. The effect of high intensity ultrasonic irradiation on tumor growth. *IEEE Trans. Sonics Ultrason* 1984; SU-31(5):491–6.
 31. Ma C.M., Chen X., Cvetkovic D., Chen L. An *in-vivo* investigation of the therapeutic effect of pulsed focused ultrasound on tumor growth. *Med Phys* 2014;41(12):122901. DOI: 10.1118/1.4901352.
 32. Абоян И.А., Бадьян К.И., Грачев С.В. и др. Рак предстательной железы: актуальные вопросы стадирования и прогнозирования. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2016;(3):51–5. [Aboyan I.A., Badyan K.I., Grachev S.V. et al. Prostate cancer: topical staging and prediction issues. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii* = Journal of Basic Medicine and Biology 2016;(3):51–5. (In Russ.)].
 33. Marshall S., Taneja S. Focal therapy for prostate cancer: the current status. *Prostate Int* 2015;3(2):35–41. DOI: 10.1016/j.pnil.2015.03.007.
 34. Barnett S.B., ter Haar G.R., Ziskin M.C. et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994;20(3):205–18. DOI: 10.1016/0301-5629(94)90060-4.
 35. Curiel L., Chavrier F., Gignoux B. et al. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment. *Med Biol Eng Comput* 2004;42(1):44–54. DOI: 10.1007/BF02351010.
 36. Eggener S.E., Scardino P.T., Carroll P.R. et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Urology* 2007;178(6):2260–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.045.
 37. Абоян И.А., Галстян А.М., Бадьян К.И., Пакус С.М. HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(1):42–6. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1. [Aboyan I.A., Galstyan A.M., Badyan K.I., Pakus S.M. HIFU hemiablation in patients with localized forms of prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2018;(1):42–6. (In Russ.)].
 38. Madersbacher S., Pedevilla M., Vingers L. et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer *in vivo*. *Cancer Res* 1995;55(15):3346–51.
 39. Chapelon J.Y., Ribault M., Vernier F. et al. Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. *Eur J Ultrasound* 1999;9(1):31–8. DOI: 10.1016/s0929-8266(99)00005-1.
 40. Chaussy C.G., Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a review. *J Endourology* 2017;31(S1):S30–7. DOI: 10.1089/end.2016.0548.
 41. Crouzet S., Rouviere O., Martin X., Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urology* 2014;24(3):225–30. DOI: 10.1016/s0929-8266(99)00005-1.
 42. Chapelon J.Y., Rouviere O., Crouzet S., Gelet A. Prostate Focused Ultrasound Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016;880:21–41. DOI: 10.1007/978-3-319-22536-4_2.
 43. Ganzer R., Franiel T., Köllermann J. et al. Focal therapy of prostate cancer. *Urology A* 2017;56(10):1335–46. DOI: 10.1007/s00120-017-0488-z.
 44. Sundaram K.M., Chang S.S., Penson D.F., Arora S. Therapeutic ultrasound and prostate cancer. *Semin Int Radiol* 2017;34(2):187–200. DOI: 10.1055/s-0037-1602710.
 45. Veereman G., Jonckheer P., Desomer A. et al. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for localised prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2015;1(2):158–70. DOI: 10.1016/j.euf.2015.04.006.
 46. Соловов В.А., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты. Известия Самарского научного центра РАН 2015;17(2–3):682–5. [Solovov V.A., Orlov A.E., Vozdvizhenskiy M.O. et al. High-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) of prostate cancer in 976 patients: 7-year results. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN* = Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences 2015;17(2–3):682–5. (In Russ.)].
 47. Губанов Е.С., Боряев Е.А., Зимичев А.А. Урологические осложнения HIFU-терапии рака предстательной железы: мировой и отечественный опыт. Самарский государственный медицинский университет 2016;(1–2):133–8. [Gubanov E.S., Boryaev E.A., Zimichev A.A. Urological complications of HIFU-therapy of prostate cancer: international and domestic experience. *Samarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet* = Samara State Medical University 2016;(1–2):133–8. (In Russ.)].
 48. Аляев Ю.Г., Крупин Г.Е., Григорян В.А. и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2007;(2):34–41. [Alyayev Yu.G., Krupin G.E., Grigoryan V.A. et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2007;(2):34–41. (In Russ.)].
 49. Глыбочко П.В., Фомкин Р.Н., Понукалин А.Н. и др. Первый опыт применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) в лечении рака простаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2009;5(4):599–603. [Glybochko P.V., Fomkin R.N., Ponukalin A.N. et al. First experience with high intensity focused

- ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of prostate cancer. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2009;5(4):599–603. (In Russ.).
50. Dickinson L., Arya M., Afzal N. et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016;70(4):668–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.054.
 51. Ramsay C.R., Adewuyi T.E., Gray J. et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490. DOI: 10.3310/hta19490.
 52. Pfeiffer D., Berger J., Gross A. Single application of high-intensity focused ultrasound as primary therapy of localized prostate cancer: treatment-related predictors of biochemical outcomes. *Asian J Urology* 2015;2(1):46–52. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.08.009.
 53. Chen P.Y., Chiang P.H., Liu Y.Y. et al. Primary whole gland ablation for localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: the important predictors of biochemical recurrence. *Int J Urology* 2018;25(6):615–20. DOI: 10.1111/iju.13581.
 54. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23. М., 2010. 246 с. [Krupinov G.E. Treatment of patients with prostate cancer with high-intensity focused ultrasound. Dis. ... doctor of medical sciences: 14.01.23. Moscow, 2010. 246 p. (In Russ.).]
 55. Бадьян К.И. Современные подходы к прогнозированию риска развития рецидива рака предстательной железы после HIFU. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2018. [Badyan K.I. Modern approaches to predicting the risk of recurrence of prostate cancer after HIFU. Abstract of thesis of the candidate of medical sciences, 2018. (In Russ.).]
 56. Иманкулов С.Б., Жампеисов Н.К., Оскенбаева К.К. Ультразвуковая абляция (HIFU терапия) в лечении рака почки. *Клиническая медицина Казахстана* 2014;1(31):91–2. [Imankulov S.B., Zhampeyisov N.K., Oskenzaeva K.K. Ultrasound ablation (HIFU therapy) in the treatment of kidney cancer. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana* = Clinical Medicine of Kazakhstan 2014;1(31):91–2. (In Russ.).]
 57. Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В. Надир ПСА как основной предиктор рецидива локализованного рака простаты после HIFU-абляции. *Урология* 2016;5(4):489–96. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.489. [Fomkin R.N., Shatylo T.V. Nadir PSA as the main predictor of relapse of localized prostate cancer after HIFU ablation. *Urology* 2016;5(4):489–96. (In Russ.).]
 58. Гулиев Ф.А. Предикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы. *Казанский медицинский журнал* 2017;98(6):890–4. [Guliyev F.A. Predictors of biochemical progression of prostate cancer. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal* = Kazan Medical 2017;98(6):890–4. (In Russ.).]
 59. Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A. et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
 60. Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А. Возможности HIFU (high intensity focused ultrasound)-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы. *Медицина и образование в Сибири* 2013;5(5):17. [Neymark A.I., Tachalov M.A., Neymark B.A. Features of HIFU (high intensity focused ultrasound)-therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* = Journal of Siberian Medical Sciences 2013;5(5):17. (In Russ.).]
 61. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU-абляции. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013;9(1):116–21. [Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. Prognostic factors in evaluating the effectiveness of treatment results for patients with localized prostate cancer using HIFU ablation. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013;9(1):116–21. (In Russ.).]
 62. Edison E., Tariq Shah T., Ahmed H.U. Focal ablation of early-stage prostate cancer: candidate selection, treatment guidance, and assessment of outcome. *Urol Clin North Am* 2017;44(4):575–85. DOI: 10.1016/j.ucl.2017.07.006.
 63. Bostwick D.G., Waters D.J., Farley E.R. et al. Group consensus reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma, Celebration, Florida, February 24, 2006. *Urology* 2007;70(6 Suppl):42–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.037.
 64. De la Rosette J., Ahmed H., Barentsz J. et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24(5):775–80. DOI: 10.1089/end.2009.0596.
 65. Ahmed H.U., Akin O., Coleman J.A. et al. Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109(11):1636–47. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10633.x.
 66. Langley S., Ahmed H.U., Al-Qaisieh B. et al. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109 (Suppl 1):7–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10825.x.
 67. Donaldson I.A., Alonzi R., Barratt D. et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67(4):771–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.018.
 68. Tay K.J., Schulman A.A., Sze C. et al. New advances in focal therapy for early stage prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(8):737–43. DOI: 10.1080/14737140.2017.1345630.
 69. Polascik T.J., Mayes J.M., Schroek F.R. et al. Patient selection for hemiablativ focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer* 2009;115(10):2104–10. DOI: 10.1002/cncr.24258.
 70. Tsivian M., Moreira D.M., Sun L. et al. Biopsy accuracy in identifying unilateral prostate cancer depends on prostate weight. *Urol Oncol* 2012;30(1):21–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.001.
 71. Mayes J.M., Mouraviev V., Sun L. et al. Can the conventional sextant prostate biopsy accurately predict unilateral prostate cancer in low-risk, localized, prostate cancer? *Urol Oncol* 2011;29(2):166–70. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.03.011.
 72. Gallina A., Maccagnano C., Suardi N. et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E64–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10762.x.
 73. Katz B., Srougi M., Camara-Lopes L.H. et al. The accuracy of pathological data for the prediction of insignificant prostate cancer. *Int. Braz J Urol* 2012;38(6):760–8. DOI: 10.1590/1677-553820133806760.
 74. Sinnott M., Falzarano S.M., Hernandez A.V. et al. Discrepancy in prostate cancer localization between biopsy and prostatectomy specimens in patients with unilateral positive biopsy: implications for focal therapy. *Prostate* 2012;72(11):1179–86. DOI: 10.1002/pros.22467.
 75. Washington S.L., Bonham M., Whitson J.M. et al. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(1):50–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10704.x.
 76. Berg K.D., Toft B.G., Røder M.A. et al. Is it possible to predict low-volume and insignificant prostate cancer by core needle biopsies? *APMIS* 2013;121(4):257–65. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2012.02965.x.

77. Onik G., Miessau M., Bostwick D.G. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4321–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.3497.
78. Ahmed H.U., Hu Y., Carter T. et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol* 2011;186(2):458–64. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.147.
79. Barqawi A.B., Rove K.O., Gholizadeh S. et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011;186(1):80–5. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.005.
80. Hossack T., Patel M.I., Huo A. et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *J Urol* 2012;188(3):781–5. DOI: 10.1016/j.juro.2012.05.006.
81. Huo A.S., Hossack T., Symons J.L. et al. Accuracy of primary systematic template guided transperineal biopsy of the prostate for locating prostate cancer: a comparison with radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2012;187(6):2044–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.066.
82. Hu Y., Ahmed H.U., Carter T. et al. A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(6):812–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10933.x.
83. Long J.A., Hungr N., Baumann M. et al. Development of a novel robot for transperineal needle-based interventions: focal therapy, brachytherapy and prostate biopsies. *J Urol* 2012;188(4):1369–74. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.003.
84. Crawford E.D., Rove K.O., Barqawi A.B. et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *Prostate* 2013;73(7):778–87. DOI: 10.1002/pros.22622.
85. Losa A., Gadda G.M., Lazzeri M. et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology* 2013;81(6):1291–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.078.
86. Глыбочко П.В., Восканян Г.А., Винаров А.З. и др. Визуализация рака предстательной железы с использованием магниторезонансной спектроскопии. Медицинский вестник Башкортостана 2013;8(2):241–5. [Glybochko P.V., Voskanyan G.A., Vinarov A.Z. et al. Visualization of prostate cancer using magnetic resonance spectroscopy. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;8(2):241–5. (In Russ.).]
87. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). Онкоурология 2013;9(3):70–5. [Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Vasiliev A.O. Saturation biopsy of the prostate gland (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(3):70–5. (In Russ.).]
88. Коробкин А.С., Шария М.А., Восканян Г.А., Винаров А.З. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(1):53–61. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-53-61. [Korobkin A.S., Sharia M.A., Voskanyan G.A., Vinarov A.Z. Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Andrology and Genital Surgery* 2015;16(1):53–61. (In Russ.).]
89. Muto S., Yoshii T., Saito K. et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):192–9. DOI: 10.1093/jjco/hym173.
90. Van Velthoven R., Aoun F., Marcellis Q. et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):79–83. DOI: 10.1038/pcan.2015.55.
91. Albinisni S., Aoun F., Bellucci S. et al. Comparing high intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourology* 2017;31(1):14–9. DOI: 10.1089/end.2016.0702.
92. Fegoun A.B., Barret E., Prapotnich D. et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol* 2011;37(2):213–9; discussion 220–2. DOI: 10.1590/s1677-55382011000200008.
93. Ahmed H.U., Freeman A., Kirkham A. et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *J Urol* 2011;185(4):1246–54. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.079.
94. Coleman J.A. Functional outcomes of partial prostate ablation and focal therapy: are we managing expectations of a bar set too high. *Curr Opin Urology* 2015;25(3):220–4. DOI: 10.1097/MOU.000000000000169.
95. Ahmed H.U., Dickinson L., Charman S. et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localized prostate cancer: a prospective development study. *Eur Urol* 2015;68(6):927–36. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.030.
96. Feijoo E.R., Sivaraman A., Barret E. et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):214–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.018.
97. Ganzer R., Hadaschik B., Pahernik S. et al. Prospective multicenter phase II study on focal therapy (hemiablation) of the prostate with high intensity focused ultrasound. *J Urol* 2018;199(4):983–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.033.
98. Rischmann P., Gelet A., Riche B. et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71(2):267–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.039.
99. Albinisni S., Melot C., Aoun F. et al. Focal treatment for unilateral prostate cancer using HIFU: a comprehensive study of pooled data. *J Endourol* 2018;32(9):797–804. DOI: 10.1089/end.2018.0130.
100. Walker Faure N.A., Norris J.M., Shah T.T. et al. A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: a systematic review. *Urol Oncol* 2018;36(2):67–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.002.
101. Golan R., Bernstein A.N., McClure T.D. et al. Partial gland treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage settings: a systematic review. *J Urol* 2017;198(5):1000–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.137.
102. Guillaumier S., Peters M., Arya M. et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006.
103. Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F. et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710.
104. Lebastchi A.H., George A.K., Polascik T.J. et al. Standardized nomenclature and surveillance methodologies after focal therapy and partial gland ablation for localized prostate cancer: an international multidisciplinary consensus. *Eur Urol* 2020. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.018.

Вклад авторов

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

С.М. Пакус, К.И. Бадьян, А.В. Хасигов, А.М. Галстян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: review design development, article editing;

S.M. Pakus, K.I. Badyan, A.V. Hasigov, A.M. Galstyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.11.2019. Принята к публикации: 07.07.2020.

Article submitted: 07.11.2019. Accepted for publication: 07.07.2020.

Современные биомаркеры рака предстательной железы Перспективы EN2 в диагностике рака предстательной железы

А.С. Тарабаева, А.Б. Жубантурлиева, И.М. Охас

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Казахстан, 050000 Алматы, Толе-би, 94

Контакты: Айнагуль Баубековна Жубантурлиева azhuban@mail.ru

Рак предстательной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин. В связи с этим актуальным является поиск диагностических маркеров, позволяющих создание недорогих, эффективных тестов для ранней диагностики заболевания, предикции риска развития рецидивов и оценки эффективности проводимой терапии. Существующие инвазивные методы диагностики рака предстательной железы представляют некоторые затруднения для пациентов. В настоящей статье рассматриваются диагностические возможности тканевых биомаркеров рака предстательной железы, получаемые неинвазивными способами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, белок EN2, диагностика

Для цитирования: Тарабаева А.С., Жубантурлиева А.Б., Охас И.М. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Перспективы EN2 в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):165–73.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-165-173



Modern prostate cancer biomarkers. Prospects for EN2 in the prostate cancer diagnosis

A.S. Tarabayeva, A.B. Zhubanturliyeva, I.M. Okhas

Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole Bi St., Almaty 050000, Kazakhstan

Prostate cancer is one of the most common forms of malignant neoplasms in men. In this regard, it is relevant to search for diagnostic markers that allow the creation of inexpensive, effective tests for early diagnosis of the disease, predicting the risk of relapse and assessing the effectiveness of the therapy. Existing invasive methods for diagnosing prostate cancer present some difficulties for patients. This article discusses the diagnostic capabilities of tissue biomarkers of prostate cancer obtained by non-invasive methods.

Key words: prostate cancer, biomarker, EN2 protein, diagnostics

For citation: Tarabayeva A.S., Zhubanturliyeva A.B., Okhas I.M. Modern prostate cancer biomarkers. Prospects for EN2 in the prostate cancer diagnosis. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):165–73. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место после рака легкого среди злокачественных новообразований у мужчин и является 4-м по распространенности среди всех форм рака. Так, по оценкам Американского онкологического общества, в 2019 г. в США выявлено 174650 новых случаев РПЖ, что на 6 % больше, чем в 2018 г. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 1,3 млн новых случаев РПЖ [1]. При этом высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Австралии, Северной и Западной Европе, а также в Северной Америке. По данным Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, РПЖ — наиболее распространенное онкологическое

заболевание у мужчин в Казахстане после рака легкого, желудка и кожи. При этом у мужчин отмечается самая низкая 5-летняя выживаемость при данной патологии.

Раннее выявление РПЖ основано на определении уровня сывороточного антигена РПЖ (простатического специфического антигена (ПСА), пальцевом ректальном исследовании предстательной железы (ПЖ) и гистологическом исследовании биопсийного материала ПЖ. Следует отметить, что рост заболеваемости РПЖ в последнее время связан как с увеличением продолжительности жизни, так и с улучшением диагностики за счет использования ПСА-теста в качестве метода выявления РПЖ. Например, в Казахстане после внедрения скрининговой программы по выявлению

РПЖ заболеваемость увеличилась с 2011 г. по 2016 г. с 5,0 до 8,7 на 100 тыс. населения соответственно. При этом отношение смертности к заболеваемости снизилось за этот же период с 50 до 28,7 %, и ранг заболеваемости переместился с 12-го на 7-е место [2].

Простатический специфический антиген

Простатический специфический антиген является калликреин сериновой протеазой, кодируемой геном *KLK3*, уровень которой может повышаться при РПЖ, а также при аденоме ПЖ или простатите.

В целом чувствительность общего ПСА (общПСА) в диагностике РПЖ, по данным различных источников, составляет 80–98 %. Однако специфичность этого белка крайне невысокая и разнится по данным различных исследований (5–35 %) [3].

Таким образом, низкая специфичность ПСА-теста приводит к гипердиагностике заболевания и диктует необходимость проведения повторных биопсий, что является основным недостатком теста. В связи с этим возникает необходимость в разработке более эффективного теста для выявления клинически значимого РПЖ.

Модификации простатического специфического антигена

Известны 2 основные формы ПСА: свободный ПСА (свПСА), т.е. не связанный с ингибиторами, и общПСА. Свободный ПСА имеет 3 ферментативно-неактивные формы: проэнзим свПСА (про-ПСА), доброкачественная фракция свПСА и интактный ПСА. Соотношение свПСА и общПСА способствует дифференцировке РПЖ и доброкачественных заболеваний ПЖ. Белки про-ПСА показали более высокую специфичность в диагностике РПЖ.

Это послужило основой для разработки индекса здоровья предстательной железы (ИЗП), который является интегральным расчетным показателем 3 модификаций ПСА (общПСА, про-ПСА2, свПСА) [4].

Было выявлено, что оценка общПСА в диапазоне между 2 и 10 нг/мл, %p2ПСА (соотношение p2ПСА (предшественник специфического антигена ПЖ) к свПСА $\times 100$) и ИЗП более перспективна в прогнозировании РПЖ по сравнению с общПСА, %свПСА и плотностью ПСА [5].

В ряде клинических исследований проведен анализ эффективности ИЗП по сравнению с другими биомаркерами. Так, в европейской группе мужчин, подвергнутых начальной или повторной биопсии, сравнивали ИЗП с общПСА или свПСА. ИЗП увеличивал значения площади под кривой (AUC) до 0,70 по сравнению с 0,65 или 0,53 соответственно [6]. В другом исследовании установлено, что 30,1 % пациентов, которым была проведена биопсия, могли бы избежать этой болезненной процедуры на основании ИЗП [7].

Также отмечено, что p2ПСА и ИЗП обладают лучшими диагностическими характеристиками для выявления РПЖ в диапазоне ПСА 1,6–8,0 нг/мл по сравнению с общПСА и %свПСА при начальной и повторной биопсии, а также для прогнозирования развития РПЖ у мужчин в возрасте ≤ 65 лет [8].

Было показано, что при чувствительности 80 % уровень про-ПСА значительно выше, чем уровень ПСА. При этом показатели про-ПСА коррелируют с суммой баллов по шкале Глисона и существенно выше при агрессивных формах РПЖ [9].

Мочевые биомаркеры рака предстательной железы

Выявлено, что некоторые белки, продуцируемые опухолевыми клетками, поступают непосредственно в мочу через протоки предстательной железы в 2 формах: растворимой и мембраносвязанной [10].

PCA3 – ген, экспрессирующий некодирующую матричную РНК, на которой, тем не менее, могут синтезироваться небольшие белки, для последних даже имеются соответствующие иммуноферментные анализы (ИФА). При этом в отличие от ПСА на экспрессию PCA3 в меньшей степени влияют такие факторы, как возраст пациента, наличие сопутствующих воспалительных заболеваний, объем поражения предстательной железы, а также наличие предыдущих биопсий. В частности, была проанализирована эффективность PCA3 перед первой биопсией. Уровень PCA3 был выше у мужчин с положительными результатами биопсии (70 баллов против 31 балла), при этом показатель PCA3 (AUC 0,787) превышал показатели общПСА и свПСА (AUC 0,594 и 0,684 соответственно) для прогнозирования исхода биопсии [11].

В другом исследовании у мужчин, которым проводилась первичная биопсия, положительная прогностическая ценность оценки PCA3 составила 80 % (95 % доверительный интервал 72–86 %) [12]. Предполагается, что оценка PCA3 помогает избежать повторной биопсии у 72,2 % пациентов (AUC 0,80) [13].

Таким образом, внедрение в клиническую практику количественного метода оценки PCA3 позволит улучшить диагностику РПЖ и сократить число проводимых биопсий [14].

Маркеры на основе транскрипта трансмембранной сериновой протеазы 2

Слияния генов чаще всего вызваны геномной хромосомной перегруппировкой. Считается, что такие слияния генов играют определенную роль в развитии отдельных типов опухолей. В частности, изучено слияние генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (*TMPRSS2*) с некоторыми транскрипционными факторами семейства *ETS* (*TMPRSS2-ERG*) [15]. Семейство генов *ETS* является самым большим семейством транскрипционных факторов, характерным только

животным, участвует в развитии различных тканей, а также играет роль в прогрессировании рака.

TMPRSS2-ERG является результатом перегруппировки генов и слияния андрогенрегулируемой *TMPRSS2* и генов транскрипционного фактора *ERG*, что приводит к значительной избыточной экспрессии *ERG*, которая, как сообщается, способствует онкогенезу РПЖ [16].

Также показано, что абберация гена фосфатазы и гомолога тензина (*PTEN*) и *TMPRSS2-ERG* часто встречается при РПЖ. Так, в образцах ткани РПЖ отмечалась потеря экспрессии *PTEN* в сотрудничестве с *TMPRSS2-ERG*, в то время как нормальные ткани таких молекулярных аббераций не демонстрировали [17].

Изучение 4 биомаркеров (регулятора транскрипции *ERG*, *PTEN*, богатого цистеином секреторного белка 3 (*CRISP3*) и ингибитора сериновой протеазы Kazal тип I (*SPINK1*)) выявило, что сочетание низкого уровня *PTEN* с высокой экспрессией *CRISP3* характерно для РПЖ группы плохого прогноза развития биохимического рецидива [18].

Более того, было показано, что использование тестирования *PCA3* (порог биопсии 25) или *TMPRSS2-ERG* (порог биопсии 10) позволяет избежать соответственно 55,4 и 64,7 % повторных биопсий без существенного влияния на показатели 10-летней выживаемости [19].

На текущий момент определение уровней *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ считается важным при необходимости уточнения патоморфологического диагноза. Выявление гиперэкспрессии указанных генов в материале первичной биопсии с отрицательным результатом свидетельствует о высокой вероятности наличия РПЖ и является показанием для выполнения повторной биопсии. Этот метод позволяет уменьшить число биопсий и, соответственно, оптимизировать экономические затраты при диагностике РПЖ, в том числе в ходе программ массового скрининга [20].

