

ТОМ 15

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2019

**Молекулярно-генетические тест-системы
в диагностике и прогнозировании
прогрессирования рака предстательной железы
и мочевого пузыря**

**Целесообразность выполнения технически сложных
резекций почки**

**Стадирование рака мочевого пузыря с помощью
магнитно-резонансной цистографии**

XV КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 1–2 октября 2020 г.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ®

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Эналапамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения кастратионно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Противопоказано применение Кстанди® при одностороннем применении эналапамида с индукторами СУР2С8 или СУР3А4 коррекции дозы не требуется. **Влияние эналапамида на другие препараты.** Индукция ферментов. Эналапамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых может быть индуцировано, относятся СУР3А в печени и кишечнике, СУР2В8, СУР2С9, СУР1С19 и уридин-5'- дифосфат глюкоурилозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (МРР2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (ОАТР1В1). Исследования *in vivo* показали, что эналапамид является сильным индуктором СУР3А4 и умеренным индуктором СУР2С9 и СУР2С19. Совместное применение эналапамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АУС мидазолама (субстрат СУР3А4), 56%-ному снижению АС-варфарина (субстрат СУР2С9) и 70%-ному снижению АУС омепразола (субстрат СУР2С19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику диететаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). Доза диететаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (ГО) = 0.882 (90% ДИ: 0,767;1,02), тогда как С_{max} снизилась на 4% (ГО =0,963 (90% ДИ: 0,834; 1,11). Также не было выявлено значимых изменений в определении лекарственных средств, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противопухлевые агенты (например, кабазитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, фенолэфрин, примидон, вальпроевая кислота); нейротептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, эналапамид, бисопролол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); противорвотные средства (например, диазепам, мидазолам, зопидем); иммуносуппрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента СУР3А4 (например, атростатин, симвастатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности эналапамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации эналапамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов СУР2В8, СУР2С9, СУР2С19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение концентрации в плазме) в случае образования активных метаболитов в течение первого месяца лечения эналапамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения эналапамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения эналапамида. При прекращении лечения эналапамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты СУР2С8 и СУР1А2.** Эналапамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АУС или C_{max} кофеина (субстрат СУР1А2) или пилгистазона (субстрат СУР2С8). АУС пилгистазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. АУС и C_{max} кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если СУР1А2 применяется совместно с эналапамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что эналапамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие эналапамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения эналапамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (преган-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигагратн этексилат, дигоксин), при одновременном применении с эналапамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (МРР2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (ОАТ3) и транспортеры органических катионов человека 1 типа (ОСТ1).** На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить индукцию BCRP и МРР2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (ОАТ3) и транспортеров органических катионов человека 1 (ОСТ1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочно-кишечной тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, оксифлюксатин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием эналапамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень всасывания эналапамида. В клинических исследованиях Кстанди® было показано, независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение эналапамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **Синдром задней обморожной энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обморожной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обморожной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обморожной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденной диагностике. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Эналапамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих как используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение эналапамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения эналапамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое действие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди® применяется одновременно с препаратами, которые могут вызвать тахикардию типа «пируэт», следует проявлять осторожность. В исследованиях Кстанди® не было включены пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточности класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT.** У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с predisposing факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врач, перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочно-кишечной тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитостатическими химиотерапевти не установлена. Одновременное назначение эналапамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. **Вспомогательные вещества.** Кстанди® содержит сорбитол (Е420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакции гиперчувствительности.** При применении эналапамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли эналапамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения эналапамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

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

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.
1 По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкий ингибитор судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.
2 По оценке с использованием узких терминов 5от «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.
3 Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в кистях.

Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали эналапамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего бикаламид, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикаламид. Доза представляла важный предиктор риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с predisposing факторами их развития 1,6 % пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2 %) пациентов, получавших эналапамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого эналапамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что эналапамид и его активный метаболит связываются и могут блокировать активные каналы ГАМК-рецепторов. **Ишемическая болезнь сердца.** В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших эналапамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** **Влияние других препаратов на эналапамид.** Ингибиторы СУР2С8. Фермент СУР2С8 играет важную роль в выведении эналапамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора СУР2С8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АУС эналапамида увеличилась на 326%, тогда как С_{max} эналапамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АУС увеличилась на 77%, в то время как С_{max} снизилась на 19%. Во время лечения эналапамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) и применять их с осторожностью. Если пациент необходимо системно применять сильный ингибитор СУР2С8, дозу эналапамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы СУР3А4.** Фермент СУР3А4 играет незначительную роль в метаболизме эналапамида. После приема сильного ингибитора фермента СУР3А4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АУС эналапамида увеличилась на 41%, в то время как С_{max} не изменилась. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит, АУС увеличилась на 27%, тогда как С_{max} снова осталась без изменений. При

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.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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.С. Останкова

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

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

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

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

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

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

Онкоурология. 2019.
Том 15. № 4. 1–144.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

4 **ТОМ 15**
'19

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибатович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стилиди Иван Сократович, 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, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

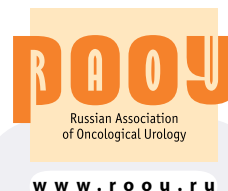
Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Editorial Office:

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek

akirdoctor@gmail.com
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.S. Ostankova

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

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2019.
Vol. 15. No 4. 1–144.
© PH "ABV-Press", 2019
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

4 VOL. 15
'19

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Stilidi Ivan S., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

Благодарность рецензентам	17
---------------------------------	----

ЛЕКЦИИ

<i>Д.С. Михайленко, С.А. Сергиенко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, М.В. Немцова</i> Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря	18
<i>А.А. Коротаева, Н.В. Апанович, Э.А. Брага, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин</i> Современные достижения в иммунотерапии рака почки.	30

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев, А.В. Климов, К.М. Фигурин, А.А. Киричек, В.Б. Матвеев</i> Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой?	39
<i>А.Г. Мурадян, А.А. Костин, Н.В. Воробьев, А.О. Толкачев</i> Надпочечник как мишень синхронного и метасинхронного поражения при метастатическом почечно-клеточном раке: хирургические результаты одноцентрового исследования.	50
<i>А.Г. Котельников, А.Г. Кригер, Д.В. Подлужный, И.С. Проскуряков, Г.В. Галкин, Ю.И. Патютко, И.А. Файнштейн</i> Метастазы рака почки в поджелудочной железе: сравнительная эффективность хирургии и фармакотерапии	58
<i>П.С. Борисов, Р.В. Орлова, М.И. Школьник, П.А. Карлов, Э.Э. Топузов</i> Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки.	65

Рак предстательной железы

<i>А.В. Зырянов, А.С. Суриков, А.В. Пономарев, А.А. Кельн, В.Г. Знобищев</i> Объем предстательной железы как независимый предиктор результатов робот-ассистированной простатэктомии.	73
<i>К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, В.В. Крылов, А.Д. Каприн</i> Альфа-терапия с применением препарата радия-223 хлорида у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к рутинной практике	84

Рак мочевого пузыря	
<i>Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин, Н.В. Васильев, А.В. Усова, Н.Г. Трухачева, С.А. Величко</i>	
Динамическая магнитно-резонансная цистография в оценке ригидности стенки мочевого пузыря при опухолевой инфильтрации мышечного слоя и перивезикальной клетчатки	93
<i>Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Р.Р. Болокотов</i>	
Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной ортостатической цистопластикой	100
Рак яичка	
<i>Э.М. Мамижеев, В.К. Осетник., И.Б. Джалилов, Б.И. Асланов, А.С. Артемьева, А.К. Носов, Ш.Ш. Гадаев</i>	
Плоскоклеточная карцинома яичка и паратестикулярных тканей.	108
Рак надпочечников	
<i>И.А. Абоян, К.В. Березин, А.В. Хасигов, С.М. Пакус, Е.В. Прилепина, Н.Б. Волконская, В.В. Черноусов</i>	
ПЭТ/КТ в диагностике и дифференциальной диагностике адренокортикального рака.	113
ОБЗОРЫ	
<i>О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев</i>	
Рак почки: что нового в 2019 году	120
<i>О.Б. Карякин</i>	
Рак мочевого пузыря: что нового в 2018–2019 гг.	126
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>М.Н. Тилляшайхов, Е.В. Бойко, Н.Т. Рахимов, Л.П. Корень, Ш.Т. Хасанов, Н.Т. Абдусаматов, А.Х. Атабоев</i>	
Реконструктивная пластика при метастазе рака мочевого пузыря в уретру (случай из практики).	135
РЕЗОЛЮЦИИ	
В России одобрено новое показание для пембролизумаба в комбинации с акситинибом в терапии 1-й линии больных распространенным почечно-клеточным раком	140
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	143

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	17
--	----

LECTURES

<i>D.S. Mikhaylenko, S.A. Sergienko, B. Ya. Alekseev, A.D. Kaprin, M.V. Nemtsova</i> Basic characteristics and features of the molecular genetic test systems designed for non-invasive diagnostics and prognosis of prostate cancer and bladder cancer.	18
<i>A.A. Korotaeva, N.V. Apanovich, E.A. Braga, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin</i> Current advances in kidney cancer immunotherapy.	30

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>M.I. Volkova, V.A. Ridin, V.A. Cherniayev, A.V. Klimov, K.M. Figurin, A.A. Kirichek, V.B. Matveev</i> Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney?	39
<i>A.G. Muradyan, A.A. Kostin, N.V. Vorobyev, A.O. Tolkachev</i> Adrenal gland as a target of synchronous and metacronous metastasis from renal cell carcinoma: results of surgical treatment in a single institution	50
<i>A.G. Kotelnikov, A.G. Kriger, D.V. Podluzhny, I.S. Proskuryakov, G.V. Galkin, Yu.I. Patyutko, I.A. Fainstein</i> Pancreatic metastases from renal cancer: comparing surgery and pharmacotherapy efficacy.	58
<i>P.S. Borisov, R.V. Orlova, M.I. Shkolnik, P.A. Karlov, E.E. Topuzov</i> Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients.	65

Prostate cancer

<i>A.V. Zyryanov, A.S. Surikov, A.V. Ponomarev, A.A. Keln, V.G. Znobishchev</i> Prostate volume as an independent predictor of results robot-assisted prostatectomy	73
<i>K.M. Nyushko, B. Ya. Alekseev, V.V. Krylov, A.D. Kaprin</i> Alpha-therapy using radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer. From clinical researches to routine practice	84

Urinary bladder cancer

*E.G. Grigoriev, I.G. Frolova, E.A. Usynin, N.V. Vasiliev, A.V. Usova,
N.G. Trukhacheva, S.A. Velichko*

**Dynamic magnetic-resonance cystography in diagnosis of perivesical
fat invasion in bladder cancer 93**

B.G. Guliev, B.K. Komyakov, R.R. Bolokotov

Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal orthotopic cystoplasty 100

Testicular cancer

*E.M. Mamizhev, V.K. Osetnik, I.B. Dzalilov, B.I. Aslanov,
A.S. Artemyeva, A.K. Nosov, Sh.Sh. Gadaev*

Squamous cell carcinoma of the testis and paratesticular tissue 108

Adrenal cancer

*I.A. Aboyan, K.V. Berezin, A.V. Hasigov, S.M. Pakus, E.V. Prilepina,
N.B. Volkonskaya, V.V. Chernousov*

PET/CT in the early and differential diagnosis of adrenocortical cancer. 113

REVIEWS

O.I. Evsyukova, V.B. Matveev

Renal cell carcinoma: what's new in 2019 120

O.B. Karyakin

Bladder cancer: what's new in 2018–2019 126

CLINICAL NOTE

*M.N. Tillyashaykhov, E.V. Boyko, N.T. Rakhimov, L.P. Koren',
Sh.T. Khasanov, N.T. Abdusamatov, A.Kh. Ataboev*

Reconstructive plastic surgery for bladder cancer metastasis into urethra (case report) . . 135

RESOLUTION

**In Russia, a new indication for pembrolizumab in combination with axitinib
in the first-line treatment of patients with advanced renal cell
carcinoma has been approved 140**

INFORMATION FOR AUTHORS 143

Дорогие коллеги!

От всей души поздравляем Вас с замечательным праздником – Новым годом! Уходящий год был 15-м годом издания журнала «Онкоурология». За это время наш журнал стал одной из главных площадок для обмена мнениями в обществе онкоурологов.

Из номера в номер мы стараемся поднимать актуальные вопросы, связанные с развитием онкоурологической науки, привлекать для освещения проблем авторитетных ученых, публиковать интересные и полезные материалы для практической жизни врача. Мы будем продолжать работать и приложим все усилия, чтобы журнал и дальше оставался для Вас интересным и полезным.

Выражаем огромную благодарность членам редакционной коллегии и редакционного совета журнала. Редакция особенно признательна рецензентам, которые помогают отбирать лучшие материалы для публикации и поддерживать высокий научный уровень журнала. Мы рады, что Вы были с нами все это время, и надеемся, что останетесь с нами и в будущем. Большое спасибо за совместную плодотворную работу!

Пусть в жизни каждого из Вас будет больше радости, света и добра! Желаем, чтобы жизнь складывалась так, как Вы сами этого хотите! Пусть в новом году с Вами и Вашими близкими пребудут удача и благополучие, и новый год наполнит Вашу жизнь яркими и позитивными событиями!

Коллектив журнала «Онкоурология»

Dear colleagues!

We wholeheartedly wish you a Happy New Year! This year "Cancer Urology" has been published for the 15th time and has become one of the main platforms to exchange opinions among cancer urologists.

From issue to issue we try to cover the most relevant topics on the development of cancer urology, attract reputable scientists and publish interesting and useful materials for day-to-day life of a doctor. We will continue to work hard and make every effort to keep on being interesting and useful for you.

We express profound gratitude to the members of the journal editorial board. The editors are especially grateful to the reviewers who help select the best materials and maintain a high scientific level of the journal. We highly appreciate collaborating with you, and hope that you will stay with us in the future. Thank you for the fruitful teamwork!

May each of you have more joy, light and kindness in your life! Let the life goes the way you wish! May luck and prosperity be with you and your beloved ones in the New Year, and let your life be filled with bright and positive events!

"Cancer Urology" team

Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2019 г. в пул внешних рецензентов журнала входило 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 О.Б. Лорану, члену-корр. РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору А.З. Винарову, профессору М.Б. Долгушину, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. А.А. Трякину, к.м.н. Г.И. Ахвердиевой, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 4-го выпуска журнала за 2019 г.

Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!

To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2019, the journal's pool of external reviewers consists of 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 O.B. Loran; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.B. Dolgushin; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; M.I. Volkova, DMSc; A.A. Tryakin, DMSc; G.I. Akhverdiev, PhD; N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2019.