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство протеаз, принимающих участие в росте, инвазии и метастазировании рака.

Соответственно, природные тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), регулируя активность ММП, могут способствовать росту опухоли и ее злокачественной трансформации. В связи с этим исследование ММП и ТИМП представляет интерес при ряде опухолей. В частности, при раке кожи было выявлено, что ТИМП могут стимулировать рост опухоли и злокачественную трансформацию, а также ингибировать апоптоз опухолевых клеток [21].

Было показано, что выявление низкого уровня ММП-2 и высокого уровня ММП-7 в плазме крови больных раком желудка является фактором низкой общей

выживаемости. При этом высокий уровень ММП-7 в плазме крови оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных раком желудка [22].

При почечно-клеточном раке высокие уровни ММП-7 и ММП-8 в сыворотке крови первичных больных — факторы неблагоприятного прогноза. Также отмечена тенденция к снижению выживаемости при высоком уровне ТИМП-1 и низком уровне ММП-2 [23].

Также изучались мутации в экзоне 7 гена *PPP6C* и были выявлены различия в их биологическом эффекте на опухоли с разным *PPP6C*-статусом при меланоме кожи [24].

Обнаружено, что ММП-1, ММП-7, ММП-11, ММП-24 и ММП-26 играют существенную роль в онкогенезе и развитии биохимического рецидива у пациентов с РПЖ [25].

Экзосомы

Экзосомы являются маленькими пузырьками, которые секретируются клетками, содержащими клеточный белок и РНК. Исследования биологии экзосом проводятся для определения механизмов экзосомно-клеточной регуляции и изучения возможностей их применения в диагностических и терапевтических целях. Представляется перспективным использование экзосом в качестве транспортного средства для доставки лекарств. Экзосомы имеют небольшой размер, нетоксичны, а также имеют направленный характер действия. Это дает им преимущество перед другими транспортными системами. Так, показана возможность использования экзосом в комбинации таргетной иммунотерапии с химиотерапией [26].

Опухолевые клетки в большинстве случаев характеризуются аномально активным метаболизмом или активацией процесса анаэробного гликолиза, что приводит к повышению концентрации специфических белков (например, ТМ9SF4) поверхностной мембраны и, следовательно, секретируемых этими клетками экзосом. Таким образом, анализ профиля микроРНК изолированной фракции экзосом будет иметь большую диагностическую ценность по сравнению с анализом профиля общей популяции экзосом плазмы. Такие методы являются перспективными для создания систем для диагностики и мониторинга злокачественных заболеваний [27].

Для диагностических целей определяют набор белков, необходимых для функционирования экзосом, а также экзосомные белки, специфичные для конкретного типа клеток, которые отражают специализированную функцию исходной, например опухолевой, клетки. Кроме этого, липиды, содержащиеся на экзосомах, также соответствуют происхождению клеток. В настоящее время исследованы липиды экзосом опухолевых клеток, тучных клеток, ретикулоцитов, клеточной линии В-лимфоцитов и дендритных клеток человека.

Рядом авторов продемонстрирована перспективность изучения экзосом при РПЖ. Выявлено, что при анализе экспрессии генов экзосом в моче можно отличить злокачественные формы РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) от менее агрессивных форм (сумма баллов по шкале Глисона 6), а также избежать проведения биопсии в 27 % случаев [28]. Более того, дихотомический показатель EXO106 (сумма нормализованных уровней PCA3 и ERG RNA) продемонстрировал прогностическую ценность для диагностики злокачественных форм РПЖ для мужчин с уровнями ПСА, находящимися в «серой зоне» [29].

Белок EN2, его роль в патогенезе рака

Гены *HOX* относятся к семейству гомеодоменсодержащих транскрипционных факторов, которые были первоначально идентифицированы благодаря их ключевой роли в раннем развитии организма. Показано, что гены *HOX* могут определять идентичность клеток и тканей и, следовательно, помогают регулировать пролиферацию, дифференцировку и выживание этих клеток. Потенциальная роль генов *HOX* в развитии рака впервые стала очевидна из-за их частого включения в химерные, онкогенные слияния генов, которые приводили к образованию гематологических злокачественных новообразований. Впоследствии было выявлено, что нарушение регуляции генов *HOX* отмечается при злокачественных трансформациях в различных органах, что проявляется повышением их экспрессии. В настоящее время имеется огромное количество данных об экспрессии генов *HOX* при различных злокачественных новообразованиях. Данный факт создает предпосылки для разработки биомаркеров на основе повышенной продукции белков генов *HOX* как для диагностики опухолевых заболеваний, так и для прогнозирования развития злокачественной трансформации, а также ответа на лечение. Одним из характерных примеров является *Engrailed (EN) 2*, ген, который тесно связан с генами *HOX*.

Гены *EN* являются одним из членов семейства генов гомеобокса (генов, вовлеченных в онтогенез и кодирующих факторы транскрипции). Существует 5 областей гомологии *EN* со схожими функциями. В частности, ген *EN1* локализуется в хромосоме человека 2q13-q21, *EN2* — в 7q36.3.

Повышенная экспрессия белка EN2 может быть связана с развитием опухоли у взрослых людей, особенно опухолей молочной и предстательной желез, меланомы и рака яичников. Была выявлена эктопическая экспрессия EN2 в ряде клеточных линий рака молочной железы (4 линии получены из аденокарцином (MDA-MB-435S, BT-20, MDA-MB-436, MCF-7), 1 — из протоковой карциномы (BT-474) и 2 — из ткани фиброзно-кистозной молочной железы (MCF-10A и MCF-12A)) [30]. При этом перестройка и амплификации гена

не выявлялись, поэтому эктопическая экспрессия скорее всего была результатом эпигенетической модификации. Непухоловые клеточные линии молочной железы мыши начинали экспрессировать EN2 и в последующем проявляли злокачественные характеристики (сокращение времени клеточного цикла, потерю межклеточного контакта и неспособность дифференцироваться) в ответ на лактогенные гормоны. Клеточная линия индуцировала опухоли молочной железы при трансплантации в очищенные молочные железы сингенных хозяев. Также было показано, что подавление EN2 в клеточной линии рака молочной железы человека приводит к значительному снижению скорости пролиферации. При этом повышенная экспрессия белка EN2 наблюдалась как в клеточных линиях, так и в опухолевых клетках молочной железы человека при отсутствии его экспрессии нормальными клетками эпителия молочной железы.

Аналогичная ситуация была продемонстрирована на клеточных линиях рака яичника (PEO1, PEO14, PEA1, PEO4, PEO23, PEA2) и в эпителиальной ткани рака яичника [31, 32]. EN2 с чувствительностью 78 % коррелировал с низкой выживаемостью при данном заболевании.

Результаты исследований клеточных линий рака мочевого пузыря человека и образцов опухолей больных также подтверждают эти данные [33]. У пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря EN2 в моче был выявлен с чувствительностью 82 % и специфичностью 75 %. При этом чувствительность для опухолей стадий Ta и T1 составила 71 и 76 % соответственно, а при мышечно-инвазивной форме (стадия T2) — 94 %.

Повышенная продукция EN2 также была обнаружена в клетках РПЖ человека по сравнению с нормальными эпителиальными клетками ПЖ.

Так, опосредованное малыми интерферирующими РНК подавление продукции EN2 клеточными линиями РПЖ (DU145, PC3, LNCaP) привело к снижению экспрессии PAX2 и вызывало резкое снижение пролиферации клеток РПЖ [34].

Параллельно с изучением экспрессии и продукции белков EN и их влияния на опухолевые клетки активно исследовалась роль гиперметилирования генов *EN* при раковых заболеваниях. Было показано, что все 4 кластера генов *HOX* (подмножество гомеобоксных генов, определяющих процессы роста и дифференцировки) являются основными точками метилирования ДНК в клеточных линиях рака легкого с дополнительным гиперметилированием *EN1* и *EN2* [35]. Предполагается, что такие маркеры метилирования ДНК могут быть полезны для ранней диагностики.

Также выявлен факт метилирования 3 островков CpG в хромосомной полосе 2q14.2, в которой локализуется ген *EN1* при колоректальном раке [36].

В дальнейшем гиперметилирование *EN1* было выявлено при колоректальных опухолях. R. Mayug и соавт. обнаружили, что гиперметилирование по меньшей мере одного из проанализированных отрезков CpG (*EN1*, *SCTR*, *INHBB*) происходило при большинстве колоректальных карцином (90 %), причем метилирование *EN1* отмечено в 73 и 40 % случаев карцином и аденом соответственно [37].

Гиперметилирование *EN1* также было выявлено при астроцитоме. Так, X. Wu и соавт. показали, что гены, участвующие в развитии мозга и дифференцировке нейронов, такие как *BMP4*, *POU4F3*, *GDNF*, *OTX2*, *NEFM*, *CNTN4*, *OTP*, *SIM1*, *FYN*, *EN1*, *CHAT*, *GSX2*, *NKX6-1*, *PAX6*, *RAX* и *DLX2* часто метилируются в опухолях. Причем 7 таких локусов находились вблизи генов гомеобокса, включая кластеры *HOXC* и *HOXD*, а также гены *BARHL2*, *DLX1* и *PITX2* [38].

Аналогичные результаты по *EN1* были получены при РПЖ. Клетки РПЖ продемонстрировали локализованное гиперметилирование ДНК *EN1*, *SCTR* и *INHBB*. При этом метилирование *EN1* и *SCTR* встречалось чаще (65 и 53 % соответственно) по сравнению с метилированием *INHBB* [39].

Гиперметилирование *EN2* выявлено в клеточных линиях фолликулярной лимфомы. Метилирование ДНК было подтверждено в клеточной линии RL для *HOXA11*, *HOXD10*, *HOXB7*, *HOXC12*, *PAX6*, *LHX9*, *SFMBT2*, *EN2* и *PAX7*, а также в первичных опухолях для *HOXA11*, *HOXD10*, *PAX6* и *EN2* при отсутствии такового при доброкачественной фолликулярной гиперплазии [40].

Изложенные факты побудили исследователей активнее изучать онкогенные механизмы секретируемого белка EN2. В частности, было обнаружено, что при воздействии на клеточные линии РПЖ LNCaP и PC3 экзогенным белком EN2 увеличивалась пролиферация клеток, усиливалась способность нормоподобной клеточной линии ПЖ (RWPE1) и клеточной линии РПЖ (PC3) мигрировать, а также повышалась секреция ПСА из клеток LNCaP [41].

Поскольку хроническое воспаление играет важную роль в развитии РПЖ, изучалась ассоциация повышенной продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 8 и 6 с экспрессией EGR3 (Early Growth Response 3). Выявлено, что продукция EGR3 сильно коррелирует с экспрессией IL8 и IL6 при прогрессировании РПЖ [42, 43].

E. Gómez-Gómez и соавт. обнаружили сверхэкспрессию *EN2* в 2 когортах тканей РПЖ и линиях опухолевых клеток. Уровни EN2 в моче больных РПЖ также были повышены. Более того, обработка клеток линий LNCaP/22Rv1/PC3 EN2 увеличивала их пролиферацию, усиливала миграцию в клетках RWPE1/PC3 и секрецию ПСА в клетках LNCaP. При этом обработка EN2 регулировала активность андрогеновых рецепторов

(полноразмерных и сплайсинговых вариантов) в чувствительных к андрогенам клетках 22Rv1. Таким образом, авторами сделан вывод о потенциальной полезности EN2 в качестве неинвазивного диагностического биомаркера РПЖ, а также о необходимости его дальнейшего изучения для разработки новых терапевтических средств при РПЖ [44].

Все эти данные легли в основу исследований возможностей использования EN2 в качестве биомаркера в диагностике РПЖ.

EN2 как диагностический маркер рака предстательной железы

В ряде исследований показано, что семейство генов гомеодоменных транскрипционных факторов может играть важную роль в патогенезе РПЖ и, таким образом, быть использовано для диагностики, прогноза и лечения этой патологии [45].

При этом данные по показателям чувствительности и специфичности теста крайне разнятся. E. Killick и соавт. изучили 413 образцов мочи от 413 носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* и 140 лиц контрольной группы при проведении скрининга. РПЖ был выявлен у 21 мужчины. EN2 в моче определялся ИФА-методом и продемонстрировал чувствительность 66,7 %, специфичность 89,3 %. Достоверных различий в уровнях EN2 в соответствии с генетическим статусом или со шкалой Глисона не отмечено [46].

Была выявлена сильная статистическая связь уровня EN2 в моче с объемом злокачественной опухоли ПЖ с помощью линейной регрессии ($p = 0,006$). Более высокие уровни EN2 коррелировали также со стадией опухоли T1 по сравнению с T2 ($p = 0,027$). При этом такая корреляция отсутствовала при оценке уровня ПСА [47, 48].

J. Do Carmo Silva и соавт. не отменили преимуществ EN2 перед ПСА, причем проведение пальцевого ректального исследования также не повлияло на диагностическую и прогностическую ценность EN2 [49].

Метаанализ, проведенный M.I.D. Rosa и соавт. и включивший 17 публикаций, выявил совокупную чувствительность 66 % и специфичность 89 %, в связи с чем авторы не рекомендуют EN2 для диагностики или скрининга РПЖ [50].

До сих пор остается дискуссионным вопрос об обнаружении EN2 в моче при различных техниках ее сбора.

Имеется целый ряд исследований, посвященных различным способам сбора мочи. Показано заметное увеличение EN2 в моче после массажа ПЖ. Так, M.P. Marszall и соавт. изучили 66 образцов мочи (по 33 образца до и после массажа). Продemonстрировано отчетливое влияние массажа ПЖ на уровни EN2, связанное с суммой баллов по шкале Глисона и стадией опухоли [51]. В то же время R. Morgan и соавт. показали, что на образцах мочи 82 больных РПЖ и 102 здоровых лиц без предварительного

массажа ПЖ для EN2 чувствительность составляет 66 % и специфичность — 88,2 % [52].

Различия в данных по чувствительности теста также могут быть связаны с техникой сбора мочи. Выделяют несколько протоколов сбора мочи.

Так, для каждой техники сбора мочи имеются свои преимущества и недостатки (для 24-часовой, первой утренней мочи и точечного сбора мочи). В частности, 24-часовой сбор неудобен для пациента и может привести к деградации и загрязнению белка в моче, особенно в результате лизиса взвешенных клеток. Сбор одной пробы удобнее для пациентов, его легче стандартизировать, и он позволяет быстрее обрабатывать и хранить образцы. При этом первая утренняя моча обеспечивает наименьшую вариабельность концентрации белка. При втором утреннем и случайном точечном сборе мочи наблюдается несколько более высокая вариабельность, но такой сбор сводит к минимуму время, проведенное в мочевом пузыре, в котором может произойти усиленный протеолиз [53].

Нестабильность белковых биомаркеров и их низкая концентрация в жидкостях организма, а также подверженность влиянию факторов среды диктуют необходимость поиска высокочувствительного биосенсора. За последние несколько десятилетий был разработан ряд многообещающих биосенсоров, основанных на специфическом распознавании белковых биомаркеров, направленных на повышение эффективности диагностики РПЖ.

Также используются разные иммунологические методы выявления белка EN2. В основном применяют

ИФА с коммерческими и некоммерческими наборами. К более чувствительным тестам можно отнести биосенсоры на основе графеновых наноматериалов [54]. S. Lee и соавт. предложили использовать электробиохимический биосенсор. Ими был определен расчетный предел обнаружения (5,62 фМ). Применимость биосенсора была проверена с использованием нескольких белков и искусственной мочи. Причем сигналы импеданса увеличивались в только случае EN2, что свидетельствует о высокой селективности системы к EN2 [55].

В то же время современные методы иммунохроматографического анализа также являются перспективными для разработки методов экспресс-диагностики.

Заключение

Несмотря на продолжающуюся дискуссию, появляется все больше доказательств потенциальной полезности идентификации EN2 в моче в качестве диагностического биомаркера и точного индикатора объема опухоли при РПЖ. EN2 может повышаться в моче при РПЖ и раке мочевого пузыря, однако эти заболевания можно дифференцировать по положительному анамнезу и повышению уровня ПСА. Существенный разброс в показателях чувствительности различных тестов обусловлен нестабильностью белков в биологических жидкостях и влиянием на них множества факторов. В связи с этим проводится активный поиск как оптимальных техник сбора биоматериала, так и высокочувствительных сенсорных систем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/prostate-cancer-statistics>.
2. Ишкинин Е.И., Нурғалиев Н.С., Жылкайдарова А.Ж. и др. Молекулярно-генетические способы диагностики агрессивных форм рака предстательной железы. Медицина (Алматы) 2018;9(195):37–40. DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-37-40. [Ishkinin E.I., Nurgaliev N.S., Zhylkaidarova A.Zh. et al. Molecular genetic methods for the diagnosis of aggressive forms prostate cancer. Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty) 2018;9(195):37–40. (In Russ.)].
3. Стрыгина Е.А., Медведев В.Л., Курзанов А.Н. Диагностические и прогностические маркеры рака предстательной железы. Современные проблемы науки и образования 2016;2. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24439>. [Strygina E.A., Medvedev V.L., Kurzanov A.N. Diagnostic and prognostic markers in prostate cancer. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2016;2. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24439>. (In Russ.)].
4. Loeb S., Catalona W.J. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol 2014;6(2):74–7. DOI: 10.1177/1756287213513488.
5. Guazzoni G., Nava L., Lazzeri M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. Eur Urol 2011;60:214–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.052.
6. Scattoni V., Lazzeri M., Lughezzani G. et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. J Urol 2013;190(2):496–501. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.3184.
7. Loeb S., Sanda M.G., Broyles D.L. et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. J Urol 2015;193(4):1163–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.121.
8. Boegemann M., Stephan C., Cammann H. et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [–2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. BJU Int 2016;117(1):72–9. DOI: 10.1111/bju.13139.
9. Sokoll L.J., Sanda M.G., Feng Z. et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research

- Network study of [–2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1193–200. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0007.
10. Truong M., Yang B., Jarrard D.F. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. *J Urol* 2013;189:422–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.143.
 11. de la Taille A., Irani J., Graefen M. et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185:2119–25. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.075.
 12. Wei J.T., Feng Z., Partin A.W. et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32:4066–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.8505.
 13. Auprich M., Augustin H., Budäus L. et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627–35. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10584.x.
 14. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Павлова О.Н. и др. Перспективы совершенствования диагностики рака предстательной железы на основе анализа экспрессии гена *PCA3*. *Урология* 2019;(2):82–6. DOI: 10.18565/urology.2019.2.82-86. [Toropovskiy A.N., Nikitin A.G., Pavlova O.N. et al. Perspectives of improvement of the diagnosis of prostate cancer based on analysis of *PCA3* gene expression. *Urologiya = Urology* 2019;(2):82–6. (In Russ.)].
 15. Kar A., Gutierrez-Hartmann A. Molecular mechanisms of ETS transcription factor-mediated tumorigenesis. *Critical Rev Biochem Mol Biol* 2013;48(6):522–43. DOI: 10.3109/10409238.2013.838202.
 16. Sanguedolce F., Cormio A., Brunelli M. et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript as a biomarker for prostate cancer: literature review. *Clin Genitourinary Cancer* 2016;14(2):117–21. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.001.
 17. Fallahabadi Z.R., Daloi M., Mahdian R. et al. Frequency of PTEN alterations, TMPRSS2-ERG fusion and their association in prostate cancer. *Gene* 2016;575(2):755–60. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.068.
 18. Noh B.J., Sung J.Y., Kim Y.W. et al. Prognostic value of ERG, PTEN, CRISP3 and SPINK1 in predicting biochemical recurrence in prostate cancer. *Oncol Lett* 2016;11(6):3621–30. DOI: 10.3892/ol.2016.4459.
 19. Merdan S., Tomlins S.A., Barnett C. et al. Assessment of long term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and *TMPRSS2:ERG* gene fusion at repeat biopsy. *Cancer* 2015;121(22):4071–9. DOI: 10.1002/cnrc.29611.
 20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):30–6. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(2):30–6. (In Russ.)].
 21. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Прохоренко И.О. Динамика металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при базальноклеточном раке кожи в процессе оперативного лечения. *Вестник медицинского института «Реавиз»* 2018;(4):101–5. [Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Prokhorenko I.O. Changes in the levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with basal cell skin carcinoma in response to surgical treatment. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz» = Bulletin of Medical Institute «Reaviz»* 2018;(4):101–5. (In Russ.)].
 22. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Иваницков А.А. и др. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ в плазме крови больных раком желудка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;(9):347–51. DOI: 10.1007/s10517-019-04353-y. [Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Ivannikov A.A. et al. Clinical significance of matrix metalloproteinases in blood plasma of patients with gastric cancer. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;(9):347–51. (In Russ.)].
 23. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Алферов А.А. и др. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ 2, 7, 8, 9 и их тканевого ингибитора 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2020;168:673–6. DOI: 10.1007/s10517-020-04778-w. [Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Alferov A.A. et al. Prognostic role of matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in blood serum of patients with kidney cancer. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020;168:673–6. (In Russ.)].
 24. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Внутриклеточная экспрессия матриксной металлопротеиназы 2 и ее зависимость от PPP6C-мутационного статуса при меланоме кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2018;(1):4–9. DOI: 10.18821/1560-9588-2018-21-1-4-9. [Aksenenko M.B., Ruksha T.G. Expression of nuclear matrix metalloproteinase 2 in patients with cutaneous melanoma depending on the availability of mutations in the PPP6C genes. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2018;(1):4–9. (In Russ.)].
 25. Geng X., Chen C., Huang Y. et al. The prognostic value and potential mechanism of matrix metalloproteinases among prostate cancer. *Int J Med Sci* 2020;17(11):1550–60. DOI: 10.7150/ijms.46780.
 26. Тихонова М.В., Карачунский А.И., Пospelov В.И. и др. Перспективы использования экзосом опухолевых клеток в диагностике, мониторинге и терапии злокачественных заболеваний. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;(2):40–5. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-40-45. [Tikhonova M.V., Karachunskiy A.I., Pospelov V.I. et al. Prospects of exosomes use of tumor cells in the diagnosis, monitoring and therapy of malignant diseases. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2017;(2):40–5. (In Russ.)].
 27. Малек А.В., Самсонов Р.Б., Къези А. Перспективы разработки методов диагностики и мониторинга онкологических заболеваний на основе анализа экзосом, секретируемых опухолевыми клетками. *Российский биотерапевтический журнал* 2015;4(14):9–18. [Malek A.V., Samsonov R.B., Chiesi A. Development of cancer diagnostics and monitoring methods based on analysis of tumor-derived exosomes. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2015;4(14):9–18. (In Russ.)].
 28. McKiernan J., Donovan M.J., O'Neill V. et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncology* 2016;2:882–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0097.
 29. Donovan M.J., Noerholm M., Bentink S. et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:370–5. DOI: 10.1038/pcan.2015.40.
 30. Martin N.L., Saba-El-Leil M.K., Sadekova S. et al. EN2 is a candidate oncogene in human breast cancer. *Oncogene* 2005;24(46):6890–901. DOI: 10.1038/sj.onc.1208840.
 31. Michael A., Riley C., Boake S. et al. EN2: a candidate antigen for

- the development of targeted therapies in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e15528.
32. McGrath S.E., Annels N., Madhuri T.K. et al. Engrailed-2 (EN2) – a novel biomarker in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:943. DOI: 10.1186/s12885-018-4816-5.
 33. Morgan R., Bryan R.T., Javed S. et al. Expression of Engrailed-2 (EN2) protein in bladder cancer and its potential utility as a urinary diagnostic biomarker. *Eur J Cancer* 2013;49(9):2214–22. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.01.019.
 34. Bose S.K., Bullard R.S., Donald C.D. Oncogenic role of engrailed-2 (EN-2) in prostate cancer cell growth and survival. *Transl Oncogenomics* 2008;3:37–43. DOI: 10.4137/TOG.S369.
 35. Rauch T., Wang Z., Zhang X. et al. Homeobox gene methylation in lung cancer studied by genome-wide analysis with a microarray-based methylated CpG island recovery assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(13):5527–32. DOI: 10.1073/pnas.0701059104.
 36. Karpinski P., Ramsey D., Grzebieniak Z. et al. The CpG island methylator phenotype correlates with long-range epigenetic silencing in colorectal cancer. *Mol Cancer Res* 2008;6(4):585–91. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2158.
 37. Mayor R., Casadomé L., Azuara D. et al. Long-range epigenetic silencing at 2q14.2 affects most human colorectal cancers and may have application as a non-invasive biomarker of disease. *Br J Cancer* 2009;100(10):1534–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605045.
 38. Wu X., Rauch T.A., Zhong X. et al. CpG island hypermethylation in human astrocytomas. *Cancer Res* 2010;70(7):2718–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3631.
 39. Devaney J., Stirzaker C., Qu W. et al. Epigenetic deregulation across chromosome 2q14.2 differentiates normal from prostate cancer and provides a regional panel of novel DNA methylation cancer biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):148–59. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0719.
 40. Bennett L.B., Schnabel J.L., Kelchen J.M. et al. DNA hypermethylation accompanied by transcriptional repression in follicular lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(9):828–41. DOI: 10.1002/gcc.20687.
 41. Cunningham D., You Z. *In vitro* and *in vivo* model systems used in prostate cancer research. *J Biol Methods* 2015;2(1):e17. DOI: 10.14440/jbm.2015.63.
 42. Baron V.T., Pio R., Jia Z. et al. Early Growth Response 3 regulates genes of inflammation and directly activates IL6 and IL8 expression in prostate cancer. *Br J Cancer* 2015;112:755–64. DOI: 10.1038/bjc.2014.622.
 43. Pio R., Jia Z., Baron V.T. et al. Early growth response 3 (Egr3) is highly over-expressed in non-relapsing prostate cancer but not in relapsing prostate cancer. *PLoS One* 2013;8:e54096. DOI: 10.1371/journal.pone.0054096.
 44. Gómez-Gómez E., Jiménez-Vacas J.M., Pedraza-Arévalo S. et al. Oncogenic role of secreted Engrailed Homeobox 2 (EN2) in prostate cancer. *J Clin Med* 2019;8(9):1400. DOI: 10.3390/jcm8091400.
 45. Cantile M., Franco R., Schiavo G. et al. The *HOX* genes network in uro-genital cancers: mechanisms and potential therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2011;18:4872–84. DOI: 10.2174/092986711797535182.
 46. Killick E., Morgan R., Launchbury F. et al. Role of Engrailed-2 (EN2) as a prostate cancer detection biomarker in genetically high risk men. *Scic Rep* 2013;3:1–5. DOI: 10.1038/srep02059.
 47. Pandha H., Sorensen K.D., Orntoft T.F. et al. Urinary engrailed-2 (EN2) levels predict tumour volume in men undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:E287–92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11208.x.
 48. Pandha H., Javed S., Sooriakumaran P. et al. Correlation of urinary engrailed-2 levels to tumour volume and pathological stage in men undergoing radical prostatectomy. *J Cancer Ther* 2013;24:726–33. DOI: 10.4236/jct.2013.43089.
 49. Do Carmo Silva J., Vésely S., Novak V. et al. Is Engrailed-2 (EN2) a truly promising biomarker in prostate cancer detection? *Biomarkers* 2020;25(1):34–9. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1690047.
 50. Rosa M.I.D., Dondossola E.R., Alexandre M.C.M. et al. Urinary EN-2 to predict prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2017;63(7):656–61. DOI: 10.1590/1806-9282.63.07.656.
 51. Marszall M.P., Sroka W., Adamowski M. et al. Engrailed-2 protein as a potential urinary prostate cancer biomarker: a comparison study before and after digital rectal examination. *Eur J Cancer Prev* 2015;24:51–6. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000046.
 52. Morgan R., Boxall A., Bhatt A. et al. Engrailed-2 (EN2): a tumor specific urinary biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:1090–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2410.
 53. Thomas C.E., Sexton W., Benson K. et al. Urine collection and processing for protein biomarker discovery and quantification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:953–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0069.
 54. Xu L., Wen Y., Pandit S. et al. Graphene-based biosensors for the detection of prostate cancer protein biomarkers: a review. *BMC Chem* 2019;13(1):112. DOI: 10.1186/s13065-019-0611-x.
 55. Lee S., Jo H., Her J. et al. Ultrasensitive electrochemical detection of engrailed-2 based on homeodomain-specific DNA probe recognition for the diagnosis of prostate cancer. *Biosens Bioelectron* 2015;66:32–8. DOI: 10.1016/j.bios.2014.11.003.

Вклад авторов

A.C. Тарабаева: написание текста рукописи;

A.B. Жубантурлиева, И.М. Охас: сбор, анализ и систематизация публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.S. Tarabayeva: article writing;

A.B. Zhubanturliyeva, I.M. Okhas: collection, analysis and systematization of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Тарабаева / A.S. Tarabayeva: <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

A.B. Жубантурлиева / A.B. Zhubanturliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-3841-938X>

И.М. Охас / I.M. Okhas: <https://orcid.org/0000-0002-8290-5318>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 14.05.2020. Принята к публикации: 09.08.2020.
Article submitted: 14.05.2020. Accepted for publication: 09.08.2020.

Возможности клинического применения свободно-циркулирующей в крови ДНК при раке почки

Е.И. Якубович, А.Г. Полищук, В.И. Евтушенко

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70

Контакты: Елена Игоревна Якубович jakubovichelena@mail.ru

Ранняя диагностика карциномы почки является ключевым фактором, определяющим выживаемость пациентов. Бессимптомное течение и отсутствие надежных диагностических маркеров приводят к тому, что более чем в 30 % случаев заболевание выявляется на продвинутой стадии, когда прогноз неблагоприятен, поскольку опухоли почки устойчивы к стандартной химиотерапии и облучению. Более чем у 30 % пациентов с локализованными опухолями после нефрэктомии развиваются рецидивы и метастазы. Несмотря на внедрение новых таргетных и иммунотерапевтических методов лечения, показатели 5-летней выживаемости при метастатической карциноме почки остаются неудовлетворительными. Среди возможных причин низкой эффективности лечения могут быть высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность и эволюция опухоли на фоне терапии, а также отсутствие предиктивных биомаркеров ответа на терапию. Новые возможности ведения пациентов с раком почки открывает жидкостная биопсия, основанная на тестировании свободно-циркулирующей ДНК (сцДНК) в крови пациентов. Диагностический и предиктивный потенциал этих малоинвазивных биомаркеров продемонстрирован для различных типов рака. Использование высокочувствительных методов анализа сцДНК позволяет выявить заболевание на ранних стадиях и предсказать развитие постоперационного рецидива до появления клинических и радиологических изменений. Последовательные образцы сцДНК, собранные до и в процессе лечения, дают возможность в режиме реального времени контролировать динамику мутационных изменений в объеме всей опухоли и метастазах, а также возникновение резистентности в ходе лечения. Эта информация может стать полезным инструментом для оптимизации персонализированных терапевтических стратегий. В данном обзоре рассматривается потенциал клинического использования сцДНК для пациентов с раком почки.

Ключевые слова: карцинома почки, биомаркер, свободно-циркулирующая ДНК, скрининг, мониторинг лечения

Для цитирования: Якубович Е.И., Полищук А.Г., Евтушенко В.И. Возможности клинического применения свободно-циркулирующей в крови ДНК при раке почки. Онкоурология 2020;16(3):174–89.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-174-189



Potential clinical application of free-circulating DNA from blood in renal cancer

E.I. Yakubovich, A.G. Polishchuk, V.I. Evtushenko

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

Early diagnosis of renal cancer carcinoma is a key determinant of patient survival. The asymptomatic disease course and lack of reliable diagnostic markers lead to the fact that more than 30 % renal cancer cases discovered at an advanced stage, when the prognosis is poor because kidney tumors are resistant to standard chemotherapy and radiation. More than 30 % of renal cancer carcinoma recur or metastasize after surgical treatment. Despite the implementation of novel targeted drugs and immune point inhibitors, the 5-year survival rate for metastatic renal cancer carcinoma remains dismal. Unsatisfactory result of renal cancer treatment may be caused by high inter- and intra-tumor heterogeneity and tumor evolution during therapy, as well as the lack of predictive and on-treatment monitoring biomarkers. Liquid biopsy test that utilizes free-circulating DNA (cfDNA) in the blood of patients, opens up new opportunities for managing patients with renal cancer. The diagnostic and predictive potential of these minimally invasive biomarkers has been demonstrated for various types of cancer. The use of highly sensitive methods of cfDNA analysis may allow early cancer detection and prediction of postoperative disease recurrence before clinical and radiographic progression. Serial cfDNA samples, that were collected before and during course of treatment, can provide information about the dynamic mutational changes in the volume of the entire tumor and metastases in real time, and the emergence of drug resistance during treatment. This information may be promising tool for optimizing patient-specific therapeutic strategies. This review is focusing on the potential clinical application of cfDNA from blood in renal cancer.

Key words: renal cell carcinoma, biomarker, free-circulating DNA, screening, treatment monitoring

For citation: Yakubovich E.I., Polishchuk A.G., Evtushenko V.I. Potential clinical application of free-circulating DNA from blood in renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):174–89. (In Russ.).

Введение

В 2018 г. среди всех зарегистрированных онкологических заболеваний доля рака почки составила 2,2 %, доля смерти от этого заболевания — 1,8 % [1]. Более 80 % выявляемых опухолей почки приходится на карциному почки (КП). КП представляет гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев. Самый распространенный гистологический вариант — светлоклеточная КП (75 %). КП характеризуется медленным и бессимптомным течением и агрессивным непредсказуемым поведением. В настоящее время стандартом диагностики и стадирования заболевания остается мультифазная компьютерная томография. В 70 % случаев опухоль диагностируется как локализованная. В этом случае самым эффективным методом лечения является хирургический. Однако более чем у трети пациентов в разные сроки после операции развиваются рецидивы, что может быть связано с наличием визуально не выявляемых микрометастазов в предоперационном периоде.

Резистентность КП к стандартной химиотерапии, гормональным препаратам и облучению значительно ухудшает прогноз у пациентов с метастатическими формами. В последние 20 лет благодаря расширению знаний о молекулярных механизмах патогенеза был достигнут определенный прогресс в лечении метастатических форм КП. Использование таргетных препаратов и ингибиторов иммунных контрольных точек позволило увеличить медиану выживаемости пациентов с метастатической КП с 13 до 30 мес [2]. В настоящее время нет надежных прогностических и предиктивных биомаркеров, позволяющих предсказать, какой препарат или их комбинация будут наиболее эффективны в каждом конкретном случае. Поэтому до сих пор, несмотря на множество доступных таргетных препаратов с разными целевыми мишенями, их назначение проводится на основе клинико-морфологических характеристик опухоли почки, а не персонализировано, с учетом генетических и эпигенетических особенностей патогенеза у пациента. При этом большое количество исследований выявляют корреляцию молекулярных нарушений с ответом на таргетную терапию [2, 3].

В настоящее время для изучения опухоли применяется тканевый материал, полученный при рутинной биопсии. Однако при использовании биопсийного материала в диагностических и лечебных целях клиницист сталкивается с существенной проблемой. Как первичные злокачественные новообразования, так и их метастазы состоят из гетерогенной популяции опухолевых клеток, имеющих различную морфологию, метаболизм, метастатический потенциал и экспрессию генов. Гетерогенность опухолевых клеток по всем этим признакам формируется как в процессе естественной эволюции опухоли, так и на фоне лечения [4, 5].

Очевидно, что единичный биопсийный образец, полученный из одного участка солидной опухоли и, чаще всего, еще до начала терапии, не отражает молекулярно-генетические особенности опухоли в реальном времени, что может привести к выбору неадекватного лечения. Получение же нескольких тканевых биоптатов сопряжено с серьезными рисками для пациента и не всегда технически возможно.

Альтернативой традиционной биопсии может быть малоинвазивная жидкостная биопсия, основанная на детекции и анализе свободно-циркулирующей ДНК (сцДНК) в крови и/или других биологических жидкостях, включая мочу, слюну, плевральную жидкость.

Свободно-циркулирующая ДНК

Впервые сцДНК в периферической крови была обнаружена в 1948 г. [6]. Она представляет собой внеклеточные двухцепочечные короткие фрагменты геномной ДНК, средняя длина которых составляет примерно 150–200 пар оснований (п. о.), что соответствует длине участка ДНК в составе нуклеосомы, и длинные отрезки (до 21 тыс. п. о.). Детали образования и высвобождения фрагментов сцДНК разной длины в системную циркуляцию пока мало изучены. Полагают, что основными путями могут быть апоптоз, некроз, клеточный лизис, фагоцитоз и активная метаболическая секреция живыми клетками [7]. Пионерскими исследованиями клинического потенциала сцДНК в области онкологии стали работы S.A. Leon и соавт. [8], V. Vasioukhin и соавт. [9] и G.D. Sorenson и соавт. [10]. S.A. Leon и соавт. обнаружили, что средняя концентрация сцДНК в сыворотке крови онкологических пациентов выше, чем у здоровых лиц (50–500 и 0–50 нг/мл соответственно), и возрастание или сохранение высокого уровня сцДНК на фоне терапии является признаком плохого прогноза [8]. Впервые в сцДНК были выявлены опухолевоспецифичные генетические мутации, что послужило доказательством того, что источником сцДНК у онкологических пациентов может быть опухоль [9, 10]. Результаты дальнейших исследований показали, что опухолевая сцДНК содержит фрагментированную ДНК не только из разных участков первичного очага, но и из метастазов различной локализации, поэтому может отражать опухолевую гетерогенность и быть предиктивным маркером при назначении терапии [11, 12]. Важное значение с точки зрения клинического применения имеет короткий период полураспада сцДНК (по разным оценкам от 16 мин до 2 ч). Быстрое выведение из циркуляции старых и высвобождение новых молекул позволяют использовать сцДНК для детекции минимальной остаточной болезни, оценки эффективности лечения, выявления рецидивов и мониторинга развития резистентности [13, 14].

Доля опухолевой сцДНК в общем пуле сцДНК варьирует от 0,01 % до более чем 90 % и зависит

как от типа опухоли, уровня васкуляризации, опухолевой массы и стадии заболевания, так и от степени воспалительного процесса и повреждения ткани [15]. Для выявления мутантных аллелей, которые у пациентов с начальными стадиями заболевания могут встречаться с частотой <0,01 %, требуются методы с высокой чувствительностью и специфичностью. Помимо генетических мутаций опухоли характеризуются изменением метилового профиля, который также может быть проанализирован с помощью сцДНК [16].

Несмотря на огромное количество работ, доказывающих, что сцДНК имеет перспективы применения в качестве биомаркера при разных типах рака, до сих пор очень мало известно о возможностях применения сцДНК при КП.

В данном обзоре мы попытались суммировать результаты имеющихся исследований сцДНК в крови пациентов с раком почки с точки зрения их значимости для клинической практики (см. таблицу).

Свободно-циркулирующая ДНК как диагностический маркер

В большинстве работ, изучавших возможности сцДНК для диагностики КП, сравнивалось количество сцДНК в сыворотке и/или плазме крови онкологических пациентов и контрольной группы, которую представляли либо здоровые лица [17–24], либо пациенты с доброкачественными опухолями почки [25]. Уровень сцДНК определялся с использованием либо количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) фрагментов различных генов длиной от 60 до 350 п. о., либо методом прямой спектрофотометрии или флуориметрии. В этих исследованиях было выявлено, что среднее значение уровня сцДНК в группе онкологических пациентов выше (иногда в несколько раз), чем в группе здоровых лиц. Статистическая обработка результатов показала, что уровень сцДНК в плазме крови позволяет с высокой специфичностью (78–97 %) дифференцировать больных и здоровых доноров, однако чувствительность этого маркера обычно не превышает 60 %. Достаточно низкая диагностическая чувствительность методов определения количества сцДНК связана со значительным разбросом значений концентраций сцДНК у пациентов в каждом отдельном исследовании. Типичным примером в этом отношении является работа R.A. Perego и соавт. [19]. В ней представлен результат измерения (по фрагменту 73 п. о. гена *бета-глобина*) количества сцДНК в плазме крови пациентов со светлоклеточной КП ($n = 54$) и здоровых доноров ($n = 41$). Несмотря на то что среднее значение количества сцДНК у пациентов гораздо выше, чем у здоровых лиц (26,4 нг/мл против 3,2 нг/мл), разброс значений в группах очень большой: у пациентов – 0,2–299,7 нг/мл, у здоровых лиц – 1,3–7,1 нг/мл. При специфичности данного анализа 97 % его чувствительность составила

63 %. Более высокие диагностические характеристики уровня сцДНК в крови были получены при использовании митохондриальных фрагментов (79 и 230 п. о.) [21]. Уровень концентрации как длинных, так и коротких фрагментов митохондриальной ДНК в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми лицами значительно повышен и позволяет отличить группы с 97 % специфичностью и 84 % чувствительностью.

Таким образом, определение количества сцДНК в плазме или сыворотке крови имеет потенциал в качестве дополнительного теста для подтверждения отсутствия КП у обследованных, поскольку специфичность теста высокая, однако использование этого параметра в качестве теста для диагностики КП представляется проблематичным из-за его низкой чувствительности.

Другим параметром для оценки опухолевоспецифичных изменений в сцДНК является так называемый индекс целостности (ИЦ) сцДНК, определяемый как соотношение количества более длинных к более коротким фрагментам ДНК.

S. Hauser и соавт., используя количественную ПЦР в реальном времени, сравнили соотношение концентраций фрагментов гена *бета-актина* длиной 384 и 106 п. о. в сцДНК сыворотки крови и показали, что ИЦ выше в группе пациентов с КП ($n = 35$), чем в группе здоровых доноров ($n = 54$) [20]. Данные об увеличении ИЦ в сыворотке крови пациентов с КП были получены и в работе F. Gang и соавт. Авторы, используя обычную ПЦР, оценили присутствие фрагментов гена *GAPDH* разной длины (109, 193, 397 и 456 п. о.) в сыворотке крови пациентов со светлоклеточной КП ($n = 78$) и здоровых доноров ($n = 42$). Короткие фрагменты (109 и 193 п. о.) были обнаружены в обеих группах, а фрагменты длиной 397 и 456 п. о. детектированы только у пациентов с КП (у 91 и 82 % пациентов соответственно) [26].

Противоположный результат, доказывающий уменьшение ИЦ сцДНК у пациентов с опухолями, получили H. Lu и соавт., которые оценили методом количественной ПЦР в реальном времени концентрацию ядерных (ген *APP*, повторяющиеся последовательности *Alu*) и митохондриальных фрагментов сцДНК различной длины в плазме крови пациентов со светлоклеточной КП и здоровых лиц [23]. Авторы показали, что ИЦ геномной сцДНК у пациентов как с локализованными, так и с метастатическими светлоклеточными КП ниже по сравнению с таковым в контрольной группе (увеличена концентрация коротких фрагментов гена *APP* размером 67 п. о. и снижена концентрация более длинных фрагментов этого гена размерами 180 и 306 п. о.).

Таким образом, несмотря на то что во всех описанных исследованиях пациенты с КП отличались по ИЦ от лиц контрольной группы, сделать вывод о диагностическом потенциале этого параметра при КП на данный момент невозможно, прежде всего

Сводная информация о проанализированных исследованиях *сцДНК* в крови пациентов с КП
 Summary of studies analyzing blood *cfDNA* in patients with RCC

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2002 [17]	Концентрация <i>сцДНК</i> Concentration of <i>cfDNA</i>				Спектрофотометрия Spectrophotometry	В среднем выше у пациентов, чем у ЗД: 94 нг/мл vs 36 нг/мл Mean value was higher in patients than in HC: 94 ng/mL vs 36 ng/mL	—/—
	Алельный дисбаланс в 9–20 хромосомных локусах Allelic imbalance in chromosomal loci 9–20	Диагностическое Diagnostic	Сыворотка Serum	53 КП/20 ЗД 53 RCC/20 HC	Фрагментный анализ Fragment analysis	Микросателлитный анализ позволяет с высокой чувствительностью выявлять опухолевоспецифичные изменения в сыворотке пациентов с КП. Частота выявления микросателлитных изменений выше у пациентов с продвинутой стадией Microsatellite analysis is a highly specific method for the detection of tumor-specific changes in serum of patients with RCC. Frequency of microsatellite changes was higher in patients with advanced disease	74–87 (в зависимости от количества анализируемых маркеров)/85 74–87 (depending on the number of markers analyzed)/85
2006 [18]	Концентрация <i>сцДНК</i> Concentration of <i>cfDNA</i>				кПЦР-РВ (<i>АСТВ</i>) qRT-PCR (<i>АСТВ</i>)	Медианное значение выше у пациентов по сравнению со ЗД: 81 (23,3–176,6) нг/мл vs 35 (3–147) нг/мл Median value was higher in patients than in HC: 81 (23,3–176,6) ng/mL vs 35 (3–147) ng/mL	—/—
	Метилирование генов <i>APC</i> , <i>FHIT</i> , <i>RASSF1</i> , <i>LRRC3B</i> , <i>VHL</i> и <i>ITGA9</i> Methylation of <i>APC</i> , <i>FHIT</i> , <i>RASSF1</i> , <i>LRRC3B</i> , <i>VHL</i> , and <i>ITGA9</i> genes	Диагностическое Diagnostic	Плазма Plasma	27 КП/15 ЗД 27 RCC/15 HC	Количественная/метилспецифическая ПЦР в реальном времени Quantitative/methylation-specific real-time PCR	Частота метилирования генов <i>APC</i> , <i>FHIT</i> , <i>RASSF1</i> и <i>LRRC3B</i> выше у пациентов, чем у ЗД Frequency of methylation of <i>APC</i> , <i>FHIT</i> , <i>RASSF1</i> , and <i>LRRC3B</i> genes was higher in patients than in HC	Индивидуальная чувствительность маркеров 0–74; специфичность 66–100. Комбинация маркеров (<i>APC</i> , <i>FHIT</i> и <i>RASSF1</i>): чувствительность 77,8–92,3; специфичность 86,7–93,3 Individual markers: sensitivity 0–74; specificity 66–100. Combination of markers (<i>APC</i> , <i>FHIT</i> , and <i>RASSF1</i>): sensitivity 77,8–92,3; specificity 86,7–93,3

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2008 [19]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое, прогностическое* Diagnostic, prognostic*	Плазма Plasma	54 скКП/41 ЗД 54 ccRCC/41 HC	кПЦР-РВ (бета-глобин) qRT-PCR (beta-globin)	Предоперационный уровень в среднем выше у пациентов по сравнению с ЗД: 26,4 ± 48,3 нг/мл vs 3,2 ± 1,5 нг/мл. Комбинированный анализ концентрации сцДНК и микросателлитных изменений позволяет прогнозировать развитие рецидива Mean preoperative level was higher in patients than in HC: 26.4 ± 48.3 ng/mL vs 3.2 ± 1.5 ng/mL. Combination analysis of cfDNA concentration and microsatellite changes allows the prediction of relapses	63/97 (порог отсечения 6,1 нг/мл) 63/97 (cutoff value 6.1 ng/mL)
	Алельный дисбаланс в 5 локусах 3p Allelic imbalance in 5 loci of 3p			20 КП 20 RCC	Фрагментный анализ микросателлитных локусов до операции и в течение 26–64 мес после нее Fragment analysis of microsatellite loci preoperatively and 26–64 months postoperatively	—/—	
2010 [20]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое Diagnostic	Сыворотка Serum	35 КП/54 ЗД 35 RCC/54 HC	кПЦР-РВ (ACTB-384, ACTB-106) qRT-PCR (ACTB-384, ACTB-106)	Медианное значение выше у пациентов, чем у ЗД: ACTB-384: 1,77 нг/мл vs 0,61 нг/мл; ACTB-106: 1,31 нг/мл vs 0,77 нг/мл Median value was higher in patients than in HC: ACTB-384: 1.77 ng/mL vs 0.61 ng/mL; ACTB-106: 1.31 ng/mL vs 0.77 ng/mL	ACTB-384: 57/81 (порог отсечения 1,7 нг/мл) ACTB-106: 68/70 (порог отсечения 1,03 нг/мл) ACTB-384: 57/81 (cutoff value 1.7 ng/mL) ACTB-106: 68/70 (cutoff value 1.03 ng/mL)
	ИЦ сцДНК cfDNA InI					ИЦ выше у пациентов, чем у ЗД: 1,07 vs 0,72 InI was higher in patients than in HC: 1.07 vs 0.72	—/—
2010 [26]	ИЦ сцДНК cfDNA InI	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	78 скКП/42 ЗД 78 ccRCC/42 HC	кПЦР (фрагменты гена GAPDH: 109, 193, 397 и 456 п.о.) до операции и через 7 дней после нее qPCR (fragments of the GAPDH gene: 109, 193, 397, and 456 bp) preoperatively and 7 days postoperatively	Выше у пациентов с КП, чем у ЗД. Длинные фрагменты (397 и 456 п.о.) обнаружены только у пациентов. После операции их уровень снижается. Выявлена прямая корреляция ИЦ со стадией заболевания, а также с размером опухоли Higher in patients than in HC. Long fragments (397 and 456 bp) were found only in patients. Their level decreased postoperatively. Direct correlation between InI and disease stage, as well as tumor size was identified	GAPDH-397: 91/100 GAPDH-456: 88,5/100