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

Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря

Д.С. Михайленко^{1, 2, 3}, С.А. Сергиенко², Б.Я. Алексеев², А.Д. Каприн², М.В. Немцова^{1, 3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Совершенствование лабораторной диагностики рака предстательной железы и рака мочевого пузыря остается актуальной проблемой современной онкоурологии. В последние годы активно разрабатываются тест-системы, где в качестве биомаркеров выступают изменения ДНК или РНК, которые происходят при канцерогенезе и могут отражать наличие опухоли и прогноз заболевания. В настоящей работе рассмотрены опубликованные преимущественно в последние 5 лет данные о молекулярно-генетических тест-системах для диагностики (ProgenSA, SelectMDx, ExoDx Prostate Test, Проста-Тест, Confirm MDx) и оценки прогноза (Prolaris, Decipher, Oncotype DX) рака предстательной железы с обсуждением их чувствительности и специфичности. Систематизированы данные об аналогичных тест-системах для рака мочевого пузыря (UroVysion, CertNDx Bladder Cancer Assay, UroSEEK, панели с мутациями генов FGFR3 и TERT, пакет тестов Cxbladder Monitor/Detect/Triage). Особое внимание акцентировано на характеристике тех групп пациентов, в отношении которых рассматриваемые тесты обладают большей диагностической точностью, описаны их основные ограничения как методического, так и регистрационного характера, применение в сочетании с другими онкомаркерами. Обзор ориентирован на онкологов, урологов, лабораторных генетиков и специалистов смежных профессий.

Ключевые слова: тест-система, рак предстательной железы, соматическая мутация, рак мочевого пузыря, метилирование ДНК, экспрессия генов, полимеразная цепная реакция, прогностический классификатор

Для цитирования: Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(4):18–29.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-18-29

Basic characteristics and features of the molecular genetic test systems designed for non-invasive diagnostics and prognosis of prostate cancer and bladder cancer

D.S. Mikhaylenko^{1, 2, 3}, S.A. Sergienko², B. Ya. Alekseev², A.D. Kaprin², M.V. Nemtsova^{1, 3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522 Russia

Improving the laboratory diagnosis of prostate cancer and bladder cancer are still an actual problem in modern urologic oncology. Test systems for DNA or RNA alterations that occurred during carcinogenesis and associated with the malignant tumor and the prognosis of disease have been actively developed in recent years. Here we reviewed the data published mainly in the last 5 years about the molecular genetic kits for diagnosis (ProgenSA, SelectMDx, ExoDx Prostate Test, Prosta-Test, Confirm MDx) and assessment of prognosis (Prolaris, Decipher, Oncotype DX) in patients with prostate cancer, discussed their sensitivity and specificity. The characteristics of analogous kits and panels for bladder cancer (UroVysion, CertNDx Bladder Cancer Assay, UroSEEK, mutations in the FGFR3 and TERT genes, and the Cxbladder Monitor/Detect/Triage kit's line) were systematized. Particularly we focused on the description of the patient cohorts for whom kits mentioned above have greater diagnostic accuracy, described limitations of these test systems in consequence both a methodological and registration aspects, and their use in combination with other tumor markers. This review is aimed at oncologists, urologists, laboratory geneticists and specialists in related professions.

Key words: test system, prostate cancer, somatic mutation, bladder cancer, DNA methylation, gene expression, polymerase chain reaction, prognostic classifier

For citation: Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Alekseev B.Ya. et al. Basic characteristics and features of the molecular genetic test systems designed for non-invasive diagnostics and prognosis of prostate cancer and bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):18–29. (In Russ.).

Введение

Обобщение и анализ статистических данных, предоставленных онкологическими учреждениями за 2012–2017 гг., показали, что заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и раком мочевого пузыря (РМП) продолжает расти в России и некоторых странах СНГ [1]. В связи с этим своевременная диагностика указанных выше онкоурологических заболеваний остается актуальной проблемой.

В настоящее время диагностика первичных РПЖ и РМП основывается в основном на данных инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ)), а также на использовании относительно низкоспецифичных лабораторных тестов (анализ общего простатического специфического антигена (ПСА), цитологический анализ мочи). Прогноз этих заболеваний оценивают по клиническим шкалам, учитывающим стадию заболевания и соматический статус пациента [2]. Более специфичные биохимические лабораторные тесты, например анализ -2-про-ПСА при РПЖ или NMP22 при РМП, пока не получили широкого распространения в клинической практике. При этом кроме продукции белковых онкомаркеров злокачественные клетки характеризуются комплексом изменений на уровне ДНК и РНК, которые могут быть выявлены молекулярно-генетическими методами как в ткани опухоли, так и в биологических жидкостях организма (плазме крови, моче) [3]. Созданию тест-систем для детекции этих изменений долгое время препятствовали объективные факторы: методические сложности выявления соматических мутаций или повышения экспрессии генов при анализе малого количества частично деградированной опухолевой ДНК (РНК) в моче или биоптатах, существенно различающиеся частоты абберрантного гиперметилирования одних и тех же генов при разном дизайне праймеров и зондов для метилспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР), отличающиеся комбинации маркеров у разных авторов в комплексных системах, относительно высокая себестоимость тестов на основе анализа группы локусов с помощью ПЦР в реальном времени или секвенирования и ряд других обстоятельств [4, 5].

Однако в последние годы вследствие унификации молекулярно-генетических методов выделения ДНК и РНК из различного клинического материала,

подходов к разработке тест-систем на основе аллель-специфичной ПЦР, более интенсивному взаимодействию онкологических медицинских учреждений с молекулярно-генетическими диагностическими лабораториями и научно-производственными компаниями сложились условия для более широкого внедрения генетического тестирования в практическую онкологию. В настоящее время в России и, главным образом, за рубежом на различных стадиях разработки от лабораторного образца до полученного разрешения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) или регистрационного удостоверения Росздравнадзора находятся генетические тест-системы для диагностики онкоурологических заболеваний.

Цель обзора — систематизация и сравнительный анализ данных о существующих тест-системах для молекулярно-генетической диагностики РПЖ и РМП.

Неинвазивная диагностика рака предстательной железы

Неинвазивная молекулярно-генетическая диагностика онкоурологических заболеваний основана на анализе экспрессии генов, точковых мутаций и/или абберрантного метилирования нуклеиновых кислот опухолевого происхождения, которые можно выделить из мочи пациента. Наиболее известный анализ, который раньше других стал применяться в клинических лабораториях при диагностике РПЖ и сейчас выполняется с помощью зарегистрированных тест-систем, — это определение экспрессии гена *PCA3*.

Ген *PCA3* был открыт в 1999 г., он локализован в локусе 9q21–22, его продуктом является некодирующая РНК 2,4 тыс. нуклеотидов длиной. Гиперэкспрессию *PCA3* наблюдают в 95 % случаев РПЖ, но не при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или простатите. Для измерения экспрессии *PCA3* в образцах мочи компанией Gene-Probe был разработан набор ProgenSA. В первоначальной версии набора анализировали собранную после массажа предстательной железы мочу с помощью ПЦР в реальном времени. В последующей модификации набора, которую сейчас реализует компания Hologic, стали использовать метод обогащения образца РНК с помощью магнитных шариков с иммобилизованными на них локуспецифичными зондами и последующей транскрипционно-опосредованной

амплификации (ТМА) для повышения диагностической точности теста. Анализируют экспрессию *PCA3* относительно внутреннего контроля — *KLK3* (ген, кодирующий ПСА и обладающий простатспецифичной экспрессией), вычисляя показатель *PCA3*-score. Этот показатель равен отношению количества копий матричных РНК (мРНК) *PCA3* к количеству копий мРНК *KLK3* в 1 мл, умноженному на 1000. В качестве порогового уровня *PCA3*-score производитель рекомендует принимать 25, хотя для повышения специфичности теста ряд исследователей выбирают уровень 35. ProgenSA был одобрен FDA в 2012 г. как тест для решения вопроса о целесообразности повторной биопсии при повышенном уровне ПСА и отрицательном результате первой биопсии [6–8]. Опубликованы также данные исследования 516 мужчин о том, что в серой зоне значений ПСА 2,5–10 нг/мл гиперэкспрессия *PCA3* обладает большей диагностической точностью, чем общий или отношение свободного к общему ПСА при скрининге до первой биопсии (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,787, специфичность 76 %) [9]. Однако выбранный пороговый уровень *PCA3*-score 35 позволил достичь чувствительности лишь 64 %. Результаты последующих исследований показали, что чувствительность теста *PCA3*, сопоставимая с уровнем ПСА, достигается при пороговом уровне 10–25, однако при этом несколько снижается диагностическая точность теста. В этой ситуации альтернативой тесту *PCA3* у мужчин с ПСА 2–10 нг/мл служит определение индекса здоровья предстательной железы (PHI) — биохимического теста, основанного на детекции общего и свободного ПСА, и изоформы -2проПСА, который все чаще применяют при диагностике первичного РПЖ [6, 10]. Вместе с тем, поскольку тест *PCA3* является независимым предиктором РПЖ как при повторных, так и при первой биопсиях, и для определенных групп пациентов его диагностическая точность существенно превосходит ПСА (см. таблицу), гиперэкспрессия *PCA3* вошла в номограммы и комплексные калькуляторы риска первичного РПЖ наряду с данными МРТ, УЗИ и другими лабораторными тестами, такими как PHI или 4Kscore (биохимическая панель из 4 каллекринов) [11–13].

Прогностическое значение теста *PCA3* также исследовали в ряде работ. Так, проанализировав данные об уровне экспрессии *PCA3*, определенного с помощью набора ProgenSA при пороговом уровне 35 баллов у 814 пациентов с подозрением на РПЖ, авторы показали ассоциацию экспрессии этого гена с вероятностью обнаружения РПЖ в биоптате, а также с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и степенью злокачественности опухоли по Grade Group ISUP (International Society of Urological Pathology) ($p = 0,001$ и $0,008$ соответственно) [14]. Вместе с тем опубликованы данные об исследовании 12 тыс. пациентов,

в которых низкий уровень экспрессии *PCA3* наблюдался, наоборот, в более злокачественных опухолях [15]. Показано, что в 109 случаях РПЖ различных стадий уровень экспрессии *PCA3* не может служить прогностическим фактором эффективности радикальной простатэктомии и безрецидивной выживаемости [16]. В целом ассоциации экспрессии *PCA3* со стадией РПЖ или злокачественностью опухоли носят противоречивый характер [6]. С точки зрения оценки прогноза интересны результаты последовательных измерений экспрессии *PCA3* на протяжении нескольких лет. Так, с помощью тест-системы ProgenSA исследовали 90 пациентов, в отношении которых после первой биопсии было принято решение об активном наблюдении и назначении ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Экспрессия *PCA3* коррелировала с вероятностью пересмотра индекса Глисона в сторону увеличения [17]. Пятилетнее наблюдение 260 мужчин с изначально клинически незначимым РПЖ продемонстрировало экспрессию *PCA3* как независимый предиктор РПЖ и пересмотра индекса Глисона в сторону увеличения [18].

В цитированных ранее работах для анализа экспрессии *PCA3* авторы использовали зарегистрированный FDA набор ProgenSA. Параллельно публиковались и результаты с альтернативными методиками определения экспрессии этого гена в моче при диагностике РПЖ, например анализ экспрессии *PCA3* методом обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени с SYBR Green. AUC составила 0,734 (95 % доверительный интервал 0,641–0,828), также была продемонстрирована более высокая диагностическая точность анализа *PCA3* по сравнению с уровнем общего ПСА [19]. В этом исследовании наибольшая предиктивная ценность *PCA3* наблюдалась у пациентов с концентрацией ПСА 4–10 нг/мл. Именно серая зона с концентрацией ПСА до 10 нг/мл является одним из основных показаний для назначения теста *PCA3* в любом формате, в ней наблюдают его максимальную информативность [20].

Тест-система ProgenSA пока не зарегистрирована в России. Анализ экспрессии *PCA3* в нашей стране до недавнего времени проводили лишь в ходе прикладных научно-исследовательских работ (НИР). Так, в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина было проведено исследование 53 биоптатов от пациентов с РПЖ, ДГПЖ и циститом, показана достоверная гиперэкспрессия *PCA3* в РПЖ относительно любой из подгрупп контроля ($p < 0,001$). В этой же выборке была исследована экспрессия *TMPRSS2:ERG*, которая была выявлена только у больных РПЖ в 40 % случаев [21]. В работе был применен метод обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами к генам *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* и *KLK3* (контроль). Рассчитывали показатель ΔCt (*PCA3*-*KLK3*), который находился в обратной

Исследования экспрессии *PCA3* как маркера рака предстательной железы до первой биопсии
Studies of the PCA3 expression as a prostate cancer marker prior the first biopsy

Объем выборки, <i>n</i> Samples, <i>n</i>	Характеристика пациентов с подозрением на рак предстательной железы Characteristics of the patients suspicious for prostate cancer	Площадь под ROC-кривой Area under curve (AUC)	Корреляция с суммой баллов по шкале Глисона Correlation with Gleason score	Ссылка Reference
516	Уровень ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл PSA level in the range 2–10 µg/L	0,787	Да Yes	[9]
1962	Уровень ПСА >2,5 нг/мл PSA level more than 2.5 µg/L	0,706	Да Yes	[10]
734	Гетерогенная выборка Heterogeneous cohort	0,775	Нет No	[11]
122	Уровень ПСА в диапазоне 4–10 нг/мл PSA level in the range 4–10 µg/L	0,734	Нет No	
3073	Гетерогенная выборка Heterogeneous cohort	0,697	Нет No	[12]
77	Гетерогенная выборка Heterogeneous cohort	0,900	Нет No	[23]
100	Уровень ПСА в диапазоне 4–10 нг/мл PSA level in the range 4–10 µg/L	0,698	Нет No	[20]
56	Гетерогенная выборка Heterogeneous cohort	0,768	Нет No	[22]

зависимости к экспрессии *PCA3*. Затем этот же подход был применен при исследовании РНК из осадков постмассажной мочи и также показал, что гиперэкспрессия *PCA3* является независимым диагностическим критерием РПЖ [22]. Тем не менее рассчитываемый показатель ΔCt в этих работах является относительной величиной и зависит от условий эксперимента. Похожие алгоритмы были использованы в других НИР зарубежными исследователями. Например, достоверное увеличение экспрессии *PCA3* при РПЖ относительно контрольных групп ДГПЖ и мочекаменной болезни было показано при расчете показателя, равного $2 - \Delta Ct \times 10$, где $\Delta Ct = Ct(PCA3) - Ct(ACTB)$ – референсного гена) [23]. Другие авторы в своей тест-системе также использовали метод обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами на ген *PCA3* и контроль *KLK3*, но в качестве показателя теста рассчитывали отношение копий *PCA3/KLK3* [24].

Первый лабораторный образец тест-системы для анализа экспрессии *PCA3*, являющийся аналогом ProgenSA, разработали в компании Синтол совместно с МГМСУ им. А.И. Евдокимова. В качестве контролей в ней использовали серийные разведения плазмиды с амплифицируемыми участками генов *PCA3* и *KLK3*, проводили обратную транскрипцию и ПЦР в реальном времени образцов РНК, выделенных из осадков мочи после массажа предстательной железы. Затем рассчитывали тот же *PCA3*-score с учетом *Ct* контролей

и тестируемого образца, однако его пороговое значение было принято равным 50. По информации разработчиков тест-система имела чувствительность и специфичность 75 и 87 % соответственно при специфичности общего ПСА в той же когорте пациентов лишь 68 % [25]. Однако впоследствии она так и не была зарегистрирована и пущена в серийное производство. Позднее сотрудниками Ульяновского инновационного кластера, компании ТестГен и теми же клиническими партнерами была разработана другая тест-система для оценки экспрессии *PCA3*. В ней результаты ПЦР в реальном времени оценивали не по *Ct*, а по точкам *Sr* (средним пороговым циклам), затем вычисляли относительный показатель экспрессии *PCA3*, равный $1000 \times 1,92^{(SrKLK3 - SrPCA3)}$, пороговый уровень был равен 35. Чувствительность и специфичность этой тест-системы (Проста-Тест) составили 68 и 73 % соответственно [26]. В декабре 2017 г. на нее получено регистрационное удостоверение Росздравнадзора. На дату написания обзора Проста-Тест является пока единственной зарегистрированной тест-системой для медицинского применения в России.

Из представленных данных видно, что анализ экспрессии *PCA3* в образцах постмассажной мочи актуален для определенных когорт пациентов и вряд ли может на данном этапе полностью вытеснить ПСА или инструментальные методы из диагностики РПЖ. Для того чтобы увеличить точность лабораторной

диагностики этого заболевания различные исследователи комбинировали тест *PCA3* с другими диагностическими методами. Так, результаты фьюжн-биопсии 187 пациентов показали, что комбинированный анализ экспрессии *PCA3* с помощью системы Progenza при пороговом уровне 35 и условных баллов по МРТ имеет более высокую информативность, чем только МРТ-/УЗИ-диагностика: AUC 0,83 против 0,79 при $p = 0,04$ [27]. Также более информативным подходом является комбинация анализа *PCA3* и ПСА. При пороговом уровне 30 баллов системы Progenza была показана наибольшая диагностическая точность теста *PCA3* при диагностике 271 случая с подозрением на РПЖ. Логистический регрессионный анализ и применение соответствующего уравнения для дифференциальной диагностики РПЖ позволили увеличить AUC с 0,571 до 0,729 ($p < 0,001$), избежать ненужных повторных биопсий в 57 % случаев для всей выборки и в 70 % для пациентов в серой зоне ПСА 4–10 нг/мл [28].

Специфичность теста *PCA3* может быть увеличена за счет его комбинации с анализом экспрессии химерного гена *TMPRSS2:ERG*, высокоспецифичного для РПЖ. Он образуется вследствие внутренней делеции, которая приводит к слиянию андрогензависимого гена трансмембранной сериновой протеазы 2 *TMPRSS2* и протоонкогена киназы из семейства ETS — гена *ERG*. Поскольку эта перестройка встречается лишь в 50 % случаев РПЖ, она не может сама по себе рассматриваться как маркер РПЖ. Однако *TMPRSS2:ERG* не наблюдали в других типах опухолей и в норме, он встречается только в трансформированных клетках РПЖ и, по данным исследования ERSPC (Randomised study of Screening for Prostate Cancer), в комбинации с *PCA3* повышает диагностическую точность теста [29]. По итогам исследования 854 случаев с подозрением на РПЖ было рекомендовано включить сочетанное определение экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* в предиктивный калькулятор Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC), хотя убедительные данные о повышении предиктивной ценности калькулятора были получены только для *PCA3*, в отношении химерного гена был высказан вывод о необходимости дальнейшей валидации [30]. К таким же выводам привело мультицентровое исследование Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) 782 мужчин с подозрением на РПЖ: гиперэкспрессия *PCA3*, но не *TMPRSS2:ERG* в моче повышает вероятность диагноза РПЖ при биопсии [31]. С учетом этих данных следует признать, что при высокой специфичности образования *TMPRSS2:ERG* в РПЖ остается неоднозначной его роль как диагностического маркера, который повышает точность диагностики вместе с тестом *PCA3*.

Сотрудники Мичиганского университета разработали диагностический калькулятор, в котором анализ

экспрессии *PCA3* (Progenza) и *TMPRSS2:ERG* комбинируется с ПСА, после чего рассчитывают показатель Mi-Prostate Score. Разработчики заявили о чувствительности и специфичности этого анализа 80 и 90 % соответственно, AUC 0,88 при диагностике первичного РПЖ. Последующая валидация на выборке 1225 пациентов показала более скромную диагностическую точность — AUC 0,75 для всей выборки и 0,77 для диагностики РПЖ с индексом Глисона более 7. Эти значения были выше, чем у общего ПСА, но незначительно отличались от теста на экспрессию одного лишь *PCA3*, что говорит о Mi-Prostate Score только как еще об одной схожей альтернативе исходного теста Progenza [32].

Разработаны и вышли на рынок тест-системы, в которых определяют экспрессию других генов в образце мочи, их можно рассматривать как альтернативы Progenza для определенных категорий пациентов. В частности, компания MDxHealth реализует разработанную ранее Leyten et al. тест-систему SelectMDx. В ней анализируют экспрессию генов *HOXC6* и *DLX1* относительно того же контроля с простатспецифичной экспрессией — гена *KLK3*. В мультицентровых исследованиях показано, что SelectMDx превосходит по диагностической точности общий ПСА и тест на гиперэкспрессию *PCA3* при диагностике РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 , в остальных категориях пациентов ее преимущество над тестом *PCA3* неочевидно. В настоящее время эта тест-система оптимизирована для неинвазивной диагностики именно низкодифференцированного РПЖ (high-grade, индекс Глисона ≥ 7). Вместе с тем исследование 1955 образцов постмассажной мочи от пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл, II степени по новой классификации ISUP в Нидерландах, Франции и Германии продемонстрировало AUC 0,85 при неинвазивной диагностике первичного РПЖ, что превышало диагностическую точность PCPTRC v 2.0. (AUC 0,76) [33, 34]. Иными словами, SelectMDx можно рассматривать как одну из альтернатив Progenza при диагностике РПЖ до первой биопсии (скрининговых исследованиях).

Кроме свободных нуклеиновых кислот и ДНК (РНК) в слущенных клетках предстательной железы, в осадке мочи присутствуют также экзосомы — мембранные везикулы 30–200 нм в диаметре, внутри которых более продолжительное время сохраняется РНК, чем в цельной моче. На основе анализа экспрессии генов с помощью обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени в образцах экзосом мочи была разработана тест-система ExoDx Prostate Test. В ней анализируют экспрессию генов *PCA3* и *ERG* (в том числе в составе химерного транскрипта *TMPRSS2:ERG*) относительно экспрессии референсного гена *SPDEF*. Диагностическая точность ExoDx Prostate Test для пациентов перед первой биопсией была близка к ПСА

и *PCA3* (AUC 0,73), что позволяет рассматривать его как очередную альтернативу Progenesa для пациентов с первичным РПЖ, но не имеющую существенных преимуществ перед этой тест-системой или скринингом с определением общего ПСА [35].

Список мишеней, которые можно исследовать как потенциальные маркеры РПЖ, постоянно пополняется. Так, кроме *PCA3* в последние годы с помощью различных методов, в том числе высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) охарактеризованы десятки других длинных некодирующих РНК, которые изучаются как возможные биомаркеры РПЖ. В частности, *PCAT1* (гиперэкспрессируется в РПЖ и его метастазах), *PCGEM1* с простатспецифичной экспрессией, ассоциированный с эпителиально-мезенхимальной транзицией *lncRNA-ATB*, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом *LOC400891*, *MALAT1*, *PCAT14/18* и др. [36]. Некоторые мРНК ассоциированы с прогнозом РПЖ.

Прогностические тест-системы для рака предстательной железы

После первой биопсии в распоряжении лаборатории оказывается образец ткани предстательной железы. Генетические изменения, которые содержит биоптат, можно выявить и использовать как для диагностики, так и для оценки прогноза заболевания. В частности, для диагностики РПЖ, не выявленного при первой биопсии, ряд авторов анализировали aberrантное метилирование ДНК. У человека метильная группа присоединяется к пиримидиновому кольцу цитозина в составе динуклеотида CG. Скопления CG-динуклеотидов в 5'-регуляторных областях генов образуют CpG-островки. Метилирование такого CpG-островка приводит к формированию компактной структуры хроматина и подавлению экспрессии гена. В процессе канцерогенеза локально гиперметируются CpG-островки в генах-супрессорах, что способствует их сайленсингу и стимулированию деления опухолевых клеток. На основе панели метилированных генов, включающую *GSTPI*, гены-супрессоры *APC* и *RASSF1*, была разработана тест-система Confirm MDx. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) для этой панели достигала 80–90 %, что говорит о тест-системе Confirm MDx как о возможном дополнительном тесте при решении вопроса о целесообразности повторной биопсии [32, 37]. Вместе с тем эта тест-система не нашла широкого применения: для решения вопроса о повторной биопсии можно с той же целью воспользоваться неинвазивным тестом на экспрессию *PCA3*, а для оценки прогноза уже диагностированного РПЖ вместо Confirm MDx можно использовать более информативные клинические номограммы (калькуляторы) или экспрессионные тест-системы, о которых идет речь далее.

Благодаря исследованию транскриптомов опухолей на разных стадиях РПЖ удалось выделить относительно небольшие профили экспрессии генов с прогностическим значением и разработать на их основе молекулярно-генетические тест-системы для оценки прогноза РПЖ. Методический подход, реализованный в этих прогностических тест-системах, заключается в анализе нескольких целевых и контрольных генов с помощью широкодоступной технологии, например ПЦР в реальном времени, и расчета условного интегративного показателя, отражающего злокачественность опухоли. В настоящее время разработаны тест-системы Prolaris (компанией Myriad Genetics в США, тестируют 31 целевой ген и 15 эндогенных контролей), Oncotype DX (компанией Genomic Health в США, анализируют 12 целевых и 5 контрольных генов) и Decipher (компанией GenomeDX в Канаде, исследуют 22 гена), предназначенные для оценки экспрессионного профиля первичной опухоли и определения риска метастазирования и прогрессирования РПЖ на основании подсчета условных баллов по специальным номограммам [32].

Prolaris (другое название — ССР-тест (Cell Cycle Progression)), в нем рассчитывают варьирующий от 0 до 10 показатель ССР-Score, ассоциированный с прогрессированием РПЖ) была разработана несколько ранее двух других и в отношении нее имеется больше результатов клинических испытаний на протяжении уже более 10 лет. Например, данные исследования 294 пациентов с РПЖ стадий T1–T3bN0M0 показали, что 55 % больных по результатам теста Prolaris имеют прогноз, отличный от того, который соответствует клиническим шкалам. Отчасти это согласуется с тем, что у 32 % пациентов приходится корректировать последующее наблюдение и лечение, переводя их в другую прогностическую группу [38]. В другом исследовании наблюдали 305 пациентов с РПЖ, соотнося прогностические характеристики и выбранную тактику лечения до и после проведения ССР-теста. На заключительном этапе показано, что конкордантность рекомендуемого на основе ССР-теста лечения и проведенного впоследствии актуального лечения превышает 80 %. При этом ССР-тест позволяет на 50 % снизить частоту применения хирургического лечения и на 30 % — лучевой терапии без ухудшения прогноза РПЖ [39]. ССР-тест демонстрирует высокую прогностическую ценность не только при анализе РНК из удаленных участков первичной опухоли, но и при исследовании биоптатов. Так, анализ 761 биоптата РПЖ показал большую предиктивную ценность Prolaris, чем баллов по клинической шкале CAPRA (при расчете этого показателя учитывают индекс Глисона, уровень ПСА, возраст, стадию РПЖ) при решении вопроса о выборе консервативной терапии или хирургического лечения, а также об оценке прогноза

при консервативной терапии [40, 41]. В целом про- и ретроспективные исследования более 1500 пациентов показывают целесообразность внедрения оценки вероятности рецидива и метастазирования РПЖ с помощью ССР-теста при хирургическом, дистанционном лучевом и консервативном лечении [32, 42].

Тест-система Decipher принципиально не отличается от Prolaris, но включает меньшее количество генов (22 анализируемых транскрипта). Согласно данным производителя тест-система предназначена для оценки риска метастазирования в течение первых 5 лет после радикальной простатэктомии у мужчин группы высокого риска (выход опухоли за пределы органа, инвазия в семенные пузырьки, положительные края или биохимический рецидив). Анализ относит пациентов к одной из 3 групп в зависимости от условного показателя, который варьирует от 0 до 1, а именно: до 0,45 баллов — низкий (1:42), 0,45–0,6 — промежуточный и более 0,6 — высокий (1:5) риск метастазирования при анализе биоптатов опухолей [43, 44]. Показано, что при увеличении показателя на каждые 10 % риск метастазирования возрастает в 1,7 раза в 10-летнем периоде. При анализе удаленных первичных опухолей предстательной железы Decipher показал большую предиктивную ценность, чем у шкалы CAPRA (отношение правдоподобия 2,4 против 11,2 соответственно), позволяя переклассифицировать до 60 % пациентов в группы меньшего риска прогрессирования. При анализе 5-летней выживаемости также наблюдают более выраженную ассоциацию показателя Decipher с исходом заболевания, чем у калькуляторов, основанных на клинических данных. Вместе с тем на дату написания обзора эта тест-система содержится в рекомендациях только National Comprehensive Cancer Network (NCCN) США, в методических рекомендациях профильных европейских ассоциаций и других стран (в отличие от одобренной FDA Prolaris) Decipher пока не фигурирует [45].

Третья из рассматриваемых экспрессионных тест-систем, Oncotype DX, включает 12 целевых генов, выбранных в результате многоэтапного прикладного исследования, которые условно отнесли к 4 классам по их биологической функции: сигнальный путь андрогенового рецептора, регуляция пролиферации, организация клеточной структуры, реакция стромального компонента опухоли. Нормализация и количественное определение их экспрессии осуществляется по 5 референсным генам, затем рассчитывают удельный вес каждого гена и каждой группы, в итоге вычисляют показатель GPS (Genomic Prostate Score), варьирующий от 0 до 100. Чем больше GPS, тем больше вероятность неблагоприятного прогноза РПЖ. Основная ниша применения показателя GPS — определение вероятности биохимического рецидива и метастазирования у пациентов, отнесенных к группам низкого

и промежуточного риска прогрессирования РПЖ согласно клиническим оценочным шкалам [46, 47]. В недавнем исследовании 140 мужчин в этой целевой когорте (уровень ПСА не более 20 нг/мл, стадия РПЖ T1/2, индекс Глисона 6) была подтверждена предиктивная ценность показателя GPS, сопоставимая с данными программы PI-RADS, которая предназначена для визуализации изображений мультипараметрической МРТ при стратификации групп риска при новообразованиях предстательной железы [48].

Таким образом, на рынке присутствуют как минимум 3 тест-системы, предназначенные для оценки прогноза РПЖ методом определения экспрессии генов в биоптатах с помощью относительно недорогих молекулярно-генетических технологий, прогностическая ценность которых сопоставима с таковой или выше, чем у алгоритмов, основанных на комбинации клинических данных. В совокупности с клиническими прогностическими шкалами и биохимическими тестами описанные выше молекулярно-генетические маркеры уже представляют серьезный арсенал методов для оценки риска прогрессирования местно-распространенных форм РПЖ и выбора тактики наблюдения и лечения после удаления первичной опухоли. Однако следует отметить, что ни одна из них пока не имеет регистрационного удостоверения на территории России, и эти тесты могут быть доступны в рамках НИР или в специализированных зарубежных лабораториях.

Тест-системы для диагностики и прогноза рака мочевого пузыря

В качестве первой генетической диагностической тест-системы для РМП можно признать UroVysion — разработку компании Abbot Molecular. Это FISH-анализ осадка мочи с зондами к центромерам хромосом 3, 7, 17 и локусу 9p21. Анализируют первые 25 атипичных клеток, если как минимум 4 из них показывают аберрации 2 и более исследуемых хромосом или 12 и более несут гомозиготную делецию 9p21, то результат теста считают положительным. Клиническая чувствительность и специфичность UroVysion, по данным разработчика, составляют 71 и 66 % соответственно (суммарно для всех подгрупп РМП). UroVysion одобрен FDA как диагностический тест у пациентов с гематурией при подозрении на РМП. Вместе с тем UroVysion имеет ряд ограничений: необходимость валидации результатов теста вторым морфологом при пограничном уровне хромосомных аберраций, некорректность результатов при бактериурии, недостаточное для анализа количество атипичных клеток в осадке мочи при опухоли размером <5 мм, возможность ложноположительного результата у пациентов с опухолями мочевого пузыря других локализаций, также несущими множественные хромосомные аберрации [49]. В связи с этим и относительно высокой себестоимостью

исследования тест-система в России пока не нашла широкого применения, к тому же это в большей мере цитогенетический анализ, чем молекулярно-генетический. Среди диагностических молекулярно-генетических тест-систем можно отметить следующие.