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2012 [25]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Сыворотка Serum	157 КП/43 пациентов с доброкачественными опухолями почки 157 RCC/43 patients with benign kidney tumors	кПЦР-РВ (<i>RNF-185</i> и <i>RNF-249</i>) qRT-PCR (<i>RNF-185</i> and <i>RNF-249</i>)	Выше у пациентов с КП, чем в контрольной группе: 3319 ± 3181 гЭ/мл vs 1288 ± 913 гЭ/мл. Высокая концентрация сцДНК ассоциирована с низкой выживаемостью (порог отсечения 2400 гЭ/мл) Higher in patients than in HC: 3319 ± 3181 GE/mL vs 1288 ± 913 GE/mL. High cfDNA concentration was associated with poor survival (cutoff value 2400 GE/mL)	51/93 ПЗПР: 96,4 ПЗОР: 34,2 51/93 PPV: 96,4 NPV: 34,2
	Метилирование генов <i>VHL</i> , <i>RASSF1A</i> , <i>P16</i> , <i>PTGS2</i> Methylation of <i>VHL</i> , <i>RASSF1A</i> , <i>P16</i> , and <i>PTGS2</i> genes					Частота метилирования генов <i>VHL</i> и <i>RASSF1A</i> выше у пациентов с КП. <i>VHL</i> -метилирование чаще детектируется при скКП Frequency of methylation of <i>VHL</i> and <i>RASSF1A</i> genes was higher in patients with RCC. <i>VHL</i> gene methylation was more often detected in patients with ccRCC	<i>VHL</i> : 50,3/90,7 ПЗПР: 95,2 ПЗОР: 33,3 <i>RASSF1A</i> : 45,9/93 ПЗПР: 96 ПЗОР: 32 <i>VHL</i> : 50,3/90,7 PPV: 95,2 NPV: 33,3 <i>RASSF1A</i> : 45,9/93 PPV: 96 NPV: 32
2012 [21]	Концентрация митохондриальной сцДНК Concentration of mitochondrial cfDNA	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Сыворотка Serum	33 КП/71 ЗД 33 RCC/71 HC	кПЦР-РВ (<i>I6S-79</i> , <i>I6S-230</i>) qRT-PCR (<i>I6S-79</i> , <i>I6S-230</i>)	Медианное значение выше у пациентов с КП, чем у ЗД: <i>I6S-79</i> : $0,7 \times 10^7$ ($0,1-2 \times 10^7$) копий/мл vs $0,1 \times 10^7$ ($0-0,3 \times 10^7$) копий/мл <i>I6S-230</i> : $0,7 \times 10^7$ ($0-2,4 \times 10^7$) копий/мл vs $0,1 \times 10^7$ ($0-0,3 \times 10^7$) копий/мл Median value was higher in patients with RCC than in HC: <i>I6S-79</i> : $0,7 \times 10^7$ ($0,1-2 \times 10^7$) copies/mL vs $0,1 \times 10^7$ ($0-0,3 \times 10^7$) copies/mL <i>I6S-230</i> : $0,7 \times 10^7$ ($0-2,4 \times 10^7$) copies/mL vs $0,1 \times 10^7$ ($0-0,3 \times 10^7$) copies/mL	<i>I6S-79</i> : 90,9/98,7 (порог отсечения $0,35 \times 10^7$ копий/мл) <i>I6S-230</i> : 87,7/94,9 (порог отсечения $0,2 \times 10^7$ копий/мл) <i>I6S-79</i> : 90,9/98,7 (cutoff value $0,35 \times 10^7$ copies/mL) <i>I6S-230</i> : 87,7/94,9 (cutoff value $0,2 \times 10^7$ copies/mL)

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2013 [27]	ИЦ InI	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Сыворотка Serum	33 КП/71 ЗД 33 RCC/71 HC	кПЦР-РВ (16S-79, 16S-230) qRT-PCR (16S-79, 16S-230)	ИЦ выше в группе пациентов с КП. Выявлена обратная корреляция ИЦ со стадией заболевания InI was higher in patients with RCC. Negative correlation between InI and disease stage was identified	81,8/43 (порог отсеивания 0,56) 81,8/43 (cutoff value 0,56)
	Метилирование генов APC, RASSF1, TIMP3, P16, GSTP1, ARF, RAR-beta, PTGS2 Methylation of APC, RASSF1, TIMP3, P16, GSTP1, ARF, RAR-beta, and PTGS2 genes	Диагностическое Diagnostic	Сыворотка Serum	35 КП/54 ЗД 35 RCC/54 HC	Рестрикция ДНК метилчувствительными ферментами с последующей ПЦР Digestion of DNA with methyl-sensitive restriction enzymes followed by PCR	Частота метилирования APC, RAR-beta, RASSF1, PTGS2, GSTP1 выше у пациентов с КП Frequency of methylation of APC, RAR-beta, RASSF1, PTGS2, and GSTP1 genes was higher in patients with RCC	Индивидуальная чувствительность маркеров 17,1–54,3; Комбинация маркеров (GSTP1 или PTGS2): чувствительность 62; специфичность 87 Individual markers: sensitivity 17.1–54.3; specificity 85.2–100. Combination of markers (GSTP1 or PTGS2): sensitivity 62; specificity 87
2013 [22]	Концентрация сДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	92 скКП/44 ЗД 92 ccRCC/44 HC	кПЦР-РВ (ACTB-384) до операции и через 2–36 мес после нее qRT-PCR (ACTB-384) preoperatively and 2–36 months postoperatively	Предоперационный уровень выше у пациентов с метастатической скКП, чем у пациентов с локализованной КП и у ЗД: 6,04 ± 0,72 нг/мл vs 5,29 ± 0,53 и 0,65 ± 0,29 нг/мл соответственно. Пациенты с высоким уровнем сДНК в плазме имеют более короткий безрецидивный период, чем пациенты с низким дооперационным и постоперационным уровнем Preoperative levels were higher in patients with metastatic ccRCC than in patients with localized RCC and HC: 6.04 ± 0.72 ng/mL vs 5.29 ± 0.53 and 0.65 ± 0.29 ng/mL respectively. Patients with high plasma cfDNA levels had shorter relapse-free period than patients with low preoperative and postoperative cfDNA levels	Выявление рецидива на основе уровня сДНК 86,4/82,4 через 2 мес после нефрэктомии 100/73,5 через 12 мес после нефрэктомии 100/90,8 через 36 мес после нефрэктомии Detection of relapse based on cfDNA level 86.4/82.4 two months after nephrectomy 100/73.5 twelve months after nephrectomy 100/90.8 thirty-six months after nephrectomy

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2013 [28]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Предиктивное** Predictive**	Плазма Plasma	18 пациентов с метастатической скКП, получающих лечение сорафенибом 18 patients with metastatic ccRCC receiving sorafenib	кПЦР-РВ (ACTB-384) до начала лечения и через 4, 8, 12, 16 и 24 нед после начала терапии qRT-PCR (ACTB-384) before treatment initiation and 4, 8, 12, 16, and 24 weeks after treatment initiation	У пациентов в ремиссии уровень сцДНК в плазме с 8-й по 24-ю неделю значительно снижается по сравнению с таковым у пациентов, у которых заболевание прогрессирует Patients in remission had lower plasma cfDNA levels from week 8 to week 24 compared to patients with progressive disease	67/100 на 8-й неделе 67/100 on week 8
2016 [23]	Концентрация и целостность митохондриальной и ядерной сцДНК Concentration and integrity of mitochondrial and nuclear cfDNA	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	145 скКП / 84 пациентов с метастатической скКП / 40 ЗД 145 ccRCC / 84 patients with metastatic ccRCC / 40 HC	кПЦР-РВ (APR1-67, APR2-180, APR3-306, Mito1-65, Mito2-175, SINE1-79, SINE2-248) qRT-PCR (APR1-67, APR2-180, APR3-306, Mito1-65, Mito2-175, SINE1-79, SINE2-248)	Концентрация APR3-306 у пациентов с КП ниже, чем у ЗД. Концентрация митохондриальных фрагментов выше в группе с метастатической скКП, чем с локализованными КП. ИЦ снижается в ряду контроль–локализованная КП–метастатическая КП. Использование маркеров повышает точность диагноза и прогноза после нефрэктомии Concentration of APR3-306 was lower in RCC patients than in HC. Concentration of mitochondrial fragments was higher in patients with metastatic ccRCC than in patients with localized RCC. InI decreased in the row control–localized RCC–metastatic RCC. The assessment of biomarkers increased the accuracy of diagnosis and prognosis after nephrectomy	Дискриминация между группами больных и ЗД: 58–70/78–90. Между группами с локализованными опухолями и ЗД: 55–70/88–90. Между группами с локализованными и метастатическими опухолями: 67–85/65–75 Discrimination between patients and HC: 58–70/78–90. Between patients with localized tumors and HC: 55–70/88–90. Between patients with localized tumors and patients with metastatic tumors: 67–85/65–75

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2017 [29]	Метилирование <i>PCDH17</i> <i>PCDH17</i> gene methylation	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Сыворотка Serum	142 КРП/34 ЗД 142 RCC/34 NC	Метилспецифическая ПЦР Methylation-specific PCR	Наличие метилированных аллелей коррелирует с плохим прогнозом Presence of methylated alleles correlated with poor prognosis	57,7/100
2017 [30]	Мутационный профиль Mutation profile	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	34 пациента с метастатической КРП 34 patients with metastatic RCC	Таргетное секвенирование на основе NGS (73 гена) Targeted NGS (73 genes)	Выявление мутаций и их число коррелирует с размером опухоли Mutations and their number correlated with the tumor size	—/—
2017 [31]	Мутационный профиль Mutation profile	Предиктивное Predictive	Плазма Plasma	1 пациент с метастатической ск КРП с эффективным ответом на ниволумаб 1 patient with metastatic ccRCC who responded to nivolumab	Таргетное секвенирование на основе NGS (73 гена) Targeted NGS (73 genes)	В cfdНК перед началом иммунотерапии выявлено >6 генетических мутаций. Положительный ответ на иммунотерапию коррелирует с исчезновением генетических мутаций в cfdНК Before immunotherapy, >6 genetic mutations were detected in cfdNA. Response to immunotherapy correlated with genetic mutations disappearance from cfdNA	—/—
2017 [32]	Мутационный профиль Mutation profile	Предиктивное Predictive	Плазма Plasma	220 пациентов с метастатической КРП 220 patients with metastatic RCC	Таргетное секвенирование на основе NGS (73 гена) Targeted NGS (73 genes)	Мутации обнаружены у 78,6 % пациентов. Показано изменение мутационного профиля cfdНК между 1-й и 2-й линиями терапии, чаще всего в генах <i>TP53</i> , <i>VHL</i> , <i>NFI</i> , <i>EGFR</i> и <i>PIK3CA</i> Mutations were detected in 78.6 % of patients. There was a change in cfdNA mutation profile between first- and second-line therapy, most frequently in genes <i>TP53</i> , <i>VHL</i> , <i>NFI</i> , <i>EGFR</i> , and <i>PIK3CA</i>	—/—

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2018 [24]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	92 скКП/41 ЗД 92 ccRCC/41 HC	кПЦР-РВ (ACTB-106) qRT-PCR (ACTB-106)	Медианное значение выше, чем в контрольной группе: 3803 копий/мл vs 2242 копий/мл Median value was higher in patients than in controls: 3803 copies/mL vs 2242 copies/mL	63/78 (на основе уровня сцДНК, порог отсеечения 2878 копий/мл) 63/78 (based on cfDNA level; cutoff value 2878 copies/mL)
	Размер сцДНК Size of cfDNA				Электрофорез Agilent bioanalyzer 2100 Electrophoresis using the Agilent bioanalyzer 2100	Медианный размер меньше, чем в контрольной группе: 170 (141–181) п.о. vs 171 (164–181) п.о. Пациенты с сцДНК размером <166 п.о. имеют меньшую выживаемость без прогрессирования Patients had shorter fragments than controls: 170 (141–181) bp vs 171 (164–181) bp. Patients with cfDNA <166 bp had lower progression-free survival	33/95 (на основе длины, порог отсеечения 166 п.о.) 33/95 (based on the length of DNA fragments; cutoff value 166 bp)
2019 [33]	Концентрация сцДНК Concentration of cfDNA	Диагностическое, прогностическое, предиктивное Diagnostic, prognostic, predictive	Плазма Plasma	53 скКП 53 ccRCC	Флуориметрия Fluorimetry	Выявление опухолевоспецифических мутаций в цДНК и ее высокая фрагментация ассоциированы с более коротким безрецидивным периодом и более низкой выживаемостью.	—/—
	Размер сцДНК Size of cfDNA				Электрофорез Agilent bioanalyzer 2100 Electrophoresis using the Agilent bioanalyzer 2100	Выявлены снижение частоты мутантных аллелей в цДНК после операции и возобновление роста при прогрессировании заболевания Tumor-specific mutations in cfDNA and its high fragmentation were associated with a shorter relapse-free period and poorer survival. There was a reduction in the frequency mutant alleles in cfDNA after surgery and its increase in case of disease progression	
	Мутационный профиль Mutation profile				Таргетное секвенирование на основе NGS (48 генов) Targeted NGS (48 genes)		

Окончание таблицы
End of the table

Год публикации, источник Year of publication, reference	Биомаркер Biomarker	Потенциальное клиническое значение Potential clinical value	Биоматериал Biomaterial	Число пациентов/число лиц контрольной группы Number of patients/number of controls	Метод детекции (геномный участок) Detection method (genomic site)	Основные результаты Main results	Чувствительность/специфичность, % Sensitivity/specificity, %
2019 [34]	Метилирование тела гена <i>SHOX2</i> <i>SHOX2</i> gene body methylation	Диагностическое, прогностическое Diagnostic, prognostic	Плазма Plasma	100 КП 100 RCC	Количественная/метилспецифическая ПЦР Quantitative/methylation-specific PCR	Уровень метилирования <i>SHOX2</i> в сДНК положительно коррелирует с уровнем <i>SHOX2</i> -мРНК в опухолевой ткани, со стадией заболевания и агрессивностью опухоли There was a positive correlation between <i>SHOX2</i> gene methylation level in cfDNA and level of mRNA in tumor tissue, as well as disease stage, and tumor aggressiveness	—/—
2020 [35]	Мутационный профиль Mutation profile	Прогностическое, предиктивное Prognostic, predictive	Плазма Plasma	91 КП 91 RCC	Таргетное и полногеномное секвенирование Targeted and whole genome sequencing	Частота выявления опухолевой сДНК в плазме увеличивается с увеличением размера опухоли. Снижение уровня опухолевой сДНК в плазме ассоциировано с ремиссией или ответом на терапию, увеличение — с прогрессированием заболевания Frequency of cfDNA detection in plasma increased with the increase of tumor size. Reduction in plasma cfDNA level was associated with remission or response to therapy, whereas its increase was associated with disease progression	—/—

* Прогностическое значение маркера — возможность оценить безрецидивную и общую выживаемость.

** Предиктивное значение маркера — возможность предсказать эффект от лечения.

Примечание. сДНК — свободно-циркулирующая ДНК; КП — карцинома почки; ЗД — здоровый донор; ПЦР — полимеразная цепная реакция; к ПЦР — количественная ПЦР; к ПЦР-РВ — количественная ПЦР в реальном времени; ск КП — светлоклеточная карцинома почки; ИЦ — индекс целостности; п.о. — пар оснований; гз/мл — геном эквивалент/мл; ПЗПР/ПЗОР — прогностическая значимость положительного/отрицательного результата; NGS — секвенирование нового поколения.

* Prognostic value of biomarker reflects the possibility to evaluate relapse-free and overall survival.

** Predictive value of biomarker reflects the possibility to predict the effect of treatment.

Note. cfDNA — circulating cell-free DNA; RCC — renal cell carcinoma; HC — healthy controls; PCR — polymerase chain reaction; q-PCR — quantitative PCR; qRT-PCR — quantitative real-time PCR; ccRCC — clear-cell renal cell carcinoma; InI — integrity index; bp — base pair; GE/mL — genome equivalent/mL; PPV/NPV — positive predictive value/negative predictive value; NGS — next-generation sequencing.

из-за ограниченного количества публикаций. Неоднозначные результаты об изменении ИЦ сцДНК крови были получены и при других опухолях, в том числе одной локализации [36–39]. Например, у пациентов с раком молочной железы в одной работе было выявлено увеличение ИЦ сцДНК в плазме крови по сравнению с контрольной группой [36], в другой – снижение [39]. В первой работе ИЦ оценивался по соотношению концентрации фрагментов *бета-актина* длиной 400 и 100 п. о., в другой – по соотношению концентраций длинных и коротких фрагментов повторяющихся последовательностей *Alu* (260 и 111 п. о.) и *LINE* (266 и 97 п. о.).

В описанных исследованиях, изучавших диагностическое значение концентрации и ИЦ сцДНК, измерялся общий пул сцДНК, включающий фрагменты ДНК как из опухолевых клеток, так и из нормальных. Опухоловоспецифичная сцДНК составляет только небольшую часть всей сцДНК в крови (как указывалось выше, иногда <0,01 %), однако несомненно имеет больший клинический потенциал, чем тотальная, поскольку представляет собой доступный источник генетического материала, ассоциированного с опухолью. Поэтому разработка высокочувствительных методов детекции опухолевой сцДНК является приоритетной задачей в области исследований возможности использования сцДНК в качестве биомаркера в онкологической практике.

В 1994 г. были опубликованы 2 работы, в которых авторы впервые смогли обнаружить онкоспецифичные мутации в плазме крови пациентов с лейкемией (в онкогене *N-ras*) [9] и в плазме и сыворотке крови пациентов с карциномой поджелудочной железы (в онкогене *K-ras*) [10]. С тех пор спектр опухолеассоциированных изменений, выявляемых при анализе сцДНК крови у пациентов с разными видами рака, значительно расширился (амплификации, структурные перестройки, микросателлитная нестабильность, абберантное метилирование).

Работ, исследующих возможности использования сцДНК для идентификации молекулярно-генетических нарушений, ассоциированных с патогенезом КП, в настоящее время опубликовано значительно меньше, чем для опухолей других локализаций, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак легкого, рак молочной железы. В большинстве работ, исследующих диагностический потенциал сцДНК при КП, анализируется метилирование разных генов.

Так, I. Skrypkina и соавт. оценили в сцДНК из плазмы крови уровень метилирования промоторов генов опухолевой супрессии: *APC*, *FHIT*, *RASSF1*, *LRRC3B*, *VHL* и *ITGA9*. Было обнаружено, что у пациентов с КП частота выявления метилированных аллелей некоторых генов значительно выше, чем в группе здоровых доноров: *LRRC3B* 74,1 % против 33,3 %, *APC* 51,9 % против 6,7 %, *FHIT* 55,6 % против 0 % и *RASSF1*

63,0 % против 6,7 % соответственно. Однако каждый биомаркер в отдельности имел низкую чувствительность и/или специфичность, поэтому оценка метилирования только одного гена не имеет диагностической значимости. Авторами было показано, что комбинация маркеров (например, *APC*, *FHIT* и *RASSF1*) позволяет улучшить диагностические характеристики теста [18]. S. Hauser и соавт., используя панель других генов, также сделали вывод о том, что только комбинация метилированных генов может иметь диагностическое значение [27]. Например, комбинированный анализ метилирования генов *GSTP1* (кодирует фермент глутатион-S-трансферазу Р) и *PTGS2* (простагландин-эндопероксид синтаза 2) позволяет дифференцировать группы пациентов с опухолями и здоровых лиц с чувствительностью 62,9 % и специфичностью 87 %. Определение метилирования сцДНК может быть маркером для предоперационной гистологической классификации опухоли. Было показано, что у пациентов со светлоклеточной карциномой метилирование гена *VHL* в сыворотке выявляется чаще, чем у пациентов с папиллярной и хромофобной КП [25].

В ряде работ показана возможность использования в диагностических целях микросателлитного анализа сцДНК [17, 19]. Так, R. von Knobloch и соавт. смогли детектировать аллельный дисбаланс микросателлитов, идентичный опухолевому, в сцДНК из сыворотки у 74 % пациентов с КП, используя 9 микросателлитных маркеров. Чувствительность метода достигала 87 % при увеличении количества анализируемых маркеров до 20. Специфичность метода составила 85 %.

Стоит заметить, что в большинстве опубликованных работ оценивались только чувствительность и специфичность теста, однако в контексте скрининга более информативными для клинической практики, особенно в случае малораспространенных заболеваний, являются такие показатели, как прогностическая значимость положительного/отрицательного результата [40].

Описанные работы показывают, что сцДНК при КП может быть дополнительным источником диагностической информации. Вариабельность между результатами исследований разных лабораторий не позволяет на этом этапе транслировать полученные данные в клиническую практику. Различия в полученных результатах могут быть связаны как с биологическими, так и с техническими факторами, такими как подготовка пациента перед взятием крови, использование разного диагностического материала (сыворотка или плазма крови), разное время от забора образца до его анализа, применение разных методов и реактивов для выделения сцДНК и ее анализа. Для решения этой проблемы требуется стандартизация протоколов исследования, а также аналитическая валидация

методов анализа сцДНК на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах [41, 42].

Свободно-циркулирующая ДНК как прогностический маркер безрецидивной и общей выживаемости

На настоящий момент опубликовано несколько работ, указывающих на корреляционную связь уровня сцДНК с выживаемостью пациентов с локализованной КП после нефрэктомии. J. Wan и соавт. оценили возможности сцДНК для прогнозирования рецидива после проведения нефрэктомии у 76 пациентов с локализованной КП [22]. В исследовании использовалась стратегия последовательного забора образцов крови, причем первый получали до операции, следующий — через 2 мес после нее, а последующие — с периодичностью в 6 мес в течение 34 мес. Методом ПЦР в реальном времени фрагмента гена *бета-глобина* определялось количество сцДНК в образцах плазмы крови. В исследовании было показано, что начиная со 2-го месяца после нефрэктомии количество сцДНК значительно ниже в образцах пациентов без рецидива, чем пациентов с рецидивом заболевания. Чувствительность теста начиная со 2-го месяца наблюдения колебалась в пределах 86–91 %, а специфичность — 82–100 %. Используя регрессионную модель Кокса, авторы показали, что количество сцДНК является прогностическим маркером безрецидивной выживаемости пациентов после нефрэктомии, независимым от патоморфологических параметров (стадии TNM, размера опухоли и градации ядер по Фурману).

Во всех остальных опубликованных работах анализировалась только сцДНК, выделенная до операции. H. Lu и соавт., используя количественную ПЦР в реальном времени, измерили дооперационный уровень сцДНК в плазме крови 145 пациентов с локализованной светлоклеточной КП, проходивших лечение с 2005 по 2012 г. и наблюдавшихся после операции до 2014 г. [23]. В работе была определена концентрация фрагментов разной длины гена *APP* (APP1-67, APP2-180 и APP3-306), последовательностей *Alu* (SINE1-79 и SINE2-248) и митохондриальной ДНК (Mito1-65 и Mito2-175). Полученные данные сопоставили с такими клиническими показателями, как общая выживаемость и интервал безрецидивной выживаемости. Авторами было установлено, что концентрация фрагмента SINE1-79 в плазме крови может быть независимым (от патоморфологических параметров) маркером общей выживаемости, а концентрация фрагментов Mito1-65 и SINE1-79, а также коэффициент соотношения количества APP3/APP2 — маркерами безрецидивной выживаемости пациентов после нефрэктомии [23]. Y.L. Lin и соавт. показали, что выявление в предоперационном периоде в сыворотке крови метилирования промотора гена *PCDH17* (опухолевый супрессор) является фактором неблагоприятного прогноза. Эти пациенты имели

более низкие показатели безрецидивной и 5-летней общей выживаемости [29]. Еще в одном исследовании со схожим дизайном была выявлена корреляция уровня метилирования в плазме крови фрагмента гена *SHOX2* с общей выживаемостью [34].

Суммируя результаты этих исследований, необходимо отметить, что несмотря на выявление в отдельных исследованиях статистически значимой взаимосвязи между концентрацией или метилированием определенных фрагментов геномной и митохондриальной ДНК во фракции сцДНК в крови и выживаемостью пациентов с локализованной КП, для оценки прогностической значимости этих потенциальных маркеров необходимы мультицентровые исследования.