Тест-система CertNDx Bladder Cancer Assay, апробированная в клинике Майо, представляет собой комбинацию анализов мутаций гена *FGFR3*, метилирования генов *TWIST1* и *NID2*, экспрессию белка MMP2 [50]. Однако, несмотря на высокую (>90 %) чувствительность и специфичность, она требует одновременного использования принципиально разных трудоемких методик для выполнения анализа и, возможно, поэтому не получила дальнейшего широкого распространения. Другой пример лабораторного образца тест-системы включал определение в моче мутаций R248C, S249C, G372C и Y375C в гене *FGFR3* вместе с aberrантным метилированием генов *HS3ST2*, *SLIT2* и *SEPTIN9* [51]. Несмотря на то что чувствительность теста составила 90–94 % в зависимости от стадии заболевания, он также не вышел в серийное производство. Здесь необходимо дать следующее пояснение.

Классификация РМП на немышечно-инвазивный (ранее большинство этих опухолей относили к поверхностному типу) и мышечно-инвазивный обусловлена не только морфологическими характеристиками, но и молекулярно-генетическими нарушениями, лежащими в основе развития этих опухолей. Для немышечно-инвазивных опухолей (80 % случаев РМП) характерны точковые мутации в онкогенах *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT*, *HRAS* и некоторых других, тогда как для мышечно-инвазивных (20 % случаев РМП) — отсутствие этих мутаций и множественные хромосомные перестройки в результате хромотрипсиса, точковые мутации и делеции генов *TP53*, *RBI*. В первом случае речь идет об очень локальных изменениях ДНК, которые можно выявить с помощью основанных на ПЦР методов, во втором случае разработать простую и дешевую тест-систему для анализа множества протяженных делеций и перестроек значительно сложнее [52]. Поэтому в данном обзоре речь идет о тестах для выявления немышечно-инвазивных опухолей и их рецидивах, на которые приходится подавляющее большинство случаев РМП.

На протяжении 2000-х годов были опубликованы работы различных авторов, которые в качестве основной мишени определяли точковые мутации *FGFR3* — основного онкогена, в котором локализируются активирующие миссенс-мутации при немышечно-инвазивном РМП. В этом случае возникала определенная проблема: суммарная частота таких мутаций варьировала от 40 до 70 % случаев, поэтому необходимо было определять дополнительные аналиты (например, мутации в других генах); кроме этого, даже перечень самых частых мутаций *FGFR3* включает не менее

двух мутаций в экзоне 7 и трех — в экзоне 10. Если определять эти соматические мутации в гетерогенном материале осадка мочи с помощью ПЦР в реальном времени или SNaPshot, себестоимость такого теста будет на уровне, например, тестирования мутаций *KRAS/NRAS* в опухолях и не позволит использовать его на этапе скрининга [53]. В этом контексте некоторые разработчики фокусируются не на мутациях *FGFR3*, а на 2 мажорных мутациях в промоторе *TERT*, которые встречаются при РМП с не меньшей частотой, чем мутации *FGFR3*. Так, исследование 348 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию, показало довольно высокие чувствительность (80 %) и специфичность (89 %) мутаций *TERT* как предикторов рецидива РМП и аргументов в пользу проведения цистоскопии [54]. Анализ метилирования отдельных генов-супрессоров в моче также лежал в основе ряда лабораторных диагностических панелей, но не привел к разработке серийно производящихся тест-систем [5]. Что же касается диагностики первичной опухоли, то «золотым стандартом» сейчас и в обозримом будущем остается цистоскопия с биопсией, цитологический метод тоже совершенствуется с течением времени. В связи с этим молекулярно-генетические тесты могут быть востребованы для тех категорий пациентов, у которых применение этих основных диагностических методов не дает надежного результата или имеет противопоказания. Например, у пациентов с гематурией и подозрением на РМП или у больных, перенесших трансуретральную резекцию, в отношении которых решается вопрос о целесообразности и частоте повторных цистоскопий для мониторинга возможного рецидива.

В 2019 г. была разработана тест-система UroSEEK, с помощью которой проводят анализ анеуплоидий и точковых мутаций в 11 генах. Она предназначена для диагностики РМП у пациентов с гематурией и сомнительными результатами цитологического анализа, разработчики приводят значения чувствительности и специфичности при первичном РМП 96 и 88 %, при диагностике рецидивов — 74 и 72 % соответственно [55].

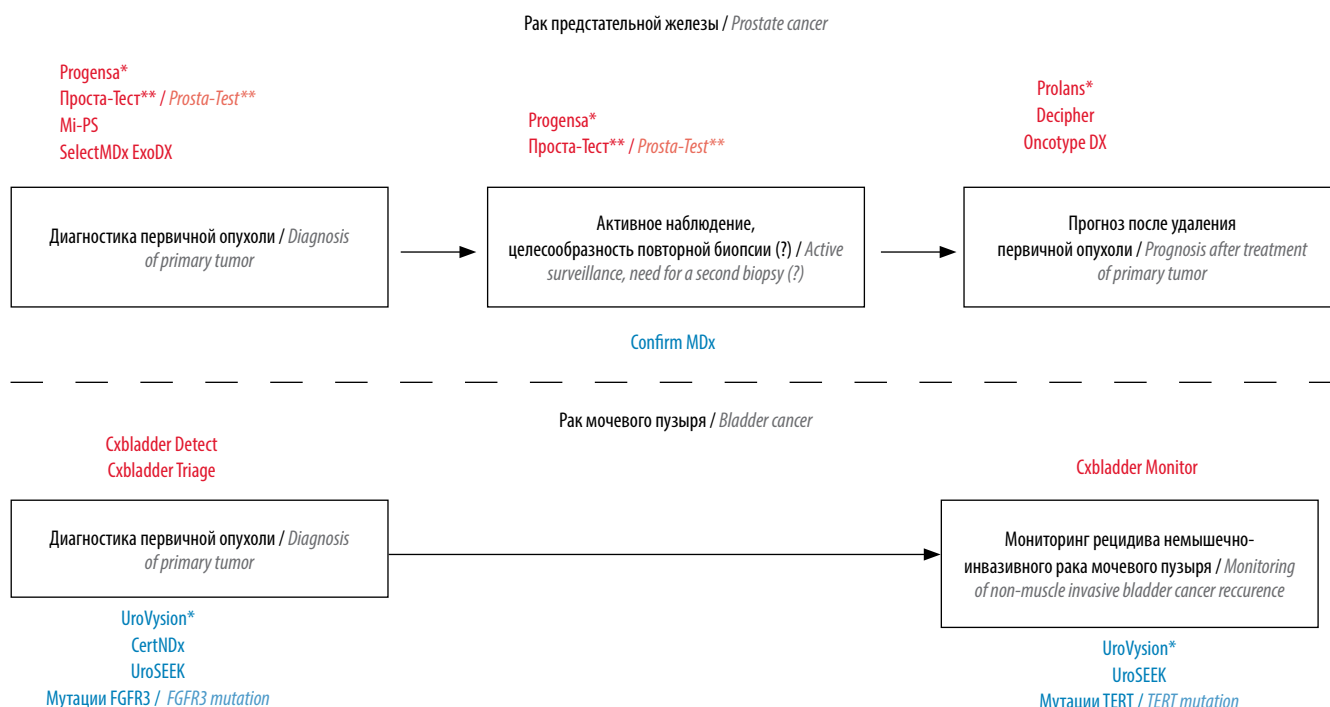
Анализ экспрессии генов в материале осадка мочи лежит в основе семейства тестов Cxbladder: Cxbladder Detect (диагностика первичного РМП в дополнение к цистоскопии), Cxbladder Triage (диагностика РМП у пациентов с гематурией) и Cxbladder Monitor (выявление рецидива РМП). Анализируют экспрессии генов *MDK*, *HOXA13*, *CDC2*, *IGFBP5* и *CXCR2*, затем умножают их на определенные коэффициенты, то же делают с клиническими параметрами, суммируют полученные значения и в итоге рассчитывают условный интегративный показатель, отражающий вероятность наличия РМП. Тесты Cxbladder, как и большинство перечисленных в этом обзоре, имеют статус тест-систем для

применения только в специализированной лаборатории производителя — Laboratory Developed Test (LDT) и пока не зарегистрированы FDA [56]. Несмотря на локализацию выполнения тестов, в последние годы опубликованы исследования различных клинических центров, показывающие целесообразность использования Cxbladder у пациентов с гематурией или для решения вопроса о цистоскопии для диагностики возможного рецидива. В частности, Cxbladder Monitor был применен у 763 пациентов в мультицентровом исследовании для мониторинга рецидива и показал предиктивную ценность отрицательного результата 97 % [57]. В другой работе, выполненной на образцах мочи 571 пациента с гематурией различного генеза, была показана предиктивная ценность отрицательного результата 99 %, что говорило об избыточности цистоскопии почти у трети пациентов из этой когорты [58]. При этом чувствительность теста существенно превышает таковую и цитологического анализа мочи у пациентов с гематурией и небольшими опухолями: доля ложноотрицательных результатов у Cxbladder составила 9 % против 60 % у цитологического анализа в этой группе пациентов [59]. Таким образом, молекулярно-генетические тесты при РМП, как и при РПЖ, эффективны в отношении определенных групп пациентов на различных

этапах развития заболевания, когда они могут дать новую информацию и быть использованы при обосновании тактики дальнейшей диагностики или лечения (см. рисунок).

Заключение

Рассмотренные в обзоре тест-системы представляют лишь часть диагностических панелей для диагностики РПЖ и РМП, в которых используют молекулярно-генетические маркеры. Вместе с тем из них только Progenza, Prolaris и UroVysion одобрены FDA, Проста-Тест — Росздравнадзором, а все остальные представлены в формате LDT и могут выполняться только в ассоциированных с разработчиком лабораториях, что сдерживает их распространение; другие панели описаны как результаты прикладных НИР в открытых публикациях. Однако разработка неинвазивных (анализ мочи) и малоинвазивных (плазма крови, или жидкостная биопсия) генетических методов диагностики онкоурологических заболеваний в последние годы развивается все более ускоряющимися темпами. Становятся актуальными вопросы о NGS в практической ДНК-диагностике, например тест на мутационную нагрузку при планировании таргетной терапии местно-распространенного и метастатического



Области применения молекулярно-генетических тест-систем при раке предстательной железы и раке мочевого пузыря. Красным — анализируют РНК (или РНК + белки); синим — анализируют ДНК (или ДНК + РНК/белки). *Одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. **Имеет Регистрационное удостоверение в России

Areas of implementation of the molecular genetic tests in diagnostics of prostate cancer and bladder cancer. Red — analysis of RNA (or RNA + proteins); blue — analysis of DNA (or DNA + RNA/proteins). *Food and Drug Administration approved. **Approved by Roszdravnadzor in Russia

РМП ингибиторами иммунных контрольных точек. Для того чтобы извлекать наибольшую пользу от применения этих тестов, важно назначать их только определенной когорте пациентов и соответствующим образом интерпретировать. Например, тесты на *PCA3* — пациентам с повышенным уровнем ПСА и отрицательным результатом первой биопсии, если же использовать его на этапе первичной диагностики, то у пациентов с уровнем ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл, при этом взяв

другой пороговый уровень *PCA3*-Score; *Cxbladder* — у пациентов с гематурией, когда результат цитологического анализа не может быть достоверно оценен и т.д. Таким образом, молекулярно-генетические тесты могут занять значимую нишу в диагностике и расчете прогноза при РПЖ и РМП, дать существенную информацию для выбора тактики лечения, когда их применение обосновано в составе комплексного диагностического алгоритма у конкретного пациента.

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. Oncourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)].
2. Чиссов В.И., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Онкоурология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 688 с. [Chissov V.I., Alekseev B.Ya., Rusakov I.G. Moscow: GEOTAR-Media, 2012, 688 p. (In Russ.)].
3. Михайленко Д.С., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я. Молекулярно-генетические методы диагностики при наследственных и sporadic опухолях в урологии. Справочник заведующего КДЛ 2016;2:38–46. [Mikhaylenko D.S., Efremov G.D., Alekseev B.Ya. Molecular genetic methods in diagnostics of hereditary and sporadic urological tumors. Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of the Head of Clinical Laboratory 2016;2:38–46. (In Russ.)].
4. Wu D., Ni J., Beretov J. et al. Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. Crit Rev Oncol Hematol 2017;118:15–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.002.
5. Михайленко Д.С., Кушлинский Н.Е. Соматические мутации и aberrantное метилирование — потенциальные генетические маркеры рака мочевого пузыря. Клиническая лабораторная диагностика 2016;61(2):78–83. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-2-78-83. [Mikhaylenko D.S., Kushlinskii N.E. The somatic mutations and aberrant methylation as potential genetic markers of urinary bladder cancer. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2016;61(2):78–83. (In Russ.)].
6. Ploussard G., de la Taille A. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther 2018;18(10):1013–20. DOI: 10.1080/14737140.2018.1502086.
7. Hologic. ProgenSA PCA3 Assay 502083 rev. 003. User Guide, USA, 47 p. Available at: https://www.hologic.com/sites/default/files/2019-05/502083-IFU-PI_003_01.pdf.
8. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Аполихин О.И. и др. Маркеры для неинвазивной молекулярно-генетической диагностики онкоурологических заболеваний. Урология 2014;5:116–20. [Mikhaylenko D.S., Perepechin D.V., Apolikhin O.I. et al. Markers for non-invasive molecular genetic diagnosis of oncurological diseases. Urologiya = Urology 2014;5:116–20. (In Russ.)].
9. 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(6):2119–25. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.075.
10. Crawford E.D., Rove K.O., Trabulsi E.J. et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. J Urol 2012;188:1726–31. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.023.
11. Filella X., Foj L. Novel biomarkers for prostate cancer detection and prognosis. Adv Exp Med Biol 2018;1095:15–39. DOI: 10.1007/978-3-319-95693-0_2.
12. Chevli K.K., Duff M., Walter P. et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. J Urol 2014;191(6):1743–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.005.
13. Osses D.F., Roobol M.J., Schoots I.G. Prediction medicine: biomarkers, risk calculators and magnetic resonance imaging as risk stratification tools in prostate cancer diagnosis. Int J Mol Sci 2019;20(7). DOI: 10.3390/ijms20071637.
14. Rodon N., Trias I., Verdu M. et al. Correlation of mRNA-PCA3 urine levels with the new grading system in prostate cancer. Rev Esp Patol 2019;52(1):20–6. DOI: 10.1016/j.patol.2018.04.003.
15. Alshalalfa M., Verhaegh G.W., Gibb E.A. et al. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12,076 patients. Oncotarget 2017;8(31):50804–13. DOI: 10.18632/oncotarget.15133.
16. Hegde J.V., Veruttipong D., Said J.W. et al. Prostate cancer antigen 3 score does not predict for adverse pathologic features at radical prostatectomy or for progression-free survival in clinically localized, intermediate- and high-risk prostate cancer. Urology 2017;107:171–7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.05.028.
17. Fradet V., Toren P., Nguile-Makao M. et al. Prognostic value of urinary prostate cancer antigen 3 (PCA3) during active surveillance of patients with low-risk prostate cancer receiving 5-reductase inhibitors. BJU Int 2018;121(3):399–404. DOI: 10.1111/bju.14041.
18. Tosoian J.J., Patel H.D., Mamawala M. et al. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017;20(3):339–42. DOI: 10.1038/pcan.2017.16.
19. Zhou Y., Li Y., Li X., Jiang M. Urinary biomarker panel to improve accuracy in predicting prostate biopsy result in Chinese men with PSA 4–10 ng/mL. Biomed Res Int 2017;2512536. DOI: 10.1155/2017/2512536.
20. Mao Z., Ji A., Yang K. et al. Diagnostic performance of PCA3 and hK2 in combination with serum PSA for prostate cancer. Medicine (Baltimore) 2018;97(42):e12806. DOI: 10.1097/MD.00000000000012806.
21. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Григорьева М.В. и др. Экспрессия генов *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* в биоптатах при доброкачественной гиперплазии, интраэпителиальной неоплазии и раке предстательной железы. Урология 2015;5:46–50. [Mikhaylenko D.S., Perepechin D.V.,

- Grigoryeva M.V. et al. [*PCA3* and *TMPRSS2-ERG* genes expression in biopsies of benign prostate hyperplasia, intraepithelial neoplasia, and prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015;(5):46–50. (In Russ.)].
22. 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. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya urologiya = Clinical and Experimental Urology* 2015;2:30–6. (In Russ.)].
23. Li M., Zhou D., Zhang W. et al. Urine *PCA3* mRNA level in diagnostic of prostate cancer. *J Cancer Res Ther* 2018;14(4):864–6. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_734_17.
24. Wang T., Qu X., Jiang J. et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding *PCA3* RNA in prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(35):58577–86. DOI: 10.18632/oncotarget.17272.
25. Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В. и др. Разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака простаты, основанной на количественной детекции мРНК гена *PCA3* в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Вестник РАМН 2013;5:45–51. [Pavlov K.A., Shkoporov A.N., Khokhlova E.V. et al. Development of a diagnostic test system for early non-invasive detection of prostate cancer based on *PCA3* mRNA levels in urine sediment using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). *Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS* 2013;(5):45–51. (In Russ.)].
26. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Гордиев М.Г. и др. Результаты испытания набора реагентов для выявления мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР-РВ (Проста-Тест) для диагностики рака предстательной железы *in vitro* в клинической практике. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» 2018;1:126–36. [Tropovskiy A.N., Nikitin A.G., Gordiev M.G. et al. Results of validation of the Prosta-Test kit designed for mRNA *PCA3* detection using two-steps RT-real time PCR in clinical diagnostics of prostate cancer. *Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ = Journal of the REAVIZ Medical Institution* 2018;1:126–36. (In Russ.)].
27. Fenstermaker M., Mendhiratta N., Bjurlin M.A. et al. Risk stratification by urinary prostate cancer gene 3 testing before magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy among men with no history of biopsy. *Urology* 2017;99:174–9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.08.022.
28. Cao L., Lee C.H., Ning J. et al. Combination of prostate cancer antigen 3 and prostate-specific antigen improves diagnostic accuracy in men at risk of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(9):1106–12. DOI: 10.5858/arpa.2017-0185-OA.
29. Yang Z., Yu L., Wang Z. *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):65–71. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05.
30. Ankerst D.P., Goros M., Tomlins S.A. et al. Incorporation of urinary prostate cancer antigen 3 and *TMPRSS2:ERG* into prostate cancer prevention trial risk calculator. *Eur Urol Focus* 2019;5(1):54–61. DOI: 10.1016/j.euf.2018.01.010.
31. Newcomb L.F., Zheng Y., Faino A.V. et al. Performance of *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* urinary biomarkers in prediction of biopsy outcome in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(3):438–45. DOI: 10.1038/s41391-018-0124-z.
32. Kornberg Z., Cooperberg M.R., Spratt D.E., Feng F.Y. Genomic biomarkers in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):459–71. DOI: 10.21037/tau.2018.06.02.
33. Govers T.M., Caba L., Resnick M.J. Cost-effectiveness of urinary biomarker panel in prostate cancer risk assessment. *J Urol* 2018;200(6):1221–6. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.034.
34. Haese A., Trooskens G., Steyaert S. et al. Multicenter optimization and validation of a 2-gene mRNA urine test for detection of clinically significant prostate cancer before initial prostate biopsy. *J Urol* 2019;202(2):256–63. DOI: 10.1097/JU.0000000000000293.
35. Fujita K., Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol* 2018;25(9):770–9. DOI: 10.1111/iju.13734.
36. Arriaga-Canon C., Rosa-Velazquez I.A., Gonzalez-Barrios R. et al. The use of long non-coding RNAs as prognostic biomarkers and therapeutic targets in prostate cancer. *Oncotarget* 2018;9(29):20872–90. DOI: 10.18632/oncotarget.25038.
37. Loeb S. Biomarkers for prostate biopsy and risk stratification of newly diagnosed prostate cancer patients. *Urol Pract* 2017;4(4):315–21. DOI: 10.1016/j.urpr.2016.08.001.
38. Shore N., Concepcion R., Saltzstein D. et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2014;30(4):547–53. DOI: 10.1185/03007995.2013.873398.
39. Crawford E.D., Scholz M.C., Kar A.J. et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014;30(6):1025–31. DOI: 10.1185/03007995.2014.899208.
40. Cuzick J., Stone S., Fisher G. et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2015;113:382–9. DOI: 10.1038/bjc.2015.223.
41. Cuzick J., Berney D.M., Fisher G. et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.39.
42. Alford A.V., Brito J.M., Yadav K.K. et al. The use of biomarkers in prostate cancer screening and treatment. *Rev Urol* 2017;19(4):221–34. DOI: 10.3909/riu0772.
43. Klein E.A., Haddad Z., Yousefi K. et al. Decipher genomic classifier measured on prostate biopsy predicts metastasis risk. *Urology* 2016;90:148–52. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.012.
44. Marrone M., Potosky A.L., Penson D., Freedman A.N. A 22 gene-expression assay, Decipher® (GenomeDx Biosciences) to predict five-year risk of metastatic prostate cancer in men treated with radical prostatectomy. *PLoS Curr* 2015;7. DOI: 10.1371/currents.eogt.761b81608129ed61b0b48d42c04f92a4.
45. Carneiro A., Priante Kayano P., Gomes Barbosa A.R. et al. Are localized prostate cancer biomarkers useful in the clinical practice? *Tumour Biol* 2018;40(9):1010428318799255. DOI: 10.1177/1010428318799255.
46. Knezevic D., Goddard A.D., Natraj N. et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay – a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013;14:690. DOI: 10.1186/1471-2164-14-690.
47. Cullen J., Rosner I.L., Brand T.C. et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):123–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.030.
48. Kornberg Z., Cowan J.E., Westphalen A.C. et al. Genomic prostate score, PI-RADS™ version 2 and progression in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2019;201(2):300–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.08.047.
49. UroVysion Bladder Cancer Kit. Available at: <https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/UroVysion-package-insert-R6---watermark.pdf>.

50. Karnes R.J., Fernandez C.A., Shuber A.P. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer of the bladder in the evaluation of hematuria. *Mayo Clin Proc* 2012;87(9):835–42. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.04.013.
51. Roperch J.P., Grandchamp B., Desgrand-champs F. et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer* 2016;16:704. DOI: 10.1186/s12885-016-2748-5.
52. Zhu F., Zhang Y., Shi L. et al. Gene mutation detection of urinary sediment cells for NMIBC early diagnose and prediction of NMIBC relapse after surgery. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(32):e16451. DOI: 10.1097/MD.00000000000016451.
53. Михайленко Д.С., Немцова М.В. Точковые соматические мутации в развитии рака мочевого пузыря: ключевые события канцерогенеза, диагностические маркеры и мишени для терапии. *Урология* 2016;1:100–5. [Mikhailenko D.S., Nemtsova M.V. Point somatic mutations in bladder cancer: key carcinogenesis events, diagnostic markers and therapeutic targets. *Urologiya = Urology* 2016;1:100–5. (In Russ.)].
54. Descotes F., Kara N., Decaussin-Petrucchi M. et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer* 2017;117(4):583–7. DOI: 10.1038/bjc.2017.210.
55. Rodriguez Pena M.D., Springer S.U., Taheri D. et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. *Virchows Arch* 2019 [Epub ahead pr.]. DOI: 10.1007/s00428-019-02654-1.
56. Cxbladder Kits. Available at: <https://www.cxbladder.com/>.
57. Kavalieris L., Sullivan P., Frampton C. et al. Performance characteristics of a multigene urine biomarker test for monitoring for recurrent urothelial carcinoma in a multicenter study. *J Urol* 2017;197(6):1419–26. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.010.
58. Davidson P.J., McGeoch G., Shand B. Inclusion of a molecular marker of bladder cancer in a clinical pathway for investigation of haematuria may reduce the need for cystoscopy. *N Z Med J* 2019;132(1497): 55–64.
59. Konety B., Shore N., Kader A.K. et al. Evaluation of Cxbladder and adjudication of atypical cytology and equivocal cystoscopy. *Eur Urol* 2019;76(2):238–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.035.

Вклад авторов

Д.С. Михайленко: сбор и анализ данных, написание большинства разделов статьи;
 С.А. Сергиенко: сбор данных о маркерах рака мочевого пузыря, подготовка иллюстраций;
 Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, определение структуры статьи;
 М.В. Немцова: общее руководство исследованием, написание части раздела про маркеры рака мочевого пузыря и заключения.

Authors' contributions

D.S. Mikhailenko: collecting and analyzing data, authoring much of the article;
 S.A. Sergienko: collecting data on bladder cancer markers, image processing;
 B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the study design, as well as the article structure;
 M.V. Nemtsova: heading the research, authoring the part on bladder cancer markers and conclusion.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Михайленко/D.S. Mikhailenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
 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>
 М.В. Немцова/M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 09.09.2019. **Принята к публикации:** 07.10.2019.

Article submitted: 09.09.2019. **Accepted for publication:** 07.10.2019.

Современные достижения в иммунотерапии рака почки

А.А. Коротаева¹, Н.В. Апанович¹, Э.А. Брага^{1, 2}, В.Б. Матвеев^{3, 4}, А.В. Карпукхин¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»;

Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университета им. М.В. Ломоносова»;

Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5

Контакты: Александра Алексеевна Коротаева kor2306@mail.ru

В России среди опухолей мочеполовой системы почечно-клеточный рак занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы. У 25 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы. Лечение на поздних стадиях почечно-клеточного рака часто является недостаточно эффективным. Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов, механизм действия которых основан на ингибировании иммунных контрольных точек, изменило прогноз заболевания для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями, в том числе с раком почки. В этой статье мы описали результаты последних клинических исследований по применению иммунотерапии в лечении почечно-клеточного рака. Наиболее эффективно сочетание препаратов, ингибирующих разные контрольные точки, и комбинации ингибитора контрольной точки с препаратом таргетной терапии. Такой подход, видимо, будет магистральным в терапии почечно-клеточного рака в ближайшей перспективе. Рассмотрены комбинации ингибиторов контрольных точек с лучевой терапией и иммуномодулирующими препаратами, а также роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек, значение и характеристики микробиома в связи с успешностью иммунотерапии рака почки, профили экспрессии генов в качестве биомаркеров иммунного ответа и другие биомаркеры. Лучшее понимание механизмов, ограничивающих эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, позволит улучшить лечение.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак почки, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, микроРНК, таргетная терапия

Для цитирования: Коротаева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2019;15(4):30–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38

Current advances in kidney cancer immunotherapy

A.A. Korotaeva¹, N.V. Apanovich¹, E.A. Braga^{1, 2}, V.B. Matveev^{3, 4}, A.V. Karpukhin¹

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

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

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University;

Build. 5, 31 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia

In Russia, among tumors of the genitourinary system, renal cell carcinoma takes the 2nd place after prostate cancer. In 25 % of patients at the time of diagnosis, metastases are detected. Treatment of advanced stages of renal cell carcinoma is often not effective enough. The introduction into clinical practice of modern immunotherapeutic drugs based on inhibition of immune check points has changed the prognosis of the disease for many patients with various malignant neoplasms, including kidney cancer. In this article, we described the results of recent clinical trials on the use of immunotherapy in the treatment of kidney cancer. The most effective is combination of drugs that inhibit different immune check points, and a combination of a check point inhibitor with a targeted drug. This approach is likely to be a major one in the treatment of renal cell carcinoma in the short term. Combinations of control point inhibitors with radiation therapy and immunomodulatory drugs, the role of miRNAs in the regulation of expression of immune control points, the significance and characteristics of the microbiome in connection with the success of immunotherapy for kidney cancer, gene expression profiles as biomarkers of the immune response, and other biomarkers are considered. A better understanding of the mechanisms that limit the effectiveness of immune control point inhibitors will improve future treatment.

Key words: immunotherapy, kidney cancer, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, immune response checkpoint inhibitors, microRNA, targeted therapy

For citation: Korotaeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):30–8. (In Russ.).

Введение

Рак почки занимает 10-е место по распространенности среди злокачественных новообразований во всем мире. Мужчины страдают данной патологией в 2 раза чаще, чем женщины. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 3 % случаев всех урологических новообразований. По распространенности рак почки занимает 3-е место после рака предстательной железы и мочевого пузыря, а по количеству летальных исходов среди них — 1-е место [1]. Опухоли почки, как и любого другого органа, могут быть доброкачественными и злокачественными. Статистика свидетельствует о том, что у 90–93 % пациентов с опухолями почки диагностируются злокачественные новообразования. Светлоклеточный рак почки — самая распространенная злокачественная опухоль почки, составляющая приблизительно 75 % всех случаев [2]. Несмотря на то что заболевание преимущественно встречается у пожилых людей, участились случаи его выявления у лиц молодого возраста [3]. У 25–30 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы.

Основной метод лечения ПКР — хирургический, однако при метастатическом раке почки актуальна лекарственная противоопухолевая терапия. К современным средствам терапии относятся таргетные препараты, блокирующие функции генов, связанных с ангиогенезом или функционирующих в составе основных сигнальных путей развития рака почки. К ним относятся ингибиторы тирозинкиназ, такие как акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб (одобрен в комбинации с эверолимусом), пазопаниб, сорафениб и сунитиниб, а также антитело к VEGF — бевацизумаб [4].

С развитием молекулярных технологий появились более эффективные новые подходы и препараты. Это современная иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек. Контрольные точки — особые молекулы на клетках иммунной системы, которые используются для того, чтобы здоровые клетки могли сдерживать цитотоксические лимфоциты от иммунной атаки. Рецептор и лиганды программируемой клеточной гибели (programmed cell death 1 (PD-1), programmed death-ligand 1, 2 (PD-L1, PD-L2)) — наиболее изученные представители семейства иммунных контрольных точек, представляют собой один из ключевых элементов регуляции иммунного ответа. Способность злокачественных клеток воздействовать на рецепторы контрольных точек является одним из важнейших механизмов подавления противоопухолевого иммунитета. Иммунные контрольные точки ингибируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, что необходимо для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. В свою очередь, опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности лиганды PD-L1/PD-L2 для уклонения

от иммунного контроля. Таким образом, ингибирование контрольных точек позволяет собственному иммунитету элиминировать опухолевые клетки.