Свободно-циркулирующая ДНК как маркер чувствительности к таргетной терапии и иммунотерапии

Несмотря на то что таргетная терапия метастатического рака почки является сегодня стандартом лечения, назначение таргетных препаратов проводится на основе клинико-морфологических характеристик опухоли, а не персонализировано, с учетом генетических и эпигенетических особенностей ее патогенеза у конкретного пациента. Для мониторинга генетических изменений в опухоли на фоне терапии необходим анализ последовательных образцов опухоли, отобранных в ходе лечения. Забор повторных и тем более последовательных биопсийных проб у пациента в большинстве случаев невыполним. С этим связан тот факт, что в настоящее время практически нет данных о том, как изменяется молекулярный профиль опухоли почки и метастазов на фоне лечения и как эти изменения связаны с развитием резистентности к лечебным препаратам. При этом стратегия последовательного забора образцов крови с последующим секвенированием сцДНК для выявления опухолевоспецифичных генетических мутаций, связанных с устойчивостью к некоторым таргетным препаратам, а также с появлением рецидивов после радикальной терапии, была успешно применена для разных типов опухолей, включая опухоли молочной железы, яичников, легкого [12], поджелудочной железы [43], кишечника [44].

S.K. Pal и соавт. было выполнено первое исследование, в котором динамика генетических изменений в сцДНК в ходе лечения пациентов с метастатической КП была изучена методом секвенирования нового поколения (NGS) [32]. Авторы проанализировали сцДНК у 220 пациентов между 1-й (сунитиниб и пазопаниб) и последующей (ниволумаб, эверолимус, акситиниб и кабозантиниб) линиями терапии и пришли к выводу о том, что сцДНК может быть эффективным инструментом для получения в режиме реального времени данных о генетических изменениях, сопровождающих прогрессию опухоли. Выявленные мутации могут быть

биологическим обоснованием для назначения терапии. Например, только у 3 % пациентов до начала терапии 1-й линии была выявлена мутация в гене *NF1*, но после 1-й линии терапии мутации в гене *NF1* были обнаружены уже у 21 % пациентов. Ген *NF1* кодирует отрицательный регулятор mTOR-сигнального пути, поэтому выявление этой мутации может быть маркером повышенной чувствительности КП к эверолимусу.

Кроме обнаружения специфических генетических мутаций клиническое значение может иметь и такой параметр, как изменение частоты выявления мутаций на фоне терапии. Исчезновение мутированных аллелей генов *VHL*, *TERT*, *ARID1A*, *ERBB2* и *TP53* наблюдали в сцДНК плазмы крови у пациента с метастатической формой КП в ходе эффективной терапии ниволумабом [31]. Авторы другого исследования, изучая динамику изменения мутационного профиля опухолевой сцДНК у 14 пациентов с метастатической КП, пришли к выводу о том, что по изменению частоты выявления мутантных аллелей в сцДНК в ходе лечения можно оценивать эффективность комплексной терапии [35].

Однако опубликованы и работы, в которых не выявлено корреляции опухолевой сцДНК с ответом на терапию [30]. В исследовании участвовали 28 пациентов с метастатической КП разных гистологических вариантов, получавших VEGF-направленную и/или иммуно- и/или таргетную терапию. Сравнивались 2 группы: у пациентов 1-й группы ($n = 16$) была обнаружена опухолевая сцДНК в плазме крови, у больных 2-й группы ($n = 12$) — нет. Существенных различий в ответах на терапию между группами не отмечено [30].

В работе G. Feng и соавт. было показано, что эффективность терапии сорафенибом у пациентов с метастатической КП можно оценивать по изменению концентрации тотальной сцДНК в плазме крови в ходе лечения [28]. Установлено, что пациенты, у которых на фоне лечения в плазме крови сохранялся высокий уровень сцДНК, имели плохой прогноз. У пациентов в ремиссии в сравнении с пациентами, у которых заболевание прогрессировало, за весь период наблюдения (с 8 до 24 нед) сохранялся низкий уровень сцДНК. С помощью ROC-анализа авторы определили, что по уровню сцДНК, измеренному на 8-й неделе после начала лечения сорафенибом, можно с 67 % чувствительностью и 100 % специфичностью (при пороге отсечения 5,019 нг/мл) предсказать вероятность прогрессирования заболевания.

Имеющиеся данные показывают, что анализ сцДНК при КП может иметь клиническую ценность, но для того, чтобы эти результаты транслировать в клиническую практику, требуются дополнительные исследования.

Между опубликованными работами имеются значительные различия. Так, если S.K. Pal и соавт. выявили мутации в сцДНК у 78,6 % из 220 пациентов с метастатической КП [32], то M.C. Maia и соавт. обнаружили мутации только у 53 % из 34 пациентов [30]. Yamamoto и соавт. смогли выявить мутантную сцДНК только у 30 % из 53 пациентов [33], а C.G. Smith и соавт. — у 27,5 % из 91 [35]. Разный дизайн этих исследований не позволяет сравнить полученные результаты. Малое количество фракции опухолевой сцДНК требует разработки высокочувствительных методов и алгоритмов детекции. Эффективным подходом для выявления опухолевой сцДНК может быть секвенирование, совмещенное с иммунопреципитацией (cfMeDIP-seq) [45]. Возможности такого подхода для КП продемонстрированы K. Lasseter и соавт., которые показали, что использование метода cfMeDIP-seq увеличивает чувствительность и специфичность детекции опухолевой сцДНК в плазме крови пациентов с метастатической КП более чем в 1,5 раза [46]. Методом таргетного секвенирования опухолевая сцДНК была обнаружена только у 21 % из 34 пациентов. С использованием метода cfMeDIP-seq опухолевая сцДНК была детектирована у всех 34 пациентов (чувствительность 100 %, специфичность 88 %).

Заключение

Имеющиеся данные показывают, что сцДНК открывает новые возможности для диагностики и персонализированного лечения пациентов с КП. Такие параметры сцДНК, как ее концентрация, характер фрагментации, мутационный и эпигенетический профиль, могут стать малоинвазивным источником диагностической, прогностической и предиктивной информации. Кроме этого, поскольку сцДНК отражает динамику опухолевого процесса в период лечения, то сцДНК может быть маркером для раннего выявления рецидивов и мониторинга эффективности лечения. Последние 2 клинических параметра представляются наиболее многообещающими областями применения сцДНК при КП. Однако надо отметить, что несмотря на большое количество уже обнаруженных потенциальных сцДНК биомаркеров, все они были выявлены в единичных, главным образом ретроспективных исследованиях с относительно небольшим размером выборки. Для внедрения этих маркеров в онкологическую практику требуются разработка стандартных протоколов исследования и валидация аналитических методик для тестирования сцДНК. Клиническое значение маркеров должно быть подтверждено в мультицентровых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937.
2. Carril-Ajuria L., Santos M., Roldán-Romero J.M. et al. Prognostic and predictive value of PBRM1 in clear cell renal cell carcinoma. *Cancers* 2020;12(1):16. DOI: 10.3390/cancers1201001.
3. Hsieh J.J., Chen D., Wang P.I. et al. Genomic biomarkers of a randomized trial comparing first-line everolimus and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;71(3):405–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.10.007.
4. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
5. Turajlic S., Xu H., Litchfield K. et al. Tracking cancer evolution reveals constrained routes to metastases: TRACERx renal. *Cell* 2018;173(3):581–94.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.057.
6. Mandel P., Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguine chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948;142:241–3.
7. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B. et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(3):347–76. DOI: 10.1007/s10555-016-9629-x.
8. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* 1977;37(3):646–50. PMID: 837366.
9. Vasioukhin V., Anker P., Maurice P. et al. Point mutations of the N-ras gene in the blood plasma DNA of patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1994;86(4):774–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04828.x.
10. Sorenson G.D., Pribish D.M., Valone F.H. et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(1):67–71.
11. Chan K.C., Jiang P., Zheng Y.W. et al. Cancer genome scanning in plasma: detection of tumor-associated copy number aberrations, single-nucleotide variants, and tumoral heterogeneity by massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2013;59(1):211–24. DOI: 10.1373/clinchem.2012.196014.
12. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W. et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013;497(7447):108–12. DOI: 10.1038/nature12065.
13. Bettgeowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
14. Heitzer E., Haque I.S., Roberts C.E., Speicher M.R. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet* 2019;20(2):71–88. DOI: 10.1038/s41576-018-0071-5.
15. Barlebo Ahlborn L., Østrup O. Toward liquid biopsies in cancer treatment: application of circulating tumor DNA. *APMIS* 2019;127(5):329–36. DOI: 10.1111/apm.12912.
16. Roy D., Tiirikainen M. Diagnostic power of DNA methylation classifiers for early detection of cancer. *Trends Cancer* 2020;6(2):78–81. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.006.
17. Von Knobloch R., Hegele A., Brandt H. et al. High frequency of serum DNA alterations in renal cell carcinoma detected by fluorescent microsatellite analysis. *Int J Cancer* 2002;98(6):889–94. DOI: 10.1002/ijc.10263.
18. Skrypkina I., Tsyba L., Onyshchenko K. et al. Concentration and methylation of cell-free DNA from blood plasma as diagnostic markers of renal cancer. *Dis Markers* 2016;2016:3693096. DOI: 10.1155/2016/3693096.
19. Perego R.A., Corizzato M., Brambilla P. et al. Concentration and microsatellite status of plasma DNA for monitoring patients with renal carcinoma. *Eur J Cancer* 2008;44(7):1039–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.03.008.
20. Hauser S., Zahalka T., Ellinger J. et al. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with renal cell cancer. *Anticancer Res* 2010;30(7):2785–9.
21. Ellinger J., Müller D.C., Müller S.C. et al. Circulating mitochondrial DNA in serum: a universal diagnostic biomarker for patients with urological malignancies. *Urol Oncol* 2012;30(4):509–15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.03.004.
22. Wan J., Zhu L., Jiang Z., Cheng K. Monitoring of plasma cell-free DNA in predicting postoperative recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *Urol Int* 2013;91(3):273–8. DOI: 10.1159/000351409.
23. Lu H., Busch J., Jung M. et al. Diagnostic and prognostic potential of circulating cell-free genomic and mitochondrial DNA fragments in clear cell renal cell carcinoma patients. *Clin Chim Acta* 2016;452:109–19. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.009.
24. Yamamoto Y., Uemura M., Nakano K. et al. Increased level and fragmentation of plasma circulating cell-free DNA are diagnostic and prognostic markers for renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2018;9(29):20467–75. DOI: 10.18632/oncotarget.24943.
25. de Martino M., Klatte T., Haitel A., Marberger M. Serum cell-free DNA in renal cell carcinoma: a diagnostic and prognostic marker. *Cancer* 2012;118(1):82–90. DOI: 10.1002/cncr.26254.
26. Gang F., Guorong L., An Z. et al. Prediction of clear cell renal cell carcinoma by integrity of cell-free DNA in serum. *Urology* 2010;75(2):262–5. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.048.
27. Hauser S., Zahalka T., Fechner G. et al. Serum DNA hypermethylation in patients with kidney cancer: results of a prospective study. *Anticancer Res* 2013;33(10):4651–6.
28. Feng G., Ye X., Fang F. et al. Quantification of plasma cell-free DNA1 in predicting therapeutic efficacy of sorafenib on metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Dis Markers* 2013;34(2):105–11. DOI: 10.3233/DMA-120950.
29. Lin Y.L., Wang Y.P., Li H.Z., Zhan X. Aberrant promoter methylation of PCDH17 (Protocadherin 17) in serum and its clinical significance in renal cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2017;23:3318–23. DOI: 10.12659/msm.902077.
30. Maia M.C., Bergerot P.G., Dizman N. et al. Association of circulating tumor DNA (ctDNA) detection in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with tumor burden. *Kidney Cancer* 2017;1(1):65–70. DOI: 10.3233/KCA-170007.
31. Dizman N., Bergerot P., Bergerot C. et al. Exceptional response to nivolumab rechallenge in metastatic renal cell carcinoma with parallel changes in genomic profile. *Eur Urol* 2018;73(2):308–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.006.
32. Pal S.K., Sonpavde G., Agarwal N. et al. Evolution of circulating tumor DNA profile from first-line to subsequent therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(4):557–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.046.
33. Yamamoto Y., Uemura M., Fujita M. et al. Clinical significance of the mutational landscape and fragmentation of circulating tumor DNA in renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2019;110(2):617–28. DOI: 10.1111/cas.13906.
34. Jung M., Ellinger J., Gevensleben H. et al. Cell-free SHOX2 DNA methylation in blood as a molecular staging parameter for risk stratification in renal cell carcinoma patients: a prospective observational cohort study. *Clin Chem* 2019;65(4):559–68. DOI: 10.1373/clinchem.2018.297549.

35. Smith C.G., Moser T., Mouliere F. et al. Comprehensive characterization of cell-free tumor DNA in plasma and urine of patients with renal tumors. *Genome Med* 2020;12(1):23. DOI: 10.1186/s13073-020-00723-8
36. Wang B.G., Huang H.Y., Chen Y.C. et al. Increased plasma DNA integrity in cancer patients. *Cancer Res* 2003;63(14):3966–8.
37. Jiang W.W., Zahurak M., Goldenberg D. et al. Increased plasma DNA integrity index in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2006;119(11):2673–6. DOI: 10.1002/ijc.22250.
38. Umetani N., Kim J., Hiramatsu S. et al. Increased integrity of free circulating DNA in sera of patients with colorectal or perianapillary cancer: direct quantitative PCR for ALU repeats. *Clin Chem* 2006;52(6):1062–9. DOI: 10.1373/clinchem.2006.068577.
39. Madhavan D., Wallwiener M., Bents K. et al. Plasma DNA integrity as a biomarker for primary and metastatic breast cancer and potential marker for early diagnosis. *Brest Cancer Res Treat* 2014;146(1):163–74. DOI: 10.1007/s10549-014-2946-2.
40. Fiala C., Diamandis E.P. Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection. *BMC Med* 2018;16(1):166. DOI: 10.1186/s12916-018-1157-9.
41. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C. et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1631–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8671.
42. Ralla B., Stephan C., Meller S. et al. Nucleic acid-based biomarkers in body fluids of patients with urologic malignancies. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51(4):200–31.
43. Wei T., Zhang Q., Li X. et al. Monitoring tumor burden in response to FOLFIRINOX chemotherapy via profiling circulating cell-free DNA in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2019;18(1):196–203. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1298. DOI: 10.3109/10408363.2014.914888.
44. Reinert T., Schøler L.V., Thomsen R. et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery. *Gut* 2016;65(4):625–34. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308859.
45. Shen S.Y., Singhanian R., Fehring G. et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature* 2018;563(7732):579–83. DOI: 10.1038/s41586-018-0703-0.
46. Lasseter K., Nassar A.H., Hamieh L. et al. Plasma cell-free DNA variant analysis compared with methylated DNA analysis in renal cell carcinoma. *Genet Med* 2020;22(8):1366–73. DOI: 10.1038/s41436-020-0801-x.

Вклад авторов

Е.И. Якубович: написание разделов обзора: «введение», «свободно-циркулирующая ДНК как прогностический маркер безрецидивной и общей выживаемости», «свободно-циркулирующая ДНК как маркер чувствительности к таргетной терапии и иммунотерапии», составление таблицы;

А.Г. Полишук: написание разделов обзора: «свободно-циркулирующая ДНК», «свободно-циркулирующая ДНК как диагностический маркер»;

В.И. Евтушенко: участие в редактировании и написании финальной версии обзора.

Authors' contributions

E.I. Yakubovich: drafted sections “Background”, “Cell-free DNA as a prognostic marker for relapse-free and overall survival”, “Cell-free DNA as a marker of sensitivity to targeted therapy and immunotherapy”, and compiled the table;

A.G. Polishchuk: drafted sections “Cell-free DNA” and “Cell-free DNA as a diagnostic marker”;

V.I. Evtushenko: participated in manuscript editing and preparing the final version of the review.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Якубович / E.I. Yakubovich: <https://orcid.org/0000-0002-0107-5413>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.07.2020. Принята к публикации: 08.09.2020.

Article submitted: 07.07.2020. Accepted for publication: 08.09.2020.

Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, К.М. Нюшко³, П.С. Козлова⁴, А.Д. Каприн¹, О.А. Майлян⁵

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

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

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

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

⁵кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Улучшение методов диагностики и широкое внедрение в ряде клиник обязательного обследования с определением уровня простатического специфического антигена (ПСА) привели к увеличению числа выявленных случаев локализованных и местно-распространенных форм рака предстательной железы, а также к расширению показаний к применению радикальных методов терапии. Тем не менее биохимический рецидив после проведенного хирургического или лучевого лечения развивается у 30–50 % больных в зависимости от группы риска заболевания. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы является, как правило, следствием прогрессирования заболевания после проведенных методов радикального лечения на фоне длительной андроген-депривационной терапии, которое проявляется непрерывным повышением уровня ПСА при кастрационных значениях тестостерона и отсутствием отдаленных метастазов по результатам комплексного радиологического обследования. В ряде крупных клинических исследований продемонстрировано, что для увеличения показателей выживаемости данного контингента больных и предотвращения развития отдаленных метастазов критическое значение имеют проведение регулярного обследования и контроль времени удвоения уровня ПСА — основного прогностического фактора, ассоциированного с неблагоприятным исходом заболевания. В настоящей статье приведен обзор данных литературы, освещающий проблемы диагностики и лечения больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы на основании результатов крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших увеличение общей продолжительности жизни данной когорты больных при проведении терапии новым классом препаратов — суперселективных антагонистов андрогенового рецептора.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, селективный блокатор андрогеновых рецепторов, комбинированная терапия, даролутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):190–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197



Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, K. M. Nushko³, P. S. Kozlova⁴, A. D. Kaprin¹, O. I. Mailyan⁵

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

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

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

⁴Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

⁵Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Prostate cancer is one of the most common urological malignancies. Improved diagnostic methods and widespread implementation of mandatory prostate specific antigen (PSA) testing in a number of clinics have led to an increase in the number of timely diagnosed cases of localized and locally advanced prostate cancer, as well as to the expansion of indications for radical therapies. Nevertheless, 30 % to 50 % of patients (depending on their risk) develop biochemical relapse after surgery or radiotherapy. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer

is usually a result of disease progression after radical treatment and long-term androgen-deprivation therapy, which manifests by constant increase in the PSA level along with castrate level of testosterone and no distant metastases according to the results of comprehensive radiological examination. A number of large clinical studies have demonstrated that regular examinations and control of PSA doubling time (main prognostic factor associated with poor disease outcome) are crucial to increase survival and prevent the development of distant metastases.

This paper aims to provide an overview of existing literature on the problems associated with diagnosis and treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. We have analyzed large randomized studies that demonstrated an increase in the overall survival of patients receiving selective androgen receptor antagonists.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, selective androgen receptor antagonist, combination therapy, darolutamide

For citation: Alekseev B. Ya., Nushko K. M., Kozlova P. S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):190–7. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по числу выявленных злокачественных опухолей у мужчин и 5-е место среди причин смерти во всем мире. По оценкам GLOBOCAN, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ, причем в развитых странах отмечена более высокая распространенность данного заболевания [1].

Под метастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) подразумевают прогрессирующее заболевание, несмотря на проводимую андроген-депривационную терапию, которое может проявляться непрерывным повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА), или радиологическим прогрессированием ранее диагностированного метастатического процесса (согласно критериям RECIST), или появлением новых метастазов, а также любой комбинацией вышеперечисленных признаков. Кроме этого, в настоящее время признано целесообразным выделять когорту больных с наличием неметастатического КРРПЖ, при котором данные о наличии отдаленных метастазов по результатам выполненного радиологического обследования (компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансной томографии органов малого таза, остеосцинтиграфии) отсутствуют, но определяется рост уровня ПСА на фоне продолжающейся кастрационной терапии. Такие пациенты находятся в группе высокого риска реализации отдаленных метастазов и специфической для заболевания смертности [2, 3].

В настоящее время андроген-депривационная терапия остается стандартом лечения пациентов с наличием первично выявленных отдаленных метастазов, а также с прогрессированием заболевания и рецидивами после первичного лечения [4]. Тем не менее у большинства больных, получающих андроген-депривационную терапию, наблюдаются дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие КРРПЖ. Как правило, у большинства пациентов на этапе развития резистентного к кастрационной терапии заболевания оно является генерализованным, с наличием отдаленных метастазов. Тем не менее значительная доля пациентов, получивших радикальное лечение по поводу первично выявленного локализо-

ванного и местно-распространенного РПЖ, в случае обнаружения рецидива могут длительно получать гормональную терапию без реализации метастатической фазы заболевания. Развитие КРРПЖ у таких больных может изначально проявляться стойким повышением уровня ПСА на фоне кастрационных значений тестостерона (<50 нг/дл), но при этом данные о наличии метастатических очагов по результатам комплексного радиологического обследования отсутствуют. Такое течение заболевания классифицируют как неметастатический КРРПЖ [3]. Ключевой целью лечения данной когорты пациентов является увеличение времени до реализации отдаленных метастазов, а также повышение показателей общей выживаемости, поскольку, как продемонстрировано в ряде клинических исследований, метастатическое поражение костей или внутренних органов напрямую связано со специфической для заболевания смертностью [5]. На основании результатов крупных рандомизированных исследований четко установлена необходимость раннего выявления и стратификации когорты больных с развившимся неметастатическим КРРПЖ с учетом времени удвоения уровня ПСА — основного показателя, ассоциированного с прогнозом заболевания и риском реализации отдаленных метастазов. Продemonстрировано, что время удвоения уровня ПСА <10 мес ассоциировано с неблагоприятным исходом, риском прогрессирования заболевания, появлением отдаленных метастазов. Именно данная группа больных нуждается в проведении дополнительных методов терапии, направленных на увеличение безметастатической и общей выживаемости [6–12].

В настоящее время дополнительно к стандартной андроген-депривационной терапии в клиническую практику вошли новые ингибиторы андрогенных рецепторов, которые по результатам международных клинических исследований рекомендованы для лечения неметастатического КРРПЖ: апалутамид, энзалутамид и даролутамид.

Суперселективные ингибиторы андрогенных рецепторов апалутамид и энзалутамид одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения неметастатического КРРПЖ на основании результатов

многоцентровых рандомизированных клинических исследований III фазы, продемонстрировавших значительное увеличение выживаемости до реализации отдаленных метастазов (безметастатической выживаемости) при проведении терапии данными препаратами в комбинации со стандартной кастрационной терапией по сравнению с плацебо. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PROSPER 1401 пациент с неметастатическим КРРПЖ случайно распределен в группы энзалутамида и плацебо в соотношении 2:1 в комбинации со стандартной андроген-депривационной терапией. По состоянию на 28 июня 2017 г. в общей сложности 219 (23 %) из 933 пациентов в группе энзалутамида имели метастазы или умерли по сравнению с 228 (49 %) из 468 больных в группе плацебо. Медиана выживаемости без метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида против 14,7 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) для метастазирования или смерти 0,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35; $p < 0,001$). Время до первого применения последующей противоопухолевой терапии было больше при лечении энзалутамидом, чем при плацебо (39,6 мес против 17,7 мес; ОР 0,21; $p < 0,001$); такая терапия применялась у 15 и 48 % пациентов соответственно. Время до повышения уровня ПСА составило 37,2 и 3,9 мес (ОР 0,07; $p < 0,001$); прогрессирование имели 22 и 69 % пациентов соответственно. При первом промежуточном анализе общей выживаемости 103 (11 %) пациента группы энзалутамида и 62 (13 %) больных группы плацебо умерли. Нежелательные явления III степени и выше имели место у 31 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 23 % пациентов, получавших плацебо [6].

По результатам двойного слепого рандомизированного исследования III фазы SPARTAN препарат апалутамид значительно увеличил выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КРРПЖ. Всего в исследование были включены 1207 больных: 807 — в группу апалутамида и 401 — в группу плацебо. Средний возраст больных составил 74 (48–97) года, медиана времени с момента установления клинического диагноза РПЖ — 7,9 года. Из факторов стратификации у 71,3 % больных определялось время удвоения уровня ПСА ≤ 6 мес, 10,0 % пациентов получали терапию остеомодифицирующими препаратами и 83,6 % не имели метастазов в лимфатических узлах. Большинство больных (73,1 %) ранее получали терапию антиандрогенами I-го поколения (флутамид или бикалутамид). На момент прекращения терапии после достижения медианы наблюдения 20,3 мес 60,9 % пациентов в группе апалутамида по сравнению с 29,9 % пациентов в группе плацебо все еще получали назначенное им лечение. Терапия апалутамидом достоверно и статистически значительно увеличила медиану времени без прогрессирования

и реализации отдаленных метастазов по сравнению с плацебо: 40,5 мес против 16,2 мес (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,23–0,35; $p < 0,001$). При более позднем анализе результатов исследования SPARTAN также продемонстрировано значимое повышение общей выживаемости: медиана общей выживаемости месяца в группе апалутамида составила 73,9 мес, в группе плацебо — 59,9 мес (ОР смерти 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,0161$). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов по результатам рандомизированных исследований SPARTAN и PROSPER была минимальной [7, 8, 13].

Несмотря на то что вышеупомянутые препараты активно начали применять в клинической практике с высокой эффективностью и минимальной токсичностью, актуальным оставался вопрос о медикаментозной терапии с модифицированным уровнем безопасности и токсичности, а также о снижении риска возникновения межлекарственных взаимодействий.

Даролутамид (ODM-201)* — новый нестероидный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий рост опухолевых клеток предстательной железы за счет высокоаффинного связывания с андрогенными рецепторами и ингибирования ядерной транслокации. Химическая структура даролутамида обеспечивает меньшее и менее тяжелое токсическое действие, чем апалутамид и энзалутамид, из-за низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер [9–11] и низкого сродства связывания с рецепторами γ -аминомасляной кислоты типа A, как показали результаты доклинических исследований [12]. Для оценки безопасности и эффективности при клинической разработке даролутамида были проведены несколько крупных клинических исследований у пациентов с метастатическим КРРПЖ. Первоначальное изучение даролутамида включало 2 исследования ранней фазы, в которых оценивали безопасность и предварительную эффективность препарата у больных КРРПЖ с наличием отдаленных метастазов. В открытом исследовании ARADES, проведенном в 23 больницах Европы и США с постоянным долгосрочным наблюдением, оценивали безопасность, фармакокинетику и активность ODM-201 у испытуемых с метастатическим КРРПЖ. Во время данного этапа (компонент I фазы) назначали лекарственное средство с эскалацией дозы, начиная с 200 до 1800 мг ежедневно; первичной конечной точкой являлись безопасность и переносимость. Далее случайным образом (компонент II фазы) были распределены различные дозы даролутамида (200, 400, 1400 мг ежедневно) в целях расчета дозировки препарата, при которой наблюдается снижение уровня ПСА на 50 % и более. В исследование были включены 24 пациента, ни у одного из них не достигнута максимально переносимая доза, а также отсутствовали побочные эффекты III–IV степеней тяжести, связанные с лекарственным препаратом. У 21 пациента имелись

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

данные об уровне ПСА, у 17 (81 %) из них продемонстрирован ответ на проводимую терапию. В компонент II фазы ARADES были включены 110 пациентов, снижение уровня ПСА ≥ 50 % достигнуто в 29, 33 и 33 % случаев в группах 200, 400 и 1400 мг соответственно. Лечение переносилось удовлетворительно, наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость (12 %), приливы жара (5 %) и анорексия (4 %).

Пациенты получали препарат перорально в капсулах по 100 мг, в связи с чем испытуемые, которым были назначены высокие дозы, вынуждены принимать несколько капсул в день. Для решения данной проблемы разработаны таблетки по 300 мг, которые испытывали в исследовании ARAFOR [14].

При проведении многоцентрового исследования ARAFOR (I фаза) были поставлены 2 основные задачи: сравнение фармакокинетики таблеток 300 мг и капсул 100 мг, а также оценка безопасности и противоопухолевой активности даролутамида в дозе 600 мг 2 раза в сутки у 30 пациентов, получавших химиотерапию по поводу метастатического КРППЖ. В этом исследовании продемонстрирована связь абсорбции даролутамида с приемом пищи: наблюдалось удвоение площади под кривой $C_{\max}$ после употребления жирной пищи по сравнению с таковой при употреблении однократной дозы 600 мг натощак. Снижение уровня ПСА ≥ 50 % в течение 12 нед при терапии даролутамидом отмечено у 83 % (25 из 30) больных, а медиана временного промежутка без отрицательной динамики по уровню ПСА и рентгенологических признаков прогрессирования заболевания составила 54 и 66 нед соответственно. Несмотря на то что нежелательные явления были зарегистрированы у 73 % пациентов (у 91 % больных I–II степени тяжести), только 20 % из них были ассоциированы с применением терапии исследуемым препаратом, что продемонстрировало хорошую переносимость даролутамида. Наиболее часто были зарегистрированы побочные эффекты I степени тяжести, такие как усталость, анорексия, головная боль, боль в животе, шум в ушах и солнечный дерматит, тем не менее ни один пациент не прекратил терапию из-за побочных эффектов [15].

Дальнейший анализ испытаний ARADES и ARAFOR с длительным последующим наблюдением не продемонстрировал новых признаков токсичности, также подтверждена устойчивая эффективность даролутамида при лечении метастатического КРППЖ. На основании этих результатов даролутамид в суточной дозе 600 мг (2 таблетки по 300 мг), назначаемый 2 раза в день во время еды, был выбран схемой терапии для последующего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего даролутамид при лечении неметастатического КРППЖ высокого (с временем удвоения уровня ПСА < 10 мес) риска (ARAMIS) [16].

В исследовании ARAMIS, которое проводилось с 2014 по 2018 г., приняли участие 409 клиник в 36 странах. Всего в данное многоцентровое рандомизированное

исследование III фазы были включены 1509 пациентов: 955 испытуемых получали даролутамид, 554 — плацебо. Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. При анализе результатов исследования в сентябре 2018 г. медиана времени наблюдения за больными составила 17,9 мес. На тот момент средняя продолжительность периода лечения составила 14,8 мес в группе даролутамида и 11,0 мес в группе плацебо. Среди испытуемых 64 % больных в группе даролутамида и 36 % пациентов в группе плацебо все еще получали назначенный режим терапии. Первичный анализ выживаемости был проведен после появления метастазов или наступления смерти у 437 пациентов. Медиана выживаемости без метастазов составила 40,4 мес в группе даролутамида по сравнению с 18,4 мес в группе плацебо (ОР для метастазирования или смерти в группе даролутамида 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1).

На 2-м этапе исследования даролутамид также показал большую эффективность, чем плацебо, по всем заданным параметрам. На момент промежуточного анализа показателей общей выживаемости даролутамид ассоциировался с более низким риском смерти, чем плацебо (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,50–0,99; $p = 0,045$). При проведении финального анализа исследования ARAMIS было установлено статистически достоверное увеличение показателей общей выживаемости. Препарат даролутамид уменьшал риск наступления летального исхода на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) (рис. 2).

Временной промежуток без болевого синдрома был больше в группе даролутамида, чем в группе плацебо (медиана 40,3 мес против 25,4 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,79; $p < 0,001$). Время до начала цитотоксической химиотерапии и время до первого симптоматического скелетного осложнения также были больше в когорте больных, получавших даролутамид. После прогрессирования заболевания 29,5 % пациентов группы даролутамида и 36,7 % больных группы плацебо имели возможность в дальнейшем получить стандартную терапию по поводу метастатического КРППЖ. Препаратами выбора были доцетаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 36,8 мес в группе даролутамида и 14,8 мес в группе плацебо (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,32–0,45; $p < 0,001$). Медиана времени до повышения уровня ПСА — 33,2 и 7,3 мес соответственно (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,11–0,16; $p < 0,001$). Качество жизни пациентов в группах значимо не различалось. В целом нежелательные явления были зарегистрированы у 83,2 % пациентов группы даролутамида и у 76,9 % пациентов группы плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 24,8 и 20,0 % пациентов соответственно. Процент больных, прекративших назначенный режим лечения из-за нежелательных явлений, был одинаковым в обеих группах

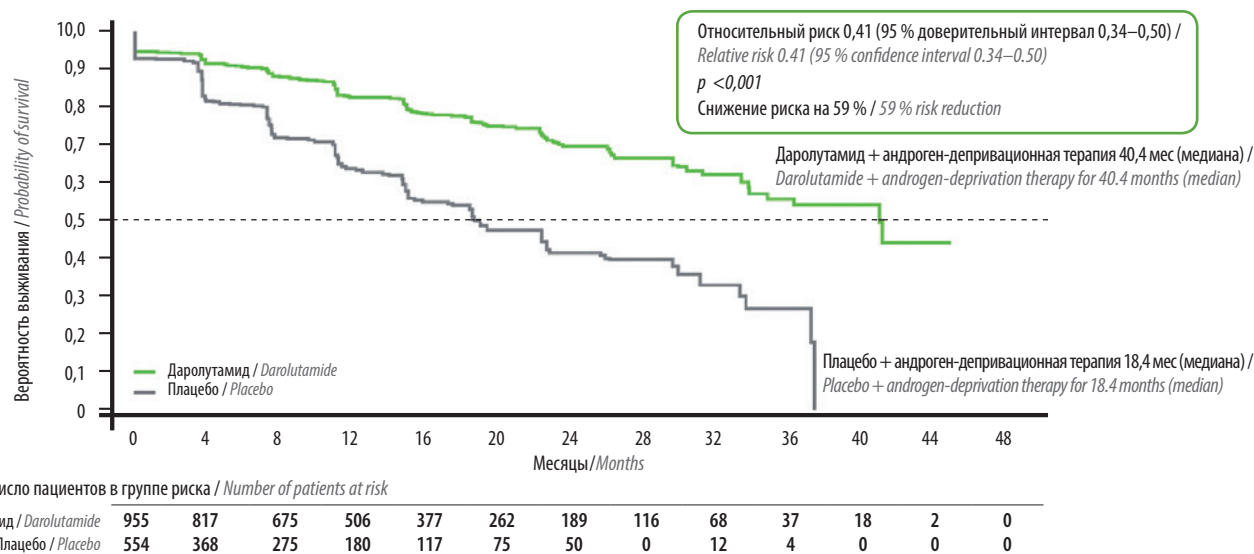


Рис. 1. Показатель медианы выживаемости без метастазирования в исследовании ARAMIS

Fig. 1. Median metastasis-free survival in the ARAMIS study

(8,9 % в группе даролутамида и 8,7 % в группе плацебо). Частота судорожных припадков составила 0,2 % в обеих группах, частота других нежелательных явлений, включая гипертензию, сыпь, головокружение и когнитивные расстройства, также значимо не различалась (см. таблицу) [17].

В настоящее время продолжается рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARASENS III фазы, целью которого является изучение эффективности комбинации даролутамида со стандартной андроген-депривационной терапией и доцетакселом у пациентов с метастатическим КРРПЖ. В нем принимают участие

1300 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1 на терапию доцетакселом в комбинации с андроген-депривационной терапией и даролутамидом в дозе 600 мг/сут, а также на кастрационную терапию аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в комбинации с доцетакселом и плацебо. Первые результаты ожидаются в июне 2021 г. [18].

Еще одним важным фактором для выбора лекарственного препарата у больных неметастатическим и метастатическим КРРПЖ с учетом возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии, особенно в случае проведения комбинированной терапии в рамках современных рекомендаций, считается риск

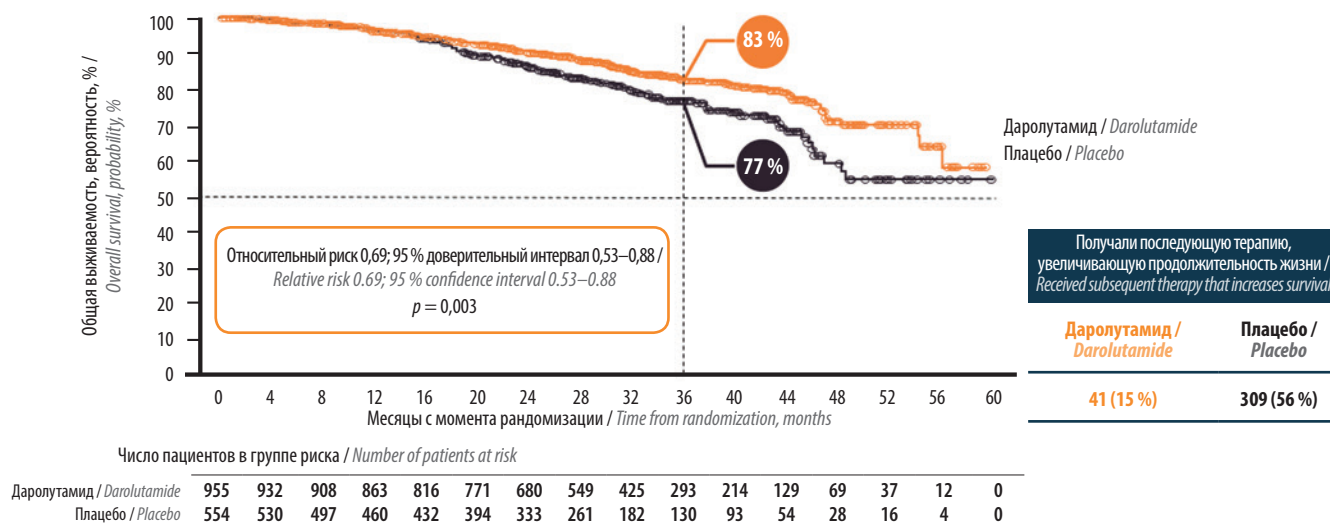


Рис. 2. Показатель общей выживаемости в исследовании ARAMIS

Fig. 2. Overall survival in the ARAMIS study

Анализ зарегистрированных нежелательных явлений в исследовании ARAMIS
Analysis of reported adverse events in the ARAMIS study

Нежелательное явление Adverse event		Любая степень тяжести, % Any grade, %	III–IV степени тяжести, % Grade III–IV, %
		Даролутамид (n = 954) / Darolutamide (n = 954) Плацебо (n = 554) / Placebo (n = 554)	
Кожные Skin	Сыпь (первичный анализ) Rash (preliminary analysis)	2,9 0,9	0,1 0
	Сыпь (финальный анализ) Rash (final analysis)	3,1 1,1	0,2 0,2
Со стороны желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tract	Диарея Diarrhea	6,9 5,6	0 0,2
	Тошнота Nausea	5,0 5,8	0,2 0
Скелетные Skeleton	Переломы (первичный анализ) Fractures (preliminary analysis)	4,2 3,6	0,9 0,9
	Переломы (финальный анализ) Fractures (final analysis)	5,5 3,6	1,0 0,9
	Боль в спине Back pain	8,8 9,2	0,4 0,2
	Артралгия Arthralgia	8,1 9,2	0,3 0,4
	Боль в конечностях Pain in the extremities	5,8 3,2	0 0,2
	Гипотиреозидизм Hypothyroidism	0,2 0	0 0
Эндокринные Endocrine system	Снижение массы тела Weight loss	4,2 2,5	0 0
	Приливы жара Hot flashes	6,0 4,5	0 0
Со стороны сердечно-сосудистой системы Cardiovascular system	Гипертензия Hypertension	7,8 6,5	3,5 2,3
	Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	4,0 2,7	2,0 0,4
	Сердечная недостаточность Heart failure	1,9 0,9	0,4 0

развития нежелательных явлений в результате межлекарственных взаимодействий. Энзалутамид и апалутамид были идентифицированы как субстраты, индукторы и/или ингибиторы метаболизирующих ферментов и ингибиторы или индукторы транспортеров лекарственных средств [19–22]. С учетом того что большинство лекарственных средств метаболизируется по крайней мере одним ферментом из группы цитохрома Р-450 [23], энзалутамид и апалутамид обладают высоким потенциалом для возникновения межлекарственных взаимодействий с целым рядом лекарственных средств, которые обычно используются больными РПЖ с учетом их возраста и сопутствующей патологии, например с препаратами, влияющими на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, и с обезболивающими средствами [24, 25]. С учетом данного факта FDA в рекомендациях по применению энзалутамида и апалутамида предлагает избегать использования таких комбинаций и предупреждает о потенциальном снижении эффективности

терапии [26, 27]. Результаты доклинических испытаний продемонстрировали благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий даролутамида: применение препарата ассоциировано с крайне незначительной индукцией CYP3A4 без клинически значимых эффектов, также отмечено отсутствие значимого влияния на фармакокинетику других препаратов, наиболее часто используемых для лечения коморбидных состояний. Единственным заметным взаимодействием оказалась повышенная экспрессия розувастатина [28].

Анализ III фазы исследования ARAMIS показал, что практически все больные неметастатическим КРРПЖ, получавшие андроген-депривационную терапию ингибиторами андрогенных рецепторов, имели сопутствующие заболевания, требующие применения дополнительных лекарственных препаратов. Индивидуальные данные пациентов в ARAMIS указывали на то, что многие больные получали множество лекарственных средств. В данной возрастной категории (средний возраст 74 года) наиболее распространенными

сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также ожирение, гиперлипидемия, остеоартроз и сахарный диабет. В соответствии с сопутствующими заболеваниями наиболее часто назначаемыми препаратами были комбинации, действующие на сердечно-сосудистую систему, а также сохранялась необходимость в адекватной анальгезирующей, гастропротекторной, анксиолитической, церебропротективной терапии. Данный фармакокинетический анализ показал, что эти препараты не оказывали существенного влияния на фармакокинетику даролутамида [29]. Как и в ранних исследованиях, было признано значимым влияние даролутамида на экспрессию розувастатина [28], тем не менее, четкой причинно-следственной связи возникновения такого взаимодействия установить не удалось. Частота возникновения нежелательных явлений и их интенсивность не была значительно увеличена вследствие межлекарственных взаимодействий, так как аналогичные побочные эффекты были зарегистрированы при применении даролутамида и плацебо. Поскольку группы больных в протоколе ARAMIS были четко сбалансированы по сопутствующим вариантам терапии с применением других лекарственных средств [17], частота специфических нежелательных явлений, таких как ортостатический коллапс, слабость, гипертония и нежелательные явления, связанные с центральной нервной системой, о которых ранее сообщалось при применении энзалутамида и апалутамида, по сравнению с плацебо в исследованиях III

фазы (PROSPER и SPARTAN соответственно) значимо не различалась [6, 30]. Данный анализ идентификации потенциальных межлекарственных взаимодействий не является исчерпывающим, так как эти процессы могут возникать с препаратами, которые до настоящего времени не использовались в доклинических исследованиях и исследованиях I фазы. Кроме этого, нельзя исключать специфичные взаимодействия для отдельных препаратов в пределах класса лекарств. Следовательно, безопасность назначения ингибиторов андрогенных рецепторов в условиях полипрагмазии требует дополнительного рассмотрения лечащим врачом [29].

Таким образом, результаты крупных исследований, в том числе у больных неметастатическим КРРПЖ продемонстрировали, что даролутамид значительно повышает общую выживаемость по сравнению с плацебо при применении в комбинации с кастрационной терапией, снижает риск прогрессирования заболевания и вероятность реализации отдаленных метастазов. При длительном наблюдении профиль безопасности даролутамида считается благоприятным и соответствует результатам ранее проведенных клинических испытаний. По данным фармакокинетического анализа вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий с наиболее часто используемыми для терапии коморбидных состояний препаратами ниже, чем у энзалутамида и апалутамида, что говорит в пользу широкого применения даролутамида в онкологической практике при лечении неметастатического КРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191.
2. Hotte S.J., Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010;17(Suppl 2):S72–9. DOI: 10.3747/co.v17i0.718.
3. Anantharaman A., Small E.J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(7):625–33. DOI: 10.1080/14737140.2017.1333903.
4. Mostaghel E.A., Page S.T., Lin D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(10):5033–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3332.
5. Halabi S., Kelly W.K., Ma H. et al. Metaanalysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1652–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7270.
6. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
7. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307.
8. Small E., Saad F., Chowdhury S., Hadaschik B.A. SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Genitourinary Cancers Symposium*, 2018. Abstract No. 161.
9. Sandmann S., Trummel D., Seidel D. et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. Presented at the ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, February 14–16, 2019. Abstract.
10. Zurth C., Sandmann S., Trummel D. et al. Blood-brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. *J Clin Oncol* 2018;36:Suppl 6S:345. Abstract.
11. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007. DOI: 10.1038/srep12007.
12. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. ODM-201 – new generation androgen receptor inhibitor with excellent antiandrogenic and antitumor activity in nonclinical models of CRPC. *Eur J Cancer* 2013;49:Suppl 2:S685. Abstract.
13. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-

- resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(2):285–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
14. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2.
 15. Massard C., Penttinen H.M., Vjaters E. et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. *Eur Urol* 2016;69:834–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.046.
 16. Shore N.D., Tammela T.L., Massard C. et al. Safety and antitumor activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: follow-up from the ARADES and ARAFOR trials. *Eur Urol Focus* 2018;4:547–53. DOI: 10.1016/j.euf.2017.01.015.
 17. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
 18. ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer (ARASENS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>.
 19. European Medicines Agency. Xtandi CHMP assessment report. 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf. Accessed 01.10.2018.
 20. European Medicines Agency. Erleada CHMP assessment report. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed 01.10.2018.
 21. US Center for Drug Evaluation and Research. NDA/BLA clinical pharmacology and biopharmaceutics review NDA 203415 Xtandi (enzalutamide). 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed 26.09.2018.
 22. US Center for Drug Evaluation and Research. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation NDA 210951 Erleada (apalutamide). 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed 26.09.2018.
 23. Del Re M., Fogli S., Derosa L. et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev* 2017;55:71–82. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001.
 24. Benoist G.E., van Oort I.M., Smeenk S. et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(1):122–9. DOI: 10.1111/bcp.13425.
 25. Benoist G.E., van Oort I.M., Burger D.M. et al. The combination of enzalutamide and opioids: a painful pitfall? *Eur Urol* 2019;75(2):351–2. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.011.
 26. Astellas Pharma US Inc. Xtandi (enzalutamide) US prescribing information. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s014lbl.pdf. Accessed 11.06.2019.
 27. Janssen Ortho LLC. Erleada (apalutamide) US prescribing information. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf. Accessed 22.07.2019.
 28. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Nubeqa (darolutamide) US prescribing information. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed 31.07.2019.
 29. Zurth C., Graudenz K., Denner K. et al. Drug-drug interaction (DDI) of darolutamide with cytochrome P-450 (CYP) and P-glycoprotein (P-gp) substrates: results from clinical and *in vitro* studies. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 7S; abstr 297):297. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.297.
 30. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;
 К.М. Нюшко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 П.С. Козлова: написание текста рукописи;
 О.А. Маилян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the research design;
 K.M. Nushko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 P.S. Kozlova: article writing;
 O.I. Mailyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 К.М. Нюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 О.А. Маилян / O.I. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.08.2020. Принята к публикации: 28.09.2020.

Article submitted: 29.08.2020. Accepted for publication: 28.09.2020.

Тулиевый лазер при уротелиальной карциноме мочевого пузыря с распространением на устье мочеточника

М.Е. Новиков, Н.А. Мелешко, И.Г. Акопян

АО группа компаний «Медси», клиническая больница № 1 «Медси»;
Россия, 143442 Московская область, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км, владение 2, стр. 1А

Контакты: Михаил Евгеньевич Новиков dr_Novikov.M@mail.ru

Уротелиальный переходно-клеточный рак в развитых странах занимает 4-е место по распространенности. По частоте встречаемости его опережают только рак предстательной железы, молочной железы, легкого и колоректальный рак. В подавляющем большинстве случаев уротелиальная карцинома развивается в мочевом пузыре. На ее долю приходится 90–95 % всех случаев переходно-клеточного рака мочевыводящих путей. Значительно реже (5–10 %) приходится иметь дело с его локализацией в верхних мочевыводящих путях (в чашечно-лоханочной системе или мочеточнике). В 17 % случаев при раке верхних мочевыводящих путей одновременно диагностируют рак мочевого пузыря. За последние несколько десятилетий частота встречаемости уротелиального переходно-клеточного рака возросла в результате улучшения диагностики и увеличения выживаемости пациентов с данной нозологией. Таким результатам способствует применение современного, высокотехнологичного оборудования для визуализации и непосредственного проведения оперативного вмешательства. Использование лазерной энергии в качестве основного инструмента для диссекции тканей в эндоскопической онкоурологии раскрывает неоспоримые преимущества данного метода по сравнению со ставшей уже традиционной электрохирургией.