Описание иммунотерапии рака почки на основе ингибирования иммунных контрольных точек было уже проведено в недавнем обзоре [5]. Однако эта область терапии интенсивно развивается, быстро появляются новые существенные данные, связанные, в частности, с завершением клинических исследований по комбинированной терапии, которая рассматривается как наиболее перспективная и многообещающая.

Новые данные, а также малорассмотренные вопросы, такие как роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек, иммуномодулирующие средства, профили экспрессии генов в качестве биомаркеров иммунного ответа и др., представлены в настоящем обзоре.

Лечение рака почки. Ингибирование контрольных точек

Около 10 лет назад было несколько препаратов, которые продемонстрировали клиническую эффективность в лечении метастатического ПКР. В последние годы появились новые препараты, которые произвели революцию в лечении. Действительно, каждый новый одобренный препарат обеспечивает дальнейший шаг в увеличении выживаемости пациентов. Важно лучше понимать биологические особенности, а также генетические характеристики опухоли [6].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были одобрены 10 новых агентов для лечения метастатического рака почки.

На данный момент наибольшее внимание уделяется моноклональным антителам против иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Ниволумаб, моноклональное антитело против PD-1, показало улучшение частоты ответа и общей выживаемости у пациентов с ранее леченным ПКР. В 2015 г. ниволумаб стал первым ингибитором иммунной контрольной точки, который был одобрен FDA и EMEA (European Medicine Agency, Европейское агентство лекарственных средств) в качестве препарата 2-й линии для лечения метастатического ПКР.

Рецепторы PD-1 и CTLA-4 являются коингибирующими молекулами, в норме экспрессируются главным образом на активированных Т-лимфоцитах. У рецептора PD-1 имеются лиганды PD-L1 и PD-L2, а у рецептора CTLA-4 — лиганды CD80/CD86, которые могут экспрессироваться как на опухолевых, так и на иммунных клетках при различных типах рака. При связывании рецепторов PD-1 и CTLA-4 со своими лигандами происходит инактивация Т-клетки, приводящая к подавлению противоопухолевого иммунитета. С учетом этого блокирование с помощью антител взаимодействия

рецептор-лиганд может усилить противоопухолевый иммунитет. Использование ингибиторов контрольных точек PD-1 и CTLA-4 привело к увеличению выживаемости пациентов в ряде исследований, включая исследование при раке почки, меланоме, немелкоклеточном раке легкого, по сравнению с традиционными видами лекарственного лечения [7].

Прямые иммунологические последствия лечения анти-PD-1 и анти-CTLA-4 были в основном исследованы на Т-клетках. Считается, что блокада CTLA-4 наиболее вероятно влияет на стадию активации Т-клеток в лимфатических узлах. Блокирование антителами, нацеленными на передачу сигналов PD-1, главным образом влияет на эффекторную стадию иммунного ответа. Поскольку передача сигналов PD-1 может также влиять на другие типы клеток (такие как дендритные клетки и В-клетки), ингибирование пути PD-1/PD-L1/PD-L2 также может иметь независимые от Т-клеток эффекты, которые влияют на иммунный ответ [8].

Можно предположить, что ингибиторы иммунной контрольной точки специфически усиливают функцию Т-клеток. Характеристики самой опухоли также могут влиять на эффективность ингибитора иммунной контрольной точки. Мутационная нагрузка опухолевых клеток (ТМВ) может увеличивать их антигенность, но также усиливать их способность избегать вызванных лечением иммунных реакций.

Побочные эффекты, связанные с ингибированием иммунных контрольных точек

В норме функция PD-1 и CTLA-4 заключается в предотвращении повреждения собственным иммунитетом и ограничении иммунной защиты организма. Следовательно, ингибирование этих рецепторов посредством терапевтических антител для лечения рака связано с широким спектром побочных эффектов, которые напоминают аутоиммунные реакции. Частота тяжелых побочных эффектов значительно варьирует в зависимости от исследования и лечения. В клинических исследованиях, в которых непосредственно сравнивались различные типы ингибиторов иммунной контрольной точки и их комбинации, отмечалось, что большее число пациентов испытывали побочные эффекты III–IV степеней тяжести при лечении анти-CTLA-4 (27,3 %) по сравнению с анти-PD-1 (16,3 %). Еще большее число нежелательных явлений III–IV степеней наблюдалось при лечении комбинацией обоих препаратов (55 %) [9].

Несмотря на то что лечение ингибитором иммунной контрольной точки может быть эффективным на начальном этапе, у многих пациентов в конечном итоге развиваются рецидив и прогрессирование заболевания. Поэтому в ряде исследований были предприняты попытки понять механизмы, с помощью которых лечение анти-PD-1 и анти-CTLA-4 теряет свою

эффективность. Селекционное воздействие ингибитором контрольной точки может привести к появлению опухолевых клеток, которые уклоняются от лечения посредством активации новых сигнальных путей. Например, недавно было показано, что опухолевые клетки от пациентов со злокачественными новообразованиями, резистентными к лечению анти-PD-1, приобретают мутации, делающие их менее восприимчивыми к уничтожению, вызванному Т-клетками, из-за потери элементов ответа интерферона γ или главного комплекса гистосовместимости класса I [10].

Лечение анти-PD-1 или анти-CTLA-4 также может вызывать активацию других ингибирующих рецепторов. Например, у пациентов с меланомой или раком предстательной железы наблюдается повышенная регуляция ингибитора V-домена ингибиторного рецептора активации Т-клеток (VISTA) на различных инфильтрирующих опухоль иммунных клетках после лечения анти-CTLA-4 [11]. В другом исследовании отмечалась активация ингибирующего рецептора TIM-3 на поверхности Т-клеток у мышей, леченных анти-PD-1, с раком легкого, а также активация TIM-3 на Т-клетках у пациентов с аденокарциномой при резистентности к лечению PD-1 [12].

Результаты недавно проведенного исследования выявили еще один неожиданный механизм устойчивости к анти-PD-1-терапии у мышей, при котором ассоциированные с опухолью макрофаги удаляли терапевтическое антитело с поверхности Т-клеток *in vivo*, таким образом делая их снова восприимчивыми к ингибирующей передаче сигналов. Это явление может быть частично преодолено путем введения агентов, блокирующих Fc-рецептор, до лечения [13]. Лучшее понимание механизмов, ограничивающих эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, позволит улучшить будущее лечение.

Комбинированная терапия

Почечно-клеточный рак не чувствителен к традиционной химиотерапии. Плохая селективность, выраженные побочные эффекты и лекарственная устойчивость являются основными барьерами для химиотерапевтических препаратов [14]. Перспективной считается комбинированная терапия с ингибиторами контрольных точек. Таковая включает комбинации ингибиторов контрольных точек, их сочетание с таргетными препаратами, исследуются возможность и эффективность сочетания с радиотерапией при метастатическом раке почки.

Комбинация ингибиторов контрольных точек

Успешной явилась комбинация ингибиторов PD-1 (ниволумаб) и CTLA-4 (ипилиумаб), которая продемонстрировала увеличение общей выживаемости больных ПКР, а также меньшую токсичность

по сравнению с лечением сунитинибом. В клиническом исследовании III фазы CheckMate 214 при лечении комбинацией ниволумаб + ипилимумаб медиана общей выживаемости не была достигнута, а при применении сунитиниба она составила 32,9 мес. При этом различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) не выявлено. В то же время в когорте больных с экспрессией PD-L1 преимущество указанной комбинации по отношению к сунитинибу было более выраженным: медиана ВБП составила 22,8 мес против 5,9 мес [15, 16].

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба была одобрена FDA для лечения метастатического ПКР без предыдущей терапии и включена в рекомендации Европейской ассоциации урологов.

Сочетание ингибиторов контрольных точек с таргетными препаратами

Комбинация пембролизумаба (ингибитор PD-1) и акситиниба (антиангиогенный таргетный препарат, блокирующий рецепторы VEGF) была изучена в клиническом исследовании III фазы KEYNOTE 426 по сравнению с действием сунитиниба. Это единственное на сегодняшний день исследование III фазы в 1-й линии терапии ПКР, в котором наблюдалось достоверное увеличение всех показателей эффективности, в частности увеличение общей выживаемости, ВБП и почти в 2 раза более частое развитие объективного ответа. Эти клинические показатели не зависели от экспрессии PD-L1 и группы прогноза по IMDC [17]. Комбинация пембролизумаба и акситиниба одобрена FDA и ЕМА в качестве 1-й линии терапии больных метастатическим ПКР.

Акситиниб применяли также в комбинации с авелумабом, ингибитором PD-L1. Такое сочетание приводило к увеличению ВБП у больных ПКР, но не увеличивало общую выживаемость по сравнению с сунитинибом в клиническом исследовании III фазы JAVELIN Renal 101. Различия в медиане ВБП возрастало среди больных с экспрессией PD-L1 [18]. Рассмотренное сочетание также было одобрено FDA в качестве 1-й линии терапии больных метастатическим ПКР.

Еще один ингибитор PD-L1 (атезолизумаб) был применен совместно с бевацизумабом — антиангиогенным таргетным препаратом, блокирующим VEGF. По сравнению с сунитинибом эта комбинация в клиническом исследовании III фазы IMmotion 151 продемонстрировала увеличение медианы ВБП у больных ПКР; различия возрастало среди больных с экспрессией PD-L1. Среди таких больных наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости [19].

Сочетание с лучевой терапией

Особый интерес представляет комбинация лучевой терапии с блокадой PD-1/PD-L1. Доклини-

ческие данные подчеркивают синергетический потенциал этой комбинации [20]. У одних исследователей наблюдается положительный эффект от комбинаций ингибиторов контрольных точек с лучевой терапией, другие исследователи такой эффект не наблюдают [21]. Последние результаты побуждают к дальнейшему углубленному исследованию блокады контрольных точек в сочетании с лучевой терапией различных видов рака. Среди больных метастатическим ПКР в настоящее время проводится II фаза клинических исследований сочетания радиационной терапии с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в целях определения его эффективности и безопасности [22].

Иммуномодулирующие средства

В настоящее время большое значение придается использованию иммуномодулирующих средств в сочетании с ингибиторами контрольных точек. При исследовании иммунного ландшафта светлоклеточного рака почки среди ассоциированных с опухолью макрофагов были выделены как костимулирующие рецепторы и лиганды (CD40, SLAMF7, CD86), так и коингибирующие (PD-L1, PD-L2). Т-клетки в микроокружении опухоли включали большее количество костимулирующих рецепторов (CD28, ICOS, OX40, 4-1BB, GITR, CD7, CD40, CD80, CD86) и несколько коингибирующих (PD-1, TIM-3, LAG-3, CTLA-4) [23]. Фенотип CD8+/PD-1+ характеризовался комбинированной экспрессией ингибирующих рецепторов TIM-3, LAG-3, CTLA-4, хотя и экспрессировался совместно с PD-1, но заметно реже. Однако это указывает на важность персонализации в выборе иммунотерапевтических средств и их комбинаций. Кроме этого, совместно с PD-1 часто экспрессируется CD38, что, как полагают S. Chevrier и соавт., указывает на истощение Т-клеток в окружении опухоли и важную роль CD38 в модулировании Т-клеточной активности.

В микроокружении опухоли при светлоклеточном раке почки экспрессируется также лиганд HHLA2 (B7H7), выполняющий, скорее всего, коингибирующую функцию и влияющий на выживаемость больных. Экспрессия HHLA2 может быть новым механизмом иммуносупрессии в опухолевом микроокружении при раке почки [24].

Для иммунного ответа важными являются проникновение и накопление в микроокружении опухоли эффекторных Т-клеток. Этому способствует ингибирование DPP (dipeptidyl peptidase). Недавно предложено совместное ингибирование иммунной контрольной точки и DPP с помощью известного лекарственного средства талабостата (talabostat), которое, вероятно, способно увеличить эффективность иммунотерапии [25].

На иммуномодуляцию в опухолевом микроокружении влияет и активность пути Wnt, который может быть дополнительной мишенью при иммунотерапии [26].

Из-за большого количества клинически одобренных иммуномодулирующих средств (в настоящее время их более 25) существует почти бесконечное количество комбинаторных схем для клинических испытаний. В связи с этим важно отметить, что комбинация 2 иммуномодулирующих препаратов может оказывать антагонистическое, а не синергетическое действие [27]. В то же время применение иммуномодуляторов может приводить к впечатляющим результатам. Например, на модели колоректального рака ингибирование PD-1/PD-L1 показало только небольшую эффективность, но существенный результат был достигнут, когда блокада PD-1/PD-L1 была объединена с ингибированием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [28].

Роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек

Результаты недавних исследований показали, что измененная экспрессия микроРНК играет ключевую роль в регуляции иммунных контрольных точек. МикроРНК представляют собой класс некодирующих РНК, которые функционируют в иммунных клетках путем модулирования экспрессии генов. Было обнаружено, что некоторые микроРНК непосредственно нацелены на 3'-нетранслируемую область (UTR) матричных РНК (мРНК) PD-1 или PD-L1. Определенные микроРНК могут регулировать PD-1/PD-L1 косвенно, через сигнальные молекулы, такие как PTEN, IFR-1 и др. Даже если изменение экспрессии микроРНК является незначительным, оно может вызвать значительные изменения в пути передачи сигналов PD-1/PD-L1. Манипуляции с экспрессией PD-1/PD-L1 — не единственная возможность для микроРНК регулировать путь PD-1/PD-L1. МикроРНК, регулирующие транспорт или нижестоящие мишени PD-1/PD-L1, также могут оказывать существенное влияние на путь PD-1/PD-L1. Например, протеинкиназа 70, связанная с зета-цепью нисходящей молекулы PD-1 (ZAP70), регулируется miR-631. Было показано, что 49 микроРНК нацелены на 3'-UTR либо самого PD-1/PD-L1, либо их восходящих генов. Среди них 5 микроРНК (miR-101, miR-106b, miR-181a, miR-150 и miR-200c) имеют 2 мРНК-мишени [29]. Q. Zhang и соавт. показали, что сывороточный miR-183 достоверно выше у больных ПКР, чем у здоровых лиц контрольной группы [30]. В настоящее время мало известно о корреляции между этими микроРНК и прогностической ролью PD-L1 или терапевтическими эффектами антител к PD-1/PD-L1. Возможно, что в дополнение к дальнейшему пониманию молекулярной регуляторной

сети PD-1/PD-L1 эти микроРНК также могут быть потенциальными полезными биомаркерами для прогноза лечения антителами против PD-1/PD-L1 [31].

Существует необходимость в дальнейших исследованиях для оценки взаимодействий между экспрессией микроРНК и PD-L1, так как такие связи могут частично объяснить различные ответы на иммунотерапию у пациентов. Механизм регуляции экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках остается неясным. Однако микроРНК могут играть важную роль в этом процессе, и изучение их экспрессии может привести к открытию новых средств иммунотерапии [29].

Биомаркеры для прогнозирования реакции ингибирования контрольных точек

Микросателлитная нестабильность и мутационная нагрузка опухоли. Тест на биомаркеры (для пембролизумаба) — определение микросателлитной нестабильности (MSI) или нарушения репарации ДНК (dMMR). Пембролизумаб — первый препарат, который был одобрен FDA с «опухолевонезависимым» показанием, основанным на результатах 5 различных клинических исследований, включая 15 видов опухолевых заболеваний с наличием MSI/dMMR. MSI/dMMR приводит к увеличению ТМВ, делая опухоли восприимчивыми к блокаде PD-1/PD-L1 [32]. В различных исследованиях прямое определение ТМВ также было установлено в качестве прогностического биомаркера для иммунотерапии [33, 34]. Однако недавно представленные данные свидетельствуют о том, что не все пациенты с опухолями MSI/dMMR также имеют высокий уровень ТМВ [35]. Кроме этого, высокий показатель ТМВ также наблюдается при отсутствии MSI/dMMR [36]. Поэтому необходимо проведение дополнительных исследований для обоснования стратегий выбора MSI/dMMR или ТМВ в качестве биомаркера для ответа на ингибирование контрольных точек.

Профили экспрессии генов

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что профили экспрессии генов воспаления могут превосходить ТМВ в качестве маркера у пациентов с метастатическим ПКР: пациенты были лечены атезолизумабом (анти-PD-L1) или комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом по сравнению с сунитинибом. Показатели экспрессии генов эффекторных Т-клеток, интерферона γ и миелоидного воспалительного гена превосходили ТМВ в прогнозировании ответа на атезолизумаб [37].

В клиническом исследовании III фазы IMmotion 151 были идентифицированы профили экспрессии генов в ПКР, коррелирующие с повышенной выживаемостью больных при лечении комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с лечением сунитинибом. Профиль, характеризующийся высокой

экспрессией эффекторных Т-клеток, был ассоциирован с повышенной беспрогрессивной выживаемостью больных при лечении указанной комбинацией. Аналогичный результат наблюдали при низкой экспрессии генов, связанных с ангиогенезом.

Напротив, лечение сунитинибом показало лучшие результаты у пациентов с опухолями с высокой экспрессией генов ангиогенеза. В подгруппе с низкой экспрессией таких генов медиана выживаемости составила 8,94 мес при лечении атезолизумабом совместно с бевацизумабом против 5,95 мес при лечении сунитинибом. В подгруппе с высокой экспрессией различие не было столь существенным: соответствующие значения составили 12,45 и 10,2 мес. В подгруппе с высокой экспрессией эффекторных Т-клеток медианы составили 12,45 и 8,34 мес, с низкой экспрессией — 9,72 и 8,41 мес соответственно, т.е. высокая экспрессия указывает на повышенную эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба [38].

Дальнейшие исследования необходимы для интеграции вышеупомянутых тканевых биомаркеров в один клинически применимый диагностический алгоритм.

Растворимые биомаркеры

Изучение растворимых биомаркеров для прогнозирования ответа в периферической крови будет иметь несколько преимуществ по сравнению с тканевыми биомаркерами. Например, они легко и неинвазивно доступны и могут изучаться для непрерывного прогнозирования ответа. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 (sPD1 и sPD-L1) также присутствуют в периферической крови [39]. Мало исследований проводилось для изучения sPD-1 и sPD-L1 в качестве биомаркеров ответа на ингибирование контрольных точек. Результаты небольшого исследования показали, что высокие уровни sPD-L1 предсказывают плохой ответ на ниволумаб [40], что противоречит тканевому маркеру PD-L1, поскольку высокая экспрессия ткани PD-L1 указывает на более высокую вероятность ответа на ингибирование контрольной точки. Результаты, полученные у пациентов с раком поджелудочной железы, позволяют предположить, что sPD-1 и sPD-L1 являются скорее индикаторами системного воспаления и не зависят от опухолевой экспрессии PD-L1 [21]. Вместе эти результаты ставят под сомнение способность sPD-1 и sPD-L1 в качестве биомаркеров для ингибирования контрольных точек.

Появляющимся растворимым биомаркером для ингибирования контрольных точек является циркулирующая опухолевая ДНК (цодНК) в периферической крови. Такая цодНК может быть использована для определения ТМВ [41]. Было показано, что ТМВ, измеренный в периферической крови, предсказывает ответ на блокаду контрольной точки [41, 42]. Результаты недавно опубликованных исследований показывают,

что изменения уровня цодНК также могут быть ранними показателями ответа на иммунотерапию [43, 44]. Важно отметить, что это также может помочь отличить псевдопрогрессию от действительно прогрессирующего заболевания у пациентов, получающих иммунотерапию.

Другие перспективные комбинации для лечения рака

Средства, блокирующие PD-1 и CTLA-4, эффективны не у всех пациентов. И даже у тех больных, которые первоначально хорошо отвечали на лечение, могут развиваться рецидивы рака. Это показывает необходимость улучшенного или альтернативного лечения. Известно, что в развитии рака почки важную роль играют метилирование ДНК и модификация гистонов. Проводятся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с ингибиторами гистондеацетилазы [45].

Были исследованы альтернативные ингибиторные рецепторы, которые также могут быть нацелены на противоопухолевую иммунотерапию. Они включают рецепторы TIM-3, LAG-3, TIGIT и B- и Т-лимфоцитассоциированный белок (BTLA), связанные с истощением Т-клеток, а также VISTA, рецептор, обнаруженный в инфильтрирующей опухоли миелидных клетках. Ингибирование этих рецепторов способствовало противоопухолевому иммунному ответу на мышиных моделях. CD96, как было показано, ингибирует активность NK-клеток на моделях мышей [46, 47].

Также изучаются комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек друг с другом или с другими методами лечения. Действительно, комбинация анти-CTLA-4 с анти-PD-1 показала более высокую эффективность по сравнению с индивидуальным введением, но также была связана с увеличением числа побочных эффектов. Многообещающие результаты были показаны на мышах при блокировании метаболизирующего триптофан фермента IDO1, который ингибирует функцию Т-клеток. В настоящее время подобные клинические испытания проводятся на людях [48]. Макрофаги также могут влиять на противоопухолевый иммунитет или даже напрямую ограничивать терапевтические антитела [49]. Поэтому их нарушения через ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R) изучаются в клинических испытаниях вместе с анти-PD-1 после того, как была продемонстрирована эффективность на мышиной модели [50]. Противоопухолевая функция Т-клеток, индуцированная блокадой PD-1 у мышей, также может быть улучшена путем целенаправленного повышения функции митохондрий [51].

Поскольку ингибиторы иммунных контрольных точек работают, устраняя нарушения в иммунной системе, а не непосредственно повышая иммунную

функцию, пациенты могут также извлечь выгоду из комбинированной терапии, которая включает иммуностимулирующие вещества. Модели мышиной меланомы, например, показали, что комбинация анти-CTLA-4 с цитокинами, такими как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), или с антителами, нацеленными на костимуляторные рецепторы, такие как CD40, в синергизме увеличивали отторжение опухоли [52]. Генетически модифицированный вирус простого герпеса предназначен для репликации в опухолевых клетках и высвобождения GM-CSF, тем самым привлекая иммунные клетки в опухолевую среду. Вирус был протестирован в недавних клинических испытаниях в комбинации с CTLA-4 или PD-1 у пациентов с меланомой на поздней стадии, что привело к увеличению частоты ответа на лечение по сравнению с только ингибиторами иммунной контрольной точки [53].

Даже нормализация кишечной микрофлоры может улучшить результаты терапии на основе ингибитора иммунной контрольной точки. Введение только кишечных *Bifidobacteria* было связано со снижением роста опухоли на мышиной модели путем стимулирования опосредованных дендритными клетками ответов CD8⁺ Т-клеток. Важно отметить, что введение данных бактерий также улучшило терапевтический эффект от лечения анти-PD-1 у этих мышей [54]. В аналогичном исследовании введение *Bacteroides fragilis* стерильным мышам, получавшим анти-CTLA-4, привело к снижению роста опухоли [55]. Исследования на людях также позволили связать наличие здоровой кишечной микрофлоры *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* с благоприятным исходом для лечения анти-PD-1 [56]. Как было показано, в группе больных ПКР, получавших антибиотики до или сразу после иммунотерапии, блокирующей PD-1 или PD-L1, была существенно меньшая выживаемость по сравнению с группой пациентов, не принимавших антибиотики [57]. Выявлена связь ответа на ингибирование иммунологических контрольных точек у больных ПКР с составом микробиоты: *A. muciniphila* и *Bacteroides salyersiae* были

широко представлены у не отвечающих на PD-блокаду пациентов, в то время как *Bacteroides* или *A. muciniphila* могли восстанавливать эффективность ингибирования контрольных точек [58].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что пациенты тоже могут получить пользу от надлежащего лечения кишечной микрофлоры во время лечения ингибитором иммунной контрольной точки.

Заключение

Несмотря на то что таргетная терапия PD-1/PD-L1 и CTLA-4 смогла увеличить среднюю продолжительность жизни больных раком, смертность среди пациентов на поздней стадии заболевания остается высокой, что подчеркивает необходимость дальнейших инноваций в этой области. К таковым относятся комбинаторные схемы терапии, одобренные к использованию в текущем году. Как анти-PD-1-, так и анти-CTLA-4-терапия, по-видимому, более эффективна у пациентов с ранее существовавшим противоопухолевым иммунитетом. Это позволяет предположить, что у пациентов без такого иммунитета эти препараты не способны опосредовать противоопухолевые иммунные ответы, на что указывает связь иммунного ответа с накопленными изменениями в геноме опухолевых клеток и, следовательно, с количеством специфических антигенов. Важны и многие функциональные характеристики как клеток опухоли, так и эффекторных Т-клеток, что можно выявлять с помощью соответствующих биомаркеров. Появилась определенная конкретика по значению микробиома и отдельных его компонентов для успеха терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. По мере того, как наше понимание механизмов действия этих препаратов будет улучшаться, открываются возможности для их совершенствования. За счет комбинации используемых в настоящее время ингибиторов иммунных контрольных точек с новыми средствами, к которым относятся иммуномодуляторы, есть надежда помочь тем пациентам, у которых неэффективны действующие схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ahmed Y., Osman N., Sheikh R. et al. A new era and advances in renal cell carcinoma. *Cancer Ther Oncol Int J* 2017;6(4):555692. DOI: 10.19080/STOIJ.2017.06.555692.
2. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А. и др. Опухоли почек. *Русский медицинский журнал* 2014;(17):2. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kupriyanov Yu.A. et al. Tumors of the kidneys. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2014;(17):2. (In Russ.).]
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. *Онкоурология* 2013;9(1):28–33. [Mat-

- veev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2013;9(1):28–33. (In Russ.).
5. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67. [Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2018;14(2):54–67. (In Russ.).]
6. Santoni M., Massari F., Di Nunno V. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context* 2018;7:212528. DOI: 10.7573/dic.212528.
7. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086.
8. Xiao X., Lao X.M., Chen M.M. et al. PD-1hi identifies a novel regulatory b-cell population in human hepatoma that promotes disease progression. *Cancer Discov* 2016;6(5):546–59. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1408.
9. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
10. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S. et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016;375(9):819–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
11. Gao J., Ward J.F., Pettaway C.A. et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 2017;23(5):551–5. DOI: 10.1038/nm.4308.
12. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y. et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016;7:10501. DOI: 10.1038/ncomms10501.
13. Arlauckas S.P., Garriss C.S., Kohler R.H. et al. *In vivo* imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med* 2017;9(389). DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3604.
14. Lai Y., Zeng T., Liang X. et al. Cell death-related molecules and biomarkers for renal cell carcinoma targeted therapy. *Cancer Cell Int* 2019;19:221. DOI: 10.1186/s12935-019-0939-2.
15. 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.
16. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):297–310. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2.
17. 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.
18. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
19. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion 151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10189):2404–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8.
20. Park S.S., Dong H., Liu X. et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced Abscopal effect. *Cancer Immunol Res* 2015;3(6):610–9. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138.
21. Kruger S., Ilmer M., Kobold S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):268. DOI: 10.1186/s13046-019-1266-0.
22. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03065179*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065179>.
23. Chevrier S., Levine J., Zanutelli V.R.T. et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell* 2017;169(4):736–49. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.016.
24. Chen L., Zhu D., Feng J. et al. Overexpression of HHLA2 in human clear cell renal cell carcinoma is significantly associated with poor survival of the patients. *Cancer Cell Int* 2019;19:101. DOI: 10.1186/s12935-019-0813-2.
25. MEHTA, Vimal D., RASTELLI, Luca, SAPRA, Aparna Katoh. A novel approach for treatment of cancer using immunomodulation. Patent WO 2017/011831 A1.
26. Goldsberry W.N., Londoño A., Randall T.D. et al. Review of the role of Wnt in cancer immunomodulation. *Cancers* 2019;11(6):771. DOI: 10.3390/cancers11060771.
27. Shrimali R.K., Ahmad S., Verma V. et al. Concurrent PD-1 blockade negates the effects of OX40 agonist antibody in combination immunotherapy through inducing T-cell apoptosis. *Cancer Immunol Res* 2017;5(9):755–66. DOI: 10.1158/2326-6066.
28. Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D. et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018;554(7693):538–43. DOI: 10.1038/nature25492.
29. Grenda A., Nicó M., Szczurek M. et al. MicroRNAs aid the assessment of programmed death ligand 1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2019;17(6):5193–200. DOI: 10.3892/ol.2019.10207.
30. Zhang Q., Di W., Dong Y. et al. High serum miR-183 level is associated with poor responsiveness of renal cancer to natural killer cells. *Tumour Biol* 2015;36(12):9245–9. DOI: 10.1007/s13277-015-3604-y.
31. Wang Q., Lin W., Tang X. et al. The roles of microRNAs in regulating the expression of PD-1/PD-L1 immune checkpoint. *Int J Mol Sci* 2017;18(12). DOI: 10.3390/ijms18122540.
32. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F. et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(4):610–7. DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
33. Endris V., Buchhalter I., Allgauer M. et al. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels. *Int J Cancer* 2019;144(9):2303–12. DOI: 10.1002/ijc.32002.
34. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E. et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 2018;30(1):44–56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
35. Salem M.E., Puccini A., Grothey A. et al. 1835PDComparative molecular analysis between microsatellite instability-high (MSI-H) tumors with high tumor mutational burden (TMB-H) versus MSI-H tumors with TMB-intermediate/low. *Ann Oncol* 2018;29. DOI: 10.1093/annonc/mdy303.005.
36. Fabrizio D.A., George T., Dunne R. et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(4):610–7. DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
37. McDermott D.F., Huseini M.A., Atkins M.B. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24(6):749–57. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3.
38. Rini B.I. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib. *ESMO 2018 Congress. Abstract LBA31*.
39. Kruger S., Legenstein M.L., Rosgen V. et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble

- programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2017;6(5):e1310358. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1310358.
40. Costantini A., Julie C., Dumenil C. et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1452581. DOI 10.1080/2162402X.2018.1452581.
 41. Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* 2018;24(9):1441–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0134-3.
 42. Kim E.S., Velcheti V., Mekhail T. et al. LBA55 Primary efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):mdy424.067.
 43. Lee J.H., Long G.V., Boyd S. et al. Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2017;28(5):1130–6. DOI: 10.1093/annonc/mdx026.
 44. Goldberg S.B., Narayan A., Kole A.J. et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2018;24(8):1872–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1341.
 45. Xing T., He H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology. *Clin J Cancer Res* 2016;28(1):80–91. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.09.
 46. Blake S.J., Dougall W.C., Miles J.J. et al. Molecular pathways: targeting CD96 and TIGIT for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(21):5183–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0933.
 47. Glen M.C., Tsuyoshi F., Gabriela M.W. et al. TIGIT marks exhausted T cells, correlates with disease progression, and serves as a target for immune restoration in HIV and SIV infection. *PLoS Pathog* 2016;12(1). DOI: 10.1371/journal.ppat.1005349.
 48. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A. et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017;168(4). DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
 49. Arlauckas S.P., Garriss C.S., Kohler R.H. et al. *In vivo* imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med* 2017;9(389). DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3604.
 50. Antonios J.P., Soto H., Everson R.G. et al. Immunosuppressive tumor-infiltrating myeloid cells mediate adaptive immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2017;19(6):796–807. DOI: 10.1093/neuro-onc/nw287.
 51. Chamoto K., Chowdhury P.S., Kumar A. et al. Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):E761–70. DOI: 10.1073/pnas.1620433114.
 52. Sorensen M.R., Holst P.J., Stefensen M.A. et al. Adenoviral vaccination combined with CD40 stimulation and CTLA-4 blockage can lead to complete tumor regression in a murine melanoma model. *Vaccine* 2010;28(41):6757–64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.066.
 53. Ribas A., Dummer R., Puzanov I. et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017;170(6):1109–19.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027.
 54. Sivan A., Corrales L., Hubert N. et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084–9. DOI: 10.1126/science.aac4255.
 55. Vétizou M., Pitt J.M., Daillière R. et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350(6264):1079–84. DOI: 10.1126/science.aad1329.
 56. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):97–103. DOI: 10.1126/science.aan4236.
 57. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7. DOI: 10.1126/science.aan3706.
 58. Derosa L., Iebba V., Albiges L. et al. Gut microbiome composition to predict resistance in renal cell carcinoma (RCC) patients on nivolumab. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4519. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4519.

Вклад авторов

А.А. Коротаева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Н.В. Апанович: обзор публикаций по теме статьи;
 Э.А. Брага: поиск публикаций по теме;
 В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи;
 А.В. Карпукhin: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.A. Korotaeva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 N.V. Apanovich: review of publications on the topic of the article;
 E.A. Braga: search for publications on the topic;
 V.B. Matveev: review of publications on the topic of the article, manuscript editing;
 A.V. Karpukhin: research design, review of publications on the topic of the article, scientific manuscript editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Коротаева/A.A. Korotaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0083-3005>
 Н.В. Апанович/N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0003-4539-5424>
 Э.А. Брага/E.A. Braga: <http://orcid.org/0000-0001-5188-4094>
 В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А.В. Карпукhin/A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы.

Financing. This work was carried the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Статья поступила: 11.10.2019. **Принята к публикации:** 19.11.2019.

Article submitted: 11.10.2019. **Accepted for publication:** 19.11.2019.

Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой?

М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев, А.В. Климов, К.М. Фигурин, А.А. Киричек, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии у больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом $PADUA \geq 8$ и/или $RENAL \geq 7$ и функционирующей контралатеральной почкой.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 114 больных раком почки cT1–3aN0M0: 57 (50,0 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом $PADUA \geq 8$ и/или $RENAL \geq 7$ и функционирующей контралатеральной почкой (основная группа) и 57 (50,0 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (контрольная группа). Группы пациентов были сопоставимы по демографическим характеристикам, нефрометрическому и морфологическим признакам опухоли, исходной почечной функции ($p > 0,05$ для всех). Медиана наблюдения — $52,0 \pm 23,6$ (9,1–138,5) мес.

Результаты. Технически сложные резекции почки были ассоциированы с увеличением медианы операционного времени (на 39 мин; $p = 0,06$), объема кровопотери (на 319 мл; $p < 0,0001$) и частоты послеоперационных осложнений (21,1 и 8,8 % соответственно; $p = 0,056$) за счет нежелательных явлений I–II степеней тяжести по сравнению с радикальной нефрэктомией. Мочевой затек развился у 8,8 % больных основной группы; других различий структуры послеоперационных осложнений в группах не отмечено. Частота прогрессирования хронической болезни почек была выше после радикальной нефрэктомии, чем после резекции почки (40,0 и 31,6 % соответственно; $p = 0,050$), в том числе за счет развития хронической болезни почек III–IV стадий (31,6 и 26,3 % соответственно; $p = 0,034$). Значимых различий отдаленной выживаемости между пациентами основной и контрольной групп, в том числе при стратификации результатов по полу, возрасту, стадии исходной хронической болезни почек, индексам $PADUA$ и $RENAL$, не выявлено: 5-летняя безрецидивная выживаемость — 94,1 и 92,2 % ($p = 0,223$), ракоспецифическая выживаемость — 92,3 и 90,8 % ($p = 0,443$), кардиоспецифическая выживаемость — 91,6 и 77,9 % ($p = 0,549$), общая выживаемость — 89,8 и 70,7 % соответственно ($p = 0,858$).

Заключение. Резекция почки — эффективный и безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом $PADUA \geq 8$ и/или $RENAL \geq 7$ и нормальной контралатеральной почкой, обеспечивающий преимущество в отношении почечной функции без снижения выживаемости по сравнению с радикальной нефрэктомией.

Ключевые слова: резекция почки, радикальная нефрэктомия, нефрометрический индекс $PADUA \geq 8$, $RENAL \geq 7$

Для цитирования: Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49

Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney?

M.I. Volkova, V.A. Ridin, V.A. Cherniayev, A.V. Klimov, K.M. Figurin, A.A. Kirichek, V.B. Matveev

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

Objective: to compare the results of partial (PN) and radical nephrectomy (RN) in patients with renal parenchymal tumors with nephrometric $PADUA$ index ≥ 8 and/or $RENAL$ index ≥ 7 and functioning contralateral kidney.

Materials and methods. Medical data of 114 consecutive patients with renal cell carcinoma (RCC) cT1–3aN0M0 and functioning contralateral kidney were included into the study: 57 (50.0 %) persons undergone PN for tumors with nephrometric $PADUA$ index ≥ 8 and/or $RENAL$ index ≥ 7 (the main group), and 57 (50.0 %) patients undergone RN (the control group). The groups were comparable with regards to demographic characteristics, nephrometric parameters, morphological tumor features, and baseline glomerular filtration rate ($p > 0.05$ for all). Median follow-up — 52.0 ± 23.6 (9.1–138.5) months.

Results. Technically complicated PNs were associated with an increase of median surgery time (by 39 min, $p = 0.06$), blood loss (by 319 ml, $p < 0.0001$) and postoperative complications rate (21.1 % vs 8.8 % respectively, $p = 0.056$) on account of grade I–II adverse events comparing with RN. Urinary leakage developed in 8.8 % patients following PN; there was no other difference in postoperative complications structure

within the groups. Chronic kidney disease (CKD) progression rate was significantly higher in RN than in PN group (40 % vs 31.6 % respectively, $p = 0.050$), including more frequent development of CKD stages III–IV (31.6 % vs 26.3 % respectively; $p = 0.034$). There was no difference of long-term survival between PN and RN groups, and that included survival results stratified according to gender, age, baseline CKD stage, PADUA and RENAL indexes. Five-year recurrence-free survival was 94.1 % vs 92.2 % ($p = 0.223$), cancer-specific survival – 92.3 % vs 90.8 % ($p = 0.443$), cardio-specific survival – 91.6 % vs 77.9 % ($p = 0.549$), overall survival – 89.8 % vs 70.7 % respectively ($p = 0.858$).

Conclusion. PN is effective and safe method of treatment in patients with renal parenchymal tumors with PADUA index ≥ 8 and/or RENAL index ≥ 7 and functioning contralateral kidney, providing significant functional benefit without survival compromising when compared with RN.

Key words: partial nephrectomy, radical nephrectomy, nephrometric index PADUA ≥ 8 , RENAL ≥ 7

For citation: Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):39–49. (In Russ.).

Введение

Стандартным подходом к лечению пациентов с опухолями единственной, единственной функционирующей почки и двусторонним опухолевым поражением почечной паренхимы является резекция почки. В течение последнего десятилетия стойко укоренилось мнение об эквивалентности онкологических результатов радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения при клинически локализованном почечно-клеточном раке у больных с нормальной второй почкой. Основанием этому являются результаты единственного рандомизированного исследования III фазы, проведенного EORTC-GU, сравнивавшего органосохраняющее и органонуносящее хирургическое лечение при удобных для резекции опухолях почки < 4 см, запланированного в дизайне non-inferiority и преждевременно закрытого из-за плохого набора пациентов. Анализ выживаемости, проведенный согласно группе рандомизации, продемонстрировал тенденцию к уменьшению общей выживаемости в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией при медиане наблюдения 9,3 года (отношение шансов (ОШ) 1,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–2,16; $p = 0,03$). Недостаточное количество рецидивов и смертей у незапланированно малого числа больных не позволило адекватно провести сравнение безрецидивной и специфической выживаемости между группами [1]. Тем не менее методика органосохраняющего лечения стала стандартом задолго до получения результатов рандомизированного исследования и надежно вошла в хирургическую практику.

Совершенствование операционной техники привело к накоплению опыта технически сложных органосохраняющих операций при неудобных для резекции опухолях почечной паренхимы (как правило, определяемых как новообразования > 7 см, расположенные интрапаренхиматозно или в области почечного синуса), в том числе у пациентов с нормальной контралатеральной почкой. Онкологическая безопасность и функциональный исход технически сложных резекций почки практически не изучались.

Целью настоящего исследования являлось определение целесообразности выполнения подобных операций на основании оценки результатов в ретроспективной серии наблюдений одного хирургического центра.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 114 больных раком почки cT1–3aN0M0, получавших хирургическое лечение в отделении урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2002 по 2017 г. Основной группой являлись 57 (50,0 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по электроным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых обуславливали техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу ≥ 8 баллов по шкале PADUA и/или ≥ 7 баллов по шкале RENAL. Пятьдесят семь (50,0 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия, отобраны в контрольную группу для сравнительной оценки результатов технически сложной резекции почки, выполненной по электроным показаниям, и органонуносящего лечения.

Медиана возраста 57 больных основной группы составила 52,2 (26–80) года. Соотношение мужчин и женщин – 1,1:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа – 30 (52,6 %), слева – 27 (47,4 %)). Один опухолевый узел был выявлен у 56 (98,2 %), 2 – у 1 (1,8 %) больного. В группе доминировали новообразования среднего сегмента (38 (66,7 %)), в том числе распространяющиеся на полюс почки (3 (3,6 %)); опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 10 (17,5 %) и 9 (15,8 %) наблюдениях соответственно. Большинство опухолей выходило за полюсную линию (51 (89,5 %)), в том числе более чем на 50 % (5 (8,9 %)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,5 (3,5–9,0) см, при этом доминировали опухоли с наибольшим диаметром 4,1–7 см (49 (86,0 %)), у 4 (7,0 %) больных новообразования превышали 7 см в диаметре;

в 4 (7,0 %) случаях размер опухолевых очагов был не более 4 см. Чаще всего опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (38 (66,7 %)) или полностью эндофитным ростом (16 (28,1 %)) и локализовались по медиальной поверхности органа (54 (94,7 %)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 22 (38,6 %) больных; в 15 (26,3 %) случаях опухолевые очаги располагались менее чем в 4 мм от почечного синуса, у 24 (42,1 %) пациентов расстояние от синуса до опухоли составляло от 4 до 7 мм, и только в 18 (31,6 %) наблюдениях опухоль отстояла от почечного синуса более чем на 7 мм. Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале PADUA составила 9 (8–12), при этом у 22 (38,6 %) пациентов сумма баллов была ≥ 10 . Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL равнялась 8 (7–11), сумма баллов ≥ 10 имела место в 11 (19,3 %) случаях. Категория cT1a диагностирована у 14 (24,6 %), cT1b – у 41 (71,9 %), cT2a – у 2 (3,5 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного. У 33 (57,9 %) пациентов выявлены клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых доминировали артериальная гипертензия (38 (66,7 %)), ишемическая болезнь сердца (38 (66,7 %)), ожирение (22 (38,5 %)) и сахарный диабет (11 (19,3 %)). У 35 (61,4 %) больных имели место заболевания, обладающие потенциально негативным влиянием на почечную функцию, такие как мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, сахарный диабет и подагра. Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 5,0 (2–9). По классификации Американского общества анестезиологов (ASA) операционный риск расценен как ASA 1–2 у 36 (63,1 %), ASA 3–4 – у 21 (36,9 %) пациентов. Исходная функция почек оценивалась у всех больных. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в группе составила 78,3 (26–142) мл/мин/1,73 м². Всем пациентам в связи с наличием опухоли почки установлен диагноз хронической болезни почек (ХБП), при этом клинически значимое снижение почечной функции (ХБП III стадии) имело место у 4 (7,0 %) пациентов.

Контрольная группа, включившая 57 больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ($p > 0,05$ для всех). В группе резекции медиана диаметра опухоли была достоверно, но незначительно меньше (4,5 и 5,0 см соответственно; $p = 0,019$). Кроме этого, имел место дисбаланс распределения I и II стадий ХБП между группами ($p = 0,023$), что, однако, не отражалось на сопоставимости частот клинически значимой ХБП ($p = 0,119$) (табл. 1).

Всем больным основной группы выполнили резекцию почки (открытую – 56 (98,2 %), лапароскопическую – 1 (0,8 %)). В 1 (1,6 %) случае резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 56 (98,2 %) – в условиях ишемии почечной паренхимы (путем пережатия почечной артерии – 24 (42,1 %), почечных артерии и вены – 30 (52,6 %), сегментарной артерии – 2 (3,5 %)). Тепловая ишемия использовалась в 37 (64,9 %) (медиана длительности – 21 (10–47) мин), холодная – в 19 (33,3 %) наблюдениях (медиана длительности – 23 (6–35) мин). Энуклеация выполнена в 2 (3,5 %), резекция – в 55 (96,5 %) случаях. У 56 (98,2 %) пациентов удален 1, у 1 (1,8 %) – 2 опухолевых узла. Резекция элементов собирательной системы потребовалась во время 22 (38,6 %) операций. Для осуществления гемостаза накладывали гемостатические швы, дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивали (после установки мочеточникового стента – в 4 (7,0 %) случаях).

Всем пациентам группы контроля выполнена радикальная нефрэктомия (открытая – 31 (54,4 %), лапароскопическая – 26 (45,6 %)).

Ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении.

Медиана наблюдения за всеми пациентами составила $52,0 \pm 23,6$ (9,1–138,5) мес и не имела значимых различий между группами резекции почки ($51,1 \pm 18,8$ мес) и радикальной нефрэктомии ($56,2 \pm 12,4$ мес) ($p = 0,143$).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Степень тяжести осложнений резекции почки оценивалась по классификации Clavien–Dindo [2]. Почечная функция оценивалась с помощью вычисления расчетной СКФ по формуле the Modification of Diet in Renal Disease study, ее изменения классифицировались по системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification до хирургического лечения и в позднем послеоперационном периоде (> 28 дней) [3], по системе RIFLE – в раннем послеоперационном периоде (≤ 28 дней) [4]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 19.0 для Windows.

Результаты

По сравнению с радикальной нефрэктомией технически сложные резекции почки были ассоциированы с увеличением медианы операционного времени

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, подвергнутых резекции почки или радикальной нефрэктомии

Table 1. Comparative characteristics of patients undergoing partial or radical nephrectomy

Характеристика Characteristic	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Возраст, медиана ± σ, лет