Представляем клиническое наблюдение диагностики и оперативного лечения уротелиального рака мочевого пузыря с инвазией в мочеточник, проведенного en-bloc тулиевым лазером. Пациентке en-bloc тулиевым лазером выполнена трансуретральная резекция уротелиальной опухоли мочевого пузыря с инвазией в мочеточник. Интраоперационно проведена уретеропиелоскопия, выявлено отсутствие распространения опухоли в верхние мочевыводящие пути за пределы интрамурального отдела мочеточника. Благодаря прецизионности воздействия тулиевого лазера на ткань, не резекции, а, по сути, диссекции стенки мочевого пузыря получен макропрепарат высокого качества, позволивший установить окончательный диагноз. Гистологическое заключение: из мочевого пузыря — неинвазивный уротелиальный рак G₂₋₃; из устья левого мочеточника — фрагменты фиброзной ткани, высланные уротелием из атипии. Через 3 мес после вмешательства данных о наличии рецидива уротелиального рака не выявлено, что говорит о высоком качестве проведенной операции.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует превосходство лазерной en-bloc диссекции по сравнению с трансуретральной резекцией опухолей мочевого пузыря. Получение макропрепарата уротелиального переходно-клеточного рака наивысшего качества позволяет избежать необоснованных радикальных нефроуретерэктомий и способствует проведению органосохраняющего лечения по абсолютным и электроктивным показаниям. Тулий-эربيевый лазер с длиной волны излучения 1,94 мкм — эффективный инструмент для выполнения малоинвазивных трансуретральных вмешательств при неинвазивном раке мочевого пузыря.

Ключевые слова: уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, устье мочеточника, тулиевый лазер, трансуретральная en-bloc лазерная резекция

Для цитирования: Новиков М.Е., Мелешко Н.А., Акопян И.Г. Тулиевый лазер при уротелиальной карциноме мочевого пузыря с распространением на устье мочеточника. Онкоурология 2020;16(3):198–204.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-198-204



Tulium laser in urothelial carcinoma of the bladder with spread to the ostium of the ureter

M.E. Novikov, N.A. Meleshko, I.G. Akopyan

Group of companies “Medsi”, Clinical Hospital No. 1 “Medsi”;
Build. 1A, possession 2, 6th km Pyatnitskoe Shosse, Otradnoe, Moscow region 143442, Russia

Urothelial transitional cell cancer in developed countries is the 4th most common. In terms of frequency, it is outstripped only by prostate, breast, lung, and colorectal cancer. In the vast majority of cases, urothelial carcinoma develops in the bladder. It accounts for 90–95 % of all cases of transitional cell cancer of the urinary tract. Much less often, in 5–10 % have to deal with its localization in the upper urinary tract (in the calico-pelvic system or ureter). In 17 % of upper urinary tract cancers, bladder cancer is simultaneously diagnosed. The incidence of urothelial transitional cell cancer has increased over the past few decades as a result of improved diagnosis and improved survival of patients with this nosology. The use of modern, high-tech equipment for visualization and direct surgical intervention contributes to such results. The use of laser energy as the main tool for tissue dissection in endoscopic oncology reveals the undeniable advantages of this method in comparison with the traditional electrosurgery.

We present a clinical observation of the diagnosis and surgical treatment of urothelial bladder cancer with invasion of the ureter, performed by en-bloc tulium laser. An operation was performed—transurethral resection of a urothelial bladder tumor with invasion of the ureter, performed by en-bloc tulium laser. Intraoperatively, ureteropieloscopy was performed, and the tumor did not spread to the upper urinary tract beyond the intramural part of the ureter. Thanks to the precision of the action of the tulium laser on the tissue, not resection, but, in fact, dissection of the bladder wall, a high-quality macropreparation was obtained, which made it possible to establish a final diagnosis. Histological conclusion: from the bladder — non-invasive urothelial cancer G₂₋₃; from the mouth of the left ureter — fragments of fibrous tissue lined with urothelium from atypia. 3 months after the operation — no recurrence of urothelial cancer was revealed, which indicates a high quality of the operation.

This clinical observation demonstrates the superiority of laser en-bloc dissection compared to the treatment of bladder tumors. Obtaining a macro-product of urothelial transitional cell cancer of the highest quality can contribute to avoiding unjustified radical nephroureterectomies and conducting organ-preserving treatment, for absolute and elective indications. The 1.94 μm Tulium Erbium laser is an effective tool for performing minimally invasive transurethral interventions in non-invasive bladder cancer.

Key words: urothelial cancer, bladder cancer, the mouth of the ureter, Tulium laser, transurethral en-bloc laser resection

For citation: Novikov M.E., Meleshko N.A., Akopyan I.G. Tulium laser in urothelial carcinoma of the bladder with spread to the ostium of the ureter. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):198–204. (In Russ.).

Введение

Уротелиальный переходно-клеточный рак в развитых странах занимает 4-е место по распространенности [1]. По частоте встречаемости его опережают только рак предстательной железы, молочной железы, легкого и колоректальный рак. В подавляющем большинстве случаев уротелиальная карцинома развивается в мочевом пузыре. На ее долю приходится 90–95 % всех случаев переходно-клеточного рака мочевыводящих путей [2]. Значительно реже (5–10 %) приходится иметь дело с его локализацией в верхних мочевыводящих путях (в чашечно-лоханочной системе или мочеточнике) [3]. При этом опухоли чашечно-лоханочной системы почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. Многофокусные опухоли наблюдаются в 10–20 % случаев [2]. В 17 % случаев при раке верхних мочевыводящих путей одновременно диагностируют рак мочевого пузыря (РМП) [4]. По данным L. Izquierdo и соавт., у 2–4 % пациентов с верифицированным РМП выявляется уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей [5]. Пациенты с опухолями мочеточника и мочевого пузыря имеют худший прогноз, чем при единичных опухолях мочевого пузыря [6]. Около 60 % случаев переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25 % при РМП [7].

За последние несколько десятилетий частота встречаемости уротелиального переходно-клеточного рака возросла в результате улучшения диагностики и увеличения выживаемости пациентов с данной нозологией [7]. Таким результатом способствует применение современного, высокотехнологичного оборудования для визуализации и непосредственного проведения оперативного вмешательства. Использование лазерной энергии в качестве основного

инструмента для диссекции тканей в эндоскопической онкоурологии раскрывает неоспоримые преимущества данного метода по сравнению со ставшей уже традиционной электрохирургией. Научно-технический прогресс и эволюция медицинских хирургических лазеров [8] создают условия для проведения оперативных пособий на качественно новом уровне.

Незаурядные случаи уротелиальных переходно-клеточных опухолей мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей представляют интерес для урологов, онкоурологов и периодически публикуются в ведущих отечественных и зарубежных журналах [9]. Представляем клиническое наблюдение диагностики и оперативного лечения уротелиального РМП с инвазией в мочеточник, проведенного en-bloc тулиевым лазером.

Клинический случай

Пациентка А., 65 лет, находилась на лечении в урологическом отделении клинической больницы № 1 «Мед-си» в марте 2020 г. с диагнозом РМП I стадии pT1N0M0.

Из анамнеза известно, что в феврале 2020 г. при амбулаторном исследовании в общем анализе мочи выявлена гематурия. Пациентка была направлена к урологу по месту жительства. Проведены ультразвуковое исследование почек, мочеточников (без эхопатологии), мочевого пузыря, общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма. По данным лабораторных исследований отклонений от нормы, кроме эритроцитурии, не выявлено. У больной заподозрена опухоль мочевого пузыря, подтвержденная при цистоскопии. Визуализирована папиллярная экзофитная ворсинчатая опухоль на широком основании, размером 1,5 × 2,0 см, на левой боковой стенке мочевого пузыря с вовлечением устья левого мочеточника. Устье левого мочеточника не визуализировалось. Емкость мочевого пузыря не снижена. Устье правого мочеточника в типичном

месте, щелевидное. Иных новообразований в мочевом пузыре не обнаружено. Проведена биопсия из опухоли. Гистологическое заключение: папиллярная неинвазивная уротелиальная карцинома G₁.

Больной выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза, по данным которой наблюдалась картина объемного образования мочевого пузыря размером 2,2 × 0,8 × 1,6 см, без достоверных признаков прорастания за пределы устья левого мочеточника. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1, 2).

Пациентке проведено стандартное предоперационное обследование за исключением мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием верхних мочевыводящих путей (в связи с отказом пациентки по финансовым причинам).

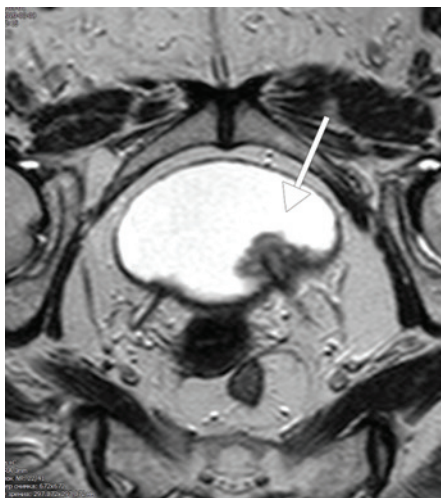


Рис. 1. Магнитно-резонансное изображение: экзофитная часть опухоли мочевого пузыря (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance image: exophytic part of the bladder tumor (arrow)

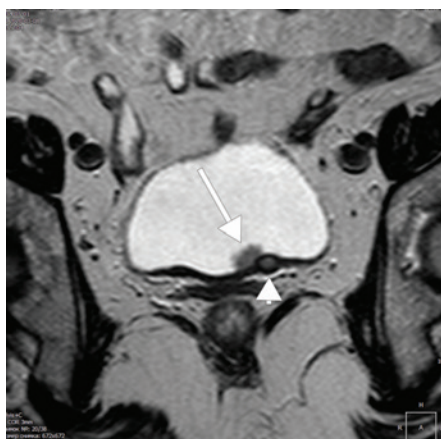


Рис. 2. Магнитно-резонансное изображение: устье левого мочеточника с тканевым образованием внутри (стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance image: orifice of the left ureter with a tissue formation in it (arrows)

Больной 11.03.2020 выполнено оперативное вмешательство: трансуретральная en-bloc лазерная резекция опухоли мочевого пузыря с устьем мочеточника. Под эпидуральной анестезией резектоскоп свободно проведен по уретре под оптическим контролем в мочевой пузырь. При осмотре мочевого пузыря на левой боковой стенке с вовлечением устья левого мочеточника (последнее не визуализируется) определялась крупноворсинчатая опухоль на широком основании, размером 1,5 × 2,5 см (рис. 3).

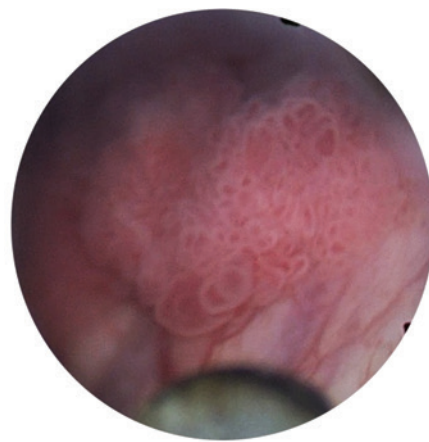


Рис. 3. Интраоперационная фотография: общий вид опухоли
Fig. 3. Intraoperative photo: tumor appearance

Емкость мочевого пузыря — около 200 мл. Устье правого мочеточника в типичном месте, щелевидное, сокращается. Выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря en-bloc (рис. 4). При проведении операции использовали внедренный в клиническую практику в 2017 г. в России двухволновой лазерный аппарат на основе тулий- (1,94 мкм) и эрбий- (1,56 мкм) волоконных лазеров с выходными мощностями 120 Вт для длины волны 1,94 мкм и 15 Вт для длины волны 1,56 мкм. Применяли следующий режим: длина волны 1,94 мкм, энергия излучения 1 Дж, частота 10 Гц [10].

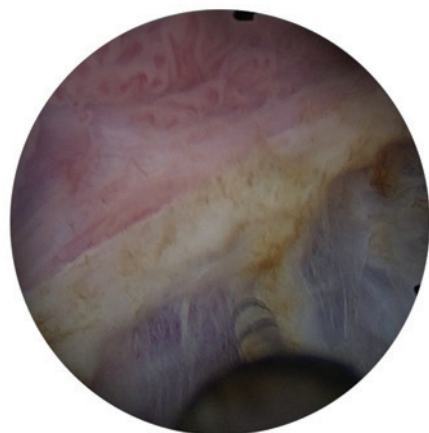


Рис. 4. Интраоперационная фотография: этап резекции опухоли мочевого пузыря

Fig. 4. Intraoperative photo: resections of the bladder tumor

Обращает на себя внимание хорошая визуализация слоев стенки мочевого пузыря. Мышечный слой детрузора отчетливо видим благодаря практически полному отсутствию карбонизации в зоне воздействия лазера. Диссекция проводится очень деликатно, без фрагментации опухоли, исключая ятрогенную интраоперационную диссеминацию процесса. Опухоль была удалена до мышечного слоя в пределах визуально неизменной стенки мочевого пузыря en-bloc (рис. 5).



Рис. 5. Интраоперационная фотография: вид стенки мочевого пузыря после удаления опухоли мочевого пузыря

Fig. 5. Intraoperative photo: bladder wall after the removal of the bladder tumor

Благодаря имеющимся характеристикам тулиевого лазера (непрерывность излучения с длиной волны 1,94 мкм) проникновение в ткани происходит всего на 0,2 мм. Такое воздействие практически не вызывает кровотечения в зоне операции и позволяет прецизионно разделять интересующие анатомические зоны мочевого пузыря.

В нашем клиническом наблюдении после удаления опухоли мочевого пузыря четко визуализируется устье левого мочеточника с элементами ворсинчатой опухоли (рис. 6).

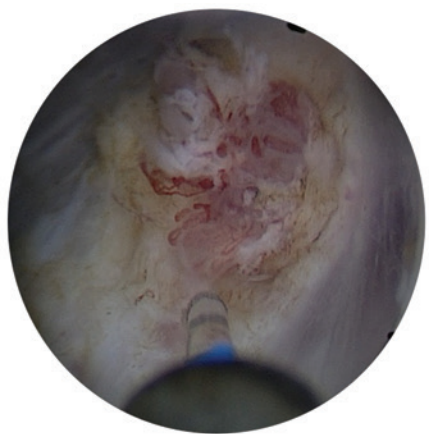


Рис. 6. Интраоперационная фотография: опухоль устья мочеточника

Fig. 6. Intraoperative photo: tumor of the ureteral orifice

С использованием уретероскопа пациентке выполнена уретеропиелоскопия. При осмотре полости почки и мочеточника вплоть до устья признаков опухолевого поражения не выявлено (рис. 7, 8).

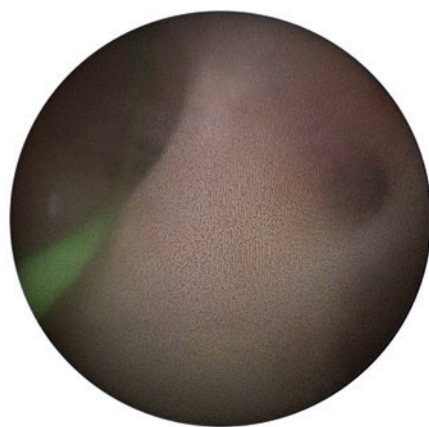


Рис. 7. Интраоперационная фотография: чашечно-лоханочная система левой почки

Fig. 7. Intraoperative photo: pelvicalyceal system of the left kidney

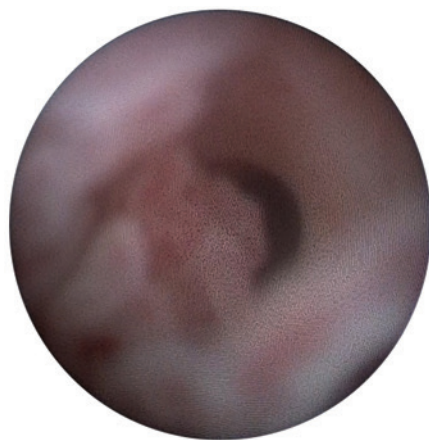


Рис. 8. Интраоперационная фотография: интрамуральный отдел мочеточника с элементами ворсинчатой опухоли

Fig. 8. Intraoperative photo: intramural part of the ureter with elements of a villous tumor

С использованием лазера выполнено иссечение опухолевых фрагментов из зоны устья левого мочеточника. В левую почку проведена струна (рис. 9).

По струне выполнена установка мочеточникового стента 24 см 6 Ch. Фрагменты эвакуированы шприцом и направлены на гистологическое исследование.

Обращает на себя внимание полное отсутствие кровотечения во время операции и кровопотери. Мочевой пузырь дренирован трехходовым катетером Фолея № 22 Ch. Непосредственно сразу после операции был введен внутривезикулярно доксорубицин в дозе 50 мг с экспозицией 1 ч. Течение послеоперационного периода гладкое. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение к онкоурологу по месту жительства.

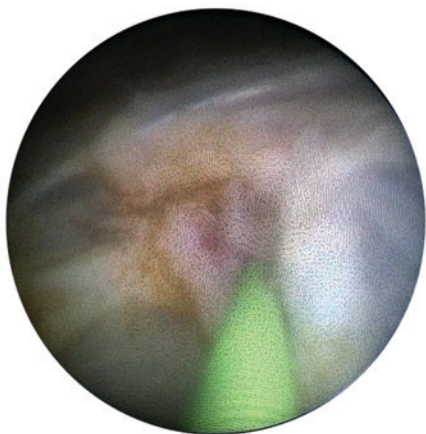


Рис. 9. Интраоперационная фотография: устье левого мочеточника после удаления опухоли

Fig. 9. Intraoperative photo: left ureteral orifice after tumor removal

Гистологическое заключение: из мочевого пузыря — неинвазивный уротелиальный рак G_{2-3} ; из устья левого мочеточника — фрагменты фиброзной ткани, выстланные уротелием из атипии. Таким образом, стадия заболевания осталась той же, изменилась гистопатологическая градация в сторону более агрессивного рака ($G_1 \rightarrow G_3$), и пациентка из группы низкого риска была отнесена к группе высокого риска.

Через 1 мес после операции выполнены цистоскопия и удаление внутреннего стента левого мочеточника. При цистоскопии рецидива опухолевого роста в мочевом пузыре и области устья левого мочеточника не выявлено, что говорит о высоком качестве проведенной операции и повышает шансы на отсутствие возобновления развития уротелиального рака в будущем [11]. Пациентка была направлена в областной клинический онкологический диспансер для решения вопроса о терапии бациллой Кальмета—Герена (БЦЖ) [12]. Назначенное БЦЖ-лечение пациентка не получила. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием мочевыводящих путей (июнь 2020 г.) объемных образований чашечно-лоханочной системы, мочеточников, мочевого пузыря не обнаружено. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Через 3 мес после операции проведены цистоскопия и уретероскопия слева, по данным которых наблюдалась полная эпителизация в зоне вмешательства, рецидива уротелиального рака не выявлено.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение успешного оперативного лечения уротелиального РМП с инвазией в мочеточник, проведенного en-bloc тулий-эрбиевым лазером. Ближайшие результаты лечения (через 3 мес после вмешательства) оцениваются как хорошие.

На сегодняшний день российские и европейские клинические рекомендации базируются на опыте проведения трансуретральных резекций уротелиальных

опухолей с помощью электрохирургического оборудования, но в настоящее время все больше клиник накапливают опыт выполнения органосохраняющих высокоточных эндоскопических операций в урологии с использованием современного технического оснащения [13], включая волоконные лазерные аппараты. Благодаря характеристикам лазерной энергии, прецизионности воздействия на ткань создаются предпосылки к ее применению в качестве основного метода хирургического лечения при сложных анатомических локализациях неинвазивного уротелиального рака мочевыводящих путей. Данное клиническое наблюдение является ярким примером в качестве подтверждения этого высказывания. Есть убежденность, что с накоплением количества проведенных операций такого рода данная методика займет свое достойное место в списке рекомендуемых методов для лечения уротелиального РМП с вовлечением интрамурального отдела мочеточника. Повышение опыта хирурга, выполняющего вмешательство при таком анатомическом расположении уротелиального переходноклеточного рака, поможет избежать необоснованных радикальных нефроуретерэктомий и провести органосохраняющее лечение по абсолютным и селективным показаниям [13]. Ряд авторов отмечают статистическое превосходство резекции en-bloc по сравнению с трансуретральной резекцией опухолей мочевого пузыря в отношении времени катетеризации мочевого пузыря, продолжительности госпитализации, количества осложнений, частоты развития рецидивов, качества макропрепарата [14] и отсутствия обтурационного рефлекса [15].

В настоящее время нет неинвазивных методик, способных заменить цистоскопию [2]. Для визуализации распространенности опухолевого процесса уретероскопия в ряде случаев остается более достоверной методикой по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией верхних мочевыводящих путей, и иногда только она позволяет решить вопрос об объеме операции. Уретероскопия по праву является лучшим методом диагностики уротелиального рака верхних мочевыводящих путей [13].

Заключение

При выявлении уротелиального РМП с вовлечением в процесс устья мочеточника необходимо дифференцировать онкологическую патологию верхних мочевыводящих путей с распространением на мочевой пузырь и опухоли мочевого пузыря с местным ростом, затрагивающим только устье (интрамуральный отдел) мочеточника. Различные первичные локализации уротелиальных карцином, схожих цистоскопически, имеют разные прогрессирование и варианты лечения (радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря или органосохраняющее лечение в объеме трансуретральной резекции новообразования). С решением задачи деликатного удаления опухоли в целях выявления

первичного источника прекрасно справляется тулий-эрбиевый лазер, используемый в en-bloc резекции, позволяющий получить макропрепарат для гистологического исследования наивысшего качества. Генераторы

лазерной энергии с длиной волны излучения 1,94 мкм — эффективный инструмент для выполнения малоинвазивных трансуретральных вмешательств при неинвазивном РМП [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Babjuk M. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). In EAU Guidelines. Edn. presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona, 2019, EAU Guidelines Office.
3. Munoz J.J., Ellison L.M. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000; 164(5):1523–5.
4. Cosentino M., Palou J., Gaya J.M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31 (1):141–5. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2.
5. Izquierdo L., Truán D., Alvarez-Vijande R., Alcaraz A. Large series of 114 cases with long term follow-up of upper urinary tract urothelial tumors. *Actas Urol Esp* 2010;34 (3):232–7. DOI: 10.1016/j.acuro.2009.11.004.
6. Shariat S.F., Godoy G., Lotan Y. et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105 (12):1672–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09072.x.
7. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
8. Минаев В.П. Патент на изобретение № 2535454/10.12.2014. Бюллетень № 34. Способ рассеивания биоткани лазерным излучением и устройство для его осуществления. Доступно по: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2535/2535454/patent-2535454.pdf. [Minaev V.P. Patent RUS № 2535454/10.12.2014. Bulletin No. 34. Method for biotissue incision by laser light and device for implementing it. Available at: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2535/2535454/patent-2535454.pdf. (In Russ.)].
9. Теплов А.А., Грицкевич А.А., Степанова Ю.А. и др. Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(4):22–9. [Teplov A.A., Gricevich A.A., Stepanova Yu.A. et al. Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2018;(4):22–9. (In Russ.)].
10. Sadykov A.R., Dymov A.M., Enikeev N.N. et al. Tm fiber laser application for soft tissue surgery. In: Proceedings of the 17th International Conference “Laser Optics 2016”. Saint-Petersburg, 2016. P. 77.
11. Мартов А.Г., Епраков Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. Онкоурология 2015;(1):41–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-41-49. [A.G. Martov, D.V. Ergakov, N.A. Baykov et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2015;(1):41–9. (In Russ.)].
12. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkelsetal W.J. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guerin, and bacillus Calmette–Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
13. Клинические рекомендации. Уротелиальный рак верхних мочевых путей. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. С. 11–13. [Clinical guideline. Urothelial cancer of the upper urinary tract. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. Pp. 11–13. (In Russ.)].
14. Wu Y.P., Lin T.T., Chen S.H. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(45):e5372. DOI: 10.1097/MD.0000000000005372.
15. Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М. и др. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». Онкоурология 2018;14(1):144–51. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151. [Sorokin N.I., Enikeev D.V., Dymov A.M. et al. Safety and efficacy of thulium transurethral en block resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2018; 14(1):144–51. (In Russ.)].
16. Винаров А.З., Дымов А.М., Сорокин Н.И. и др. Лазерное гидродинамическое рассеивание биоткани в оперативной урологии. Андрология и генитальная хирургия 2018;19 (2):21–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-21-30. [Vinarov A.Z., Dymov A.M., Sorokin N.I. et al. Laser hydrodynamic biotissue dissection in operative urology. *Andrologiyai genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):21–30. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.Е. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.А. Мелешко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.Г. Акопьян: обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.E. Novikov: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
N.A. Meleshko: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.G. Akopyan: material handling, article writing.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 17.04.2020. Принята к публикации: 23.07.2020.
Article submitted: 17.04.2020. Accepted for publication: 23.07.2020.

Ислам и уростома: современный взгляд через призму религиозно-традиционной правовой системы

Э.М. Мамижев¹, И.Б. Джалилов¹, Б.И. Асланов², Т.Х. Кемрюгов³, С.С. Крестьянинов¹,
В.К. Осетник¹, А.А. Харсов

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет»; Россия, 196601 Санкт-Петербург, Пушкин, Петербургское шоссе, 2

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев tamijev@mail.ru

Пациенты, исповедующие ислам, зачастую отказываются от предложенного вида лечения по поводу злокачественного новообразования, ссылаясь на религиозные причины. Большинство опасаются, что полное или частичное недержание мочи, наличие уростомы (подвздошного кондуита) нарушат их ритуальную чистоту и, как следствие, их религиозные обязанности. Следствием такого отказа от лечения может явиться более низкое качество жизни по сравнению с пациентами других конфессий. К сожалению, низкая осведомленность о религиозных обязанностях среди хирургов, выполняющих экзентерации таза, цистэктомии, простатэктомии, может препятствовать полноценному обсуждению этих вопросов до операции. В представленном обзоре рассмотрены исследования, правовые аспекты, религиозные доводы, помогающие врачам в выборе тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: ислам, уростома, стомированный пациент, правовой аспект, молитва

Для цитирования: Мамижев Э.М., Джалилов И.Б., Асланов Б.И. и др. Ислам и уростома: современный взгляд через призму религиозно-традиционной правовой системы. Онкоурология 2020;16(3):205–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-205-208



Islam and urostoma: a modern view through the prism of a religiously traditional legal system

E.M. Mamizhev¹, I.B. Dzhalilov¹, B.I. Aslanov², T.Kh. Kemryugov³, S.S. Krestianinov¹, V.K. Osetnik¹, A.A. Kharsov

¹Saint-Petersburg State University; 154 Fontanka River Embankment, Saint-Petersburg 190103, Russia;

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint-Petersburg 195067, Russia;

³Saint-Petersburg State Agrarian University; 2 Peterburgskoe Shosse, Pushkin, Saint-Petersburg 196601, Russia

Patients who practice Islam often refuse the proposed type of treatment for malignant neoplasms, citing religious reasons. Most fear that complete or partial non-retention of urine, the presence of a urostoma (ileal conduit) will violate their ritual purity and, as a result, their religious duties. The consequence of such refusal of treatment may be a lower quality of life, compared with patients of other faiths. Unfortunately, a low awareness of religious responsibilities among surgeons performing pelvic exenteresis, cystectomy, prostatectomy, may prevent a full-fledged discussion of these issues before surgery. The presented review of the literature examined studies, legal aspects, and religious arguments that assist doctors in choosing treatment tactics for patients.

Key words: Islam, urostomy, urethral stoma, patient with stoma, legal aspects, prayer

For citation: Mamizhev E.M., Dzhalilov I.B., Aslanov B.I. et al. Islam and urostoma: a modern view through the prism of a religiously traditional legal system. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):205–8. (In Russ.).

Введение

Ислам, насчитывающий 1,2 млрд последователей, является 2-й наиболее распространенной религией в мире. По данным переписи населения 2002 г., численность традиционно мусульманских народов в России составляла примерно 14,5 млн человек — около

10 % населения страны. Мусульмане, т.е. народы, традиционно исповедующие ислам, согласно переписи 2002 г. составляют большинство населения в 7 субъектах Российской Федерации: Ингушетии (98 %), Чечне (96 %), Дагестане (94 %), Кабардино-Балкарии (70 %),

Карачаево-Черкесии (54,6 %), Башкортостане (54,5 %), Татарстане (54 %) [1–4].

Молитва (намаз) считается одним из 5 столпов ислама. Предписано 5 ежедневных молитв, и перед каждой молитвой мусульманин должен быть в состоянии ритуальной чистоты, к которой он приходит посредством физического омовения (вуду). Это состояние должно поддерживаться на протяжении каждой молитвы (5–10 мин), иначе молитва считается недействительной. Физиологические функции, включающие мочеиспускание, выделение газов или фекалий, требуют повторного омовения.

Пациенты, исповедующие ислам, зачастую отказываются от предложенного вида лечения по поводу злокачественного новообразования, ссылаясь на религиозные причины. Большинство опасаются, что полное или частичное недержание мочи, наличие уростомы (подвздошного кондуита) нарушат их ритуальную чистоту и, как следствие, их религиозные обязанности. Следствием такого отказа от лечения может явиться более низкое качество жизни, по сравнению с пациентами других конфессий [5]. К сожалению, низкая осведомленность о религиозных обязанностях среди хирургов, выполняющих экзентерации таза, цистэктомии, простатэктомии, может препятствовать полноценному обсуждению этих вопросов до операции [6]. Вполне вероятно, что с этой проблемой урологи будут неоднократно сталкиваться из-за изменений демографической структуры и медицинских потребностей населения [7].

Радикальная цистэктомия и деривация мочи

В большинстве западных стран радикальная цистэктомия является стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря [8, 9]. Для осуществления реконструкции мочевыводящих путей используют различные сегменты пищеварительного тракта, в том числе желудок, подвздошную, толстую кишку и аппендикс [10]. T.G. Clifford и соавт. проспективно оценили показатели удержания мочи у мужчин, которым создали ортотопический резервуар [11]. Частота недержания мочи в дневное время в первые 3 мес после операции составила 41 %, хотя через 12–18 мес она уменьшилась до 8 %, в ночное время этот показатель с 72 % через 3 мес сократился до 49 % через 18–36 мес. Также представляют интерес жалобы на мочеиспускание после формирования ортотопического резервуара у женщин [11]. По данным G. Bartsch и соавт., частота недержания мочи в дневное и ночное время у 56 женщин составила 29,6 и 35,2 % соответственно; 35 (62,5 %) женщин нуждались в чистой периодической катетеризации намного чаще, чем мужчины после аналогичной операции [12, 13].

Радикальная простатэктомия

Одним из наиболее частых осложнений после радикальной простатэктомии (РПЭ) остается недержание

мочи в отдаленном периоде [14–17]. В недавно проведенных систематических обзорах средние показатели недержания мочи через 12 мес после робот-ассистированной РПЭ составили 11 %, после позадилоной РПЭ — 3–20 %. Недавно опубликованы результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования, включившего пациентов после РПЭ (робот-ассистированной и позадилоной) из 14 центров. Через 12 мес недержание мочи после робот-ассистированной РПЭ сохранялось у 21,3 % пациентов по сравнению с 20,2 % больных после позадилоной РПЭ [18, 19].

Правовые аспекты

Исламские постановления и предписания основаны на Коране и учении пророка Мухаммеда (шариате). Ученые в области исламской юриспруденции получают и выносят решения (фетва) в зависимости от жизненной ситуации мусульманина на основании шариата. Фетва является не обязательным юридическим или консультативным заключением, однако во многом облегчает решение поднимаемого в настоящей статье вопроса [20]. Использование фетвы облегчает клиницистам консультирование пациентов-мусульман по всем аспектам хирургии, включая трансплантацию органов, переливание крови, пластическую и косметическую хирургию, употребление алкоголя и продуктов, получаемых из организма свиней в медицинских препаратах и изделиях [20, 21].

В исламе для совершения некоторых обязательных видов поклонения, таких как намаз или обход вокруг Каабы (хадж), обязательным является очиститься от нечистот (мочи, кала, крови) и совершить вуду (мытьё лица, рук, ног, протирание головы). Омовение нарушается при выходе чего-либо из половых органов или кишечника (кал, моча, газы, кровь). Однако, если у человека недержание мочи, кровотечение или неконтролируемые газы, ему необходимо брать омовение перед каждой молитвой. При этом на протяжении всего времени молитвы омовение не нарушается. Омовение нарушают только те причины и факторы, которые не связаны с болезнью [22].

После наступления времени молитвы больной должен, по возможности, очиститься от нечистот, взять омовение, при необходимости надеть подгузники или что-либо, что препятствует распространению нечистот, и после этого может совершать намаз. Однако с наступлением следующего времени молитвы омовение нарушается [23].

S. Miah и соавт. привели доказательства этого утверждения, полученные из нескольких источников, не содержащих известных противоречий [7].

Международная ассоциация стомированных пациентов и ее региональные ассоциации (Европейская ассоциация, Ассоциация Азиатско-Тихоокеанского

региона и Американские ассоциации) совместно выпустили фетву в поддержку вышеуказанной практики (www.ostomyinternational.org/about-us/fatwa.html).

Мусульманская ассоциация стомированных пациентов выпустила фетву, в которой говорится, что даже при отсутствии герметичности (подтекания мочи, кала) стомы во время молитвы человек может продолжать молиться.

Известные исламские лидеры получили такое же решение, основанное на доказательствах из учения посланника ислама Мухаммеда, который посоветовал женщине с дисфункциональным маточным кровотечением совершать молитвы, несмотря на продолжающееся влагалищное кровотечение, как приводится в хадисе имама Бухари (хадис 226) и имама Муслима (хадис 333).

На основании проведенного исследования авторами также отмечено, что по причине отсутствия знаний по уходу за постоянной стомой происходит выраженное нарушение качества повседневной жизни. Пациенты отказываются от операции, опасаясь, что наличие стомы ограничит или же полностью исключит участие в коллективной молитве в мечети и совершение хаджа [21].

S. Miah и соавт. при опросе 134 имамов действующих мечетей Великобритании показали, что наличие уростомии у пациентов не является препятствием для выполнения религиозных ритуалов. Кроме этого, подавляющее большинство имамов заявили, что пациенты с уростомой могут выполнять вуду и 5 ежедневных молитв. Относительно тех пациентов, которые отказываются от операции по поводу рака мочевого пузыря, полагая, что они не смогут поддерживать состояние ритуальной чистоты, подавляющее большинство имамов заявили, что от операции нельзя отказываться по религиозным мотивам [7]. Эти данные могут и должны быть использованы врачами в качестве доказательства при обсуждении тактики лечения с пациентом-мусульманином.

Ислам включает различные течения, а также религиозные школы (суфизм, салафия, мазхаб), каждая из которых имеет богословские различия в вере и практике веры. Исследование S. Miah и соавт. преднамеренно не имело критериев исключения, так как опросник был разослан во все мечети в Великобритании, независимо от секты или этнического населения [7].

Практикующим врачам необходимо знать о религиозных страхах и страданиях, которые могут испытывать пациенты, исповедующие ислам, в отношении операций, сопряженных со стомой, недержанием мочи. Также пациентам-мусульманам, которые нуждаются в формировании уростомы, выполнении простатэктомии, при наличии беспокойства целесообразно обратиться к религиозному консультированию перед операцией. Им следует знать, что уростома, недержание мочи, кала и газов не являются противопоказаниями в отношении выполнения своих религиозных обязанностей, о чем свидетельствуют большинство имамов.

При анализе этих норм становится очевидным, что их реализация способствует сохранению и укреплению как духовного, так и физического благосостояния человека, что является одной из высших ценностей Конституции Российской Федерации, в статье 28 которой говорится: «Каждому гарантируется свобода совести, свобода вероисповедания, включая право исповедовать индивидуально или совместно с другими любую религию или не исповедовать никакой, свободно выбирать, иметь и распространять религиозные и иные убеждения и действовать в соответствии с ними». Эта норма позволяет исповедовать религию с соблюдением всех канонов (не противоречащих законам Российской Федерации) [24].

С 12.04.2020 вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в пункте 1 статьи 27 которого говорится, что граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья [25]. «Здоровье человека является высшим неотчуждаемым благом, без которого утрачивают свое значение многие другие блага и ценности, а, следовательно, его сохранение и укрепление играют основополагающую роль как в жизни каждого человека, так и в жизни общества и государства...» [24].

Заключение

Согласно приведенным данным нет противоречий в том, что мусульмане с уростомой, недержанием мочи могут совершать свои ежедневные молитвы и ежегодный хадж, а отказ от операции не подкреплён религиозными доводами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ислам. Кафедра государственно-конфессиональных отношений РАНХиГС при Президенте Российской Федерации. [Islam. Department of State Confessions zional relations RANEPa under the President of the Russian Federation. (In Russ.)].
2. Малащенко А.В. Ислам для России. М., 2007. 192 с. [Malashenko A.V. Islam for Russia. Moscow, 2007. 192 p. (In Russ.)].
3. Силантьев Р. Новейшая история исламского сообщества России. М., 2005. С. 147. [Silant'ev R. Recent history of the Islamic community in Russia. Moscow, 2005. P. 147. (In Russ.)].
4. Силантьев Р. Ислам в современной России: энциклопедия. М., 2008. С. 12. [Silant'ev R. Islam

- in modern Russia: an encyclopedia. Moscow, 2008. P. 12. (In Russ.)].
5. Iqbal F., Zaman S., Bowley D.M., Vaizey C.J. Quality of life after restorative proctocolectomy in Muslim patients. *Gut* 2014;63(7):1197–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2013–306136.
 6. Iqbal F., Batool Z., Varma S. et al. A survey to assess knowledge among international colorectal clinicians and enterostomal therapy nurses about stoma-related faith needs of Muslim patients. *Ostomy Wound Manage* 2014;60(5):28–37.
 7. Miah S., Mangera A., Osman N.I. et al. Islam and the urinary stoma: a contemporary theological and urological dilemma. *Eur Urol Focus* 2019;5(2):301–5. DOI: 10.1016/j.euf.2017.06.015.
 8. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
 9. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69 (1 Suppl):17–49. DOI: 10.1016/j.urology.2006.05.058.
 10. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 1999;9(3):241–5. DOI: 10.1097/00042307-199905000-00009.
 11. Clifford T.G., Shah S.H., Bazargani S.T. et al. Prospective evaluation of continence following radical cystectomy and orthotopic urinary diversion using a validated questionnaire. *J Urol* 2016;196(6):1685–91. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.093.
 12. Bartsch G., Daneshmand S., Skinner E.C. et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol* 2014;32(1):221–8. DOI: 10.1007/s00345-013-1219-8.
 13. Yang L.S., Shan B.L., Shan L.L. et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol* 2016;25(3):281–97. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.027.
 14. Carlsson S., Nilsson A.E., Schumacher M.C. et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology* 2010;75(5):1092–7. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.075.
 15. Ficarra V., Novara G., Artibani W. et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.036.
 16. Rabbani F., Yunis L.H., Pinochet R. et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(3):371–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.034.
 17. Resnick M.J., Koyama T., Fan K.H. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(5):436–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1209978.
 18. Haglind E., Carlsson S., Stranne J. et al. Corrigendum re: “Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial” [*Eur Urol* 2015;68:216–25]. *Eur Urol* 2017;72(3):e81–2. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.022.
 19. Haglind E., Carlsson S., Stranne J. et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68 (2):216–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029.
 20. Black A. Fatwas and surgery: how and why a fatwa may inform a Muslim patient’s surgical options. *ANZ J Surg* 2009;79(12):866–71. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05135.x.
 21. Kuzu M.A., Topcu O., Ucar K. et al. Effect of sphincter-sacrificing surgery for rectal carcinoma on quality of life in Muslim patients. *Dis Colon Rectum* 2002;45(10):1359–66. DOI: 10.1007/s10350-004-6425-4.
 22. Encyclopedia of Islamic Jurisprudence. Publisher Kuwait Ministry of Awqaf and Islamic Affairs, 2005.
 23. Journal of the Islamic Fiqh Academy, 2013.
 24. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ). [Constitution of the Russian Federation (adopted by national voting on 12.12.1993) (with amendments No. 6-ФКЗ dated 30.12.2008, No. 7-ФКЗ dated 30.12.2008, No. 2-ФКЗ dated 05.02.2014, No. 11-ФКЗ dated 21.07.2014). (In Russ.)].
 25. Постановление Конституционного Суда РФ от 09.02.2012 № 2-П «По делу о проверке конституционности положения части восьмой статьи 325 Трудового кодекса Российской Федерации в связи с жалобой гражданки И.Г. Труновой». Российская газета 2012;(55). [Resolution of the Constitutional Court of the Russian Federation No. 2-П dated 09.02.2012 “On the case of checking the constitutionality of part eight of article 325 of the Labor Code of the Russian Federation in response to the complaint of I.G. Trunova”. *Rossiyskaya Gazeta* = Russian Newspaper 2012;(55). (In Russ.)].

Вклад авторов

Э.М. Мамижев, Б.И. Асланов, Т.Х. Кемрюгов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
И.Б. Джалилов, С.С. Крестьянинов: обзор публикаций по теме статьи;

В.К. Осетник: написание текста рукописи;

А.А. Харсов: правка исламских терминов.

Authors' contributions

E.M. Mamizhev, B.I. Aslanov, T.Kh. Kemryugov: reviewing of publications of the article’s theme, article writing;

I.B. Dzhaliylov, S.S. Krestianinov: reviewing of publications of the article’s theme;

V.K. Osetnik: article writing;

A.A. Kharsov: editing of Islamic terms.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>

В.К. Осетник / V.K. Osetnik: <https://orcid.org/0000-0002-7877-8344>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.05.2020. **Принята к публикации:** 15.07.2020.

Article submitted: 09.05.2020. **Accepted for publication:** 15.07.2020.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-209-211



Для цитирования: Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака. Онкоурология 2020;16(3):209–11.

For citation: Advisory Council on combined immunochemotherapy for urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3): 209–11. (In Russ.).

Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака

Москва, 7 июля 2020 г.

7 июля 2020 г. состоялось заседание консультационного совета, посвященное новому комбинированному иммунохимиотерапевтическому подходу в 1-й линии терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком.

Уротелиальный рак ежегодно занимает значимые места в структуре заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы, чаще всего поражая мочевой пузырь (~90 %) и значительно реже — верхние мочевыводящие пути и уретру [1]. Примерно у трети пациентов на момент обращения за медицинской помощью выявляются распространенные формы заболевания, требующие проведения системной терапии в составе комбинированного лечения или в самостоятельном режиме.

Традиционный подход к лечению неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного уротелиального рака — применение химиотерапии, основанной на цисплатине, обеспечивающей частоту объективных ответов (ЧОО) 46–50 % при медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) 7,4 мес и медиане общей выживаемости (ОВ) 15 мес [2, 3]. Пациенты с противопоказаниями к цисплатину, составляющие около 50 % всей популяции больных, являются кандидатами для назначения режимов, основанных на карбоплатине, обладающих меньшей эффективностью (ЧОО 30–41 %, медиана ВБП 4–6 мес, медиана ОВ 8–9 мес) и схожими профилями токсичности (гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести 47–63 %) [3].

Другой подход, официально получивший разрешение для использования у пациентов с распространенным уротелиальным раком в России в 2018 г., — иммунотерапия. Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек (PD-L1/PD-1) зарекомендовала

себя в качестве эффективной опции 1-й линии терапии у больных распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину или к любой платиносодержащей терапии, в качестве 2-й линии терапии, а также у пациентов, у которых развилось прогрессирование в течение 12 мес после неoadъювантной или адъювантной терапии. Атезолизумаб, ингибитор PD-L1, реактивирующий противоопухолевый иммунный ответ, является первым ингибитором контрольных точек, который был зарегистрирован в России для лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком.

В настоящее время стремительно растет число клинических данных о том, что комбинирование иммунотерапии с традиционной химиотерапией может иметь высокую эффективность при лечении широкого спектра онкологических патологий. Например, комбинация атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией, изучавшаяся в исследовании IMpower150, продемонстрировала высокую эффективность в терапии метастатического неплоскоклеточного рака легкого, существенно увеличивая периоды ВБП и ОВ таких пациентов [4]. В качестве нового стандарта терапии тройного негативного рака молочной железы зарекомендовала себя комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом, продемонстрировавшая высокую эффективность на фоне приемлемого профиля токсичности у пациентов с данным заболеванием [5]. В терапии метастатического рака головы и шеи новой эффективной опцией стала комбинация ингибитора

PD-1 пембролизумаба с химиотерапией, изучавшаяся в исследовании KEYNOTE-048 и также показавшая заметное увеличение клинической эффективности на фоне приемлемого профиля токсичности такой схемы [6]. Также комбинированный подход, сочетающий атезолизумаб и бевацизумаб, продемонстрировал значительные преимущества в показателях ВБП и ОВ при лечении гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с традиционным подходом с применением сорафениба [7]. Для 1-й линии терапии пациентов с распространенным уротелиальным раком долгое время не появлялось новых возможностей, а традиционная платиносодержащая химиотерапия оставалась единственным стандартом лечения. В исследовании IMvigor130 впервые был изучен комбинированный иммунохимиотерапевтический подход у пациентов с уротелиальным раком.

В рамках многоцентрового рандомизированного исследования III фазы 1213 ранее не леченных пациентов в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком были рандомизированы в 3 группы: атезолизумаб + химиотерапия на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + химиотерапия на основе платины (группа С). Комбинированными первичными конечными точками явились ВБП и ОВ по оценке исследователя (группа А в сравнении с группой С в ИТТ-популяции) и ОВ (группа В в сравнении с группой С в ИТТ-популяции). Ключевыми вторичными конечными точками эффективности стали ЧОО и длительность ответа, ВБП и ОВ по оценке исследователя (группа В в сравнении с группой С; подгруппа PD-L1 IC2/3).

В группе А комбинированный иммунохимиотерапевтический подход позволил добиться увеличения показателей ВБП (8,2 мес против 6,3 мес) и ОВ (16,0 мес против 13,4 мес) по сравнению с группой сравнения, однако данные по ОВ на момент анализа были незрелыми. ЧОО и длительность ответа также были выше в группе комбинированного подхода по сравнению с традиционной платиносодержащей химиотерапией (47 % против 44 %; 8,5 мес против 7,6 мес соответственно). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести наблюдались у 81 % пациентов группы А и у стольких же больных группы С, что демонстрирует отсутствие добавленной токсичности при использовании комбинированного подхода [8]. Данные по благоприятному профилю безопасности атезолизумаба в исследовании IMvigor130 хорошо согласуются с результатами предыдущих исследований этого ингибитора PD-L1.

Согласно данным метаанализа 125 клинических исследований, включившего 20128 пациентов, применение ингибиторов PD-1 было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией ингибиторами PD-L1 [9].

На настоящий момент IMvigor130 — единственное успешное исследование, в котором изучался комбинированный режим терапии пациентов с уротелиальным раком с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, а также первое исследование, включившее как пациентов с возможностью лечения цисплатином, так и больных, которым цисплатин противопоказан. Таким образом, результаты исследования IMvigor130 показали, что добавление атезолизумаба к химиотерапии на основе платины ассоциировано со статистически достоверным увеличением ВБП, тенденцией к увеличению ОВ, увеличенной частоте полных ответов на фоне сохранения приемлемого профиля безопасности комбинированной схемы [8].

По-видимому, внушающие оптимизм результаты IMvigor130 могут уже сейчас оказать существенное влияние на существующую парадигму лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в реальной клинической практике, дополнив арсенал врача новой эффективной опцией лечения — комбинированной иммунохимиотерапией.

В связи с вышеупомянутым участники консультационного совета экспертов считают целесообразным:

- Включить в клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации применение комбинированной схемы атезолизумаб + платиносодержащая химиотерапия для пациентов в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака.
- После регистрации новой комбинации на территории России (август 2020 г.) назначать в 1-й линии комбинацию атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией всем пациентам, не имеющим противопоказаний к применению цисплатина или карбоплатина и не имеющим аутоиммунных заболеваний.
- У пациентов с уротелиальным раком развигать онкоиммунологические подходы, которые уже доказали свое преимущество у пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии.
- Руководствоваться мультидисциплинарным подходом в терапии пациентов с уротелиальным раком, принимая решения на основе строгих данных доказательной медицины и учитывая индивидуальные параметры каждого пациента.

Участники совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.А. Атдугев, д.м.н. С.А. Варламов, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов,
д.м.н. Л.Г. Жукова, д.м.н. П.А. Карнаух, д.м.н. В.Б. Матвеев, к.м.н. Д.Г. Прохоров

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, v.4. 2019.
2. von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
3. De Santi M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
4. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
5. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
6. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy *versus* cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
7. Finn R.S., Qin S., Ikeda M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
8. Galsky M.D., Ariba J.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
9. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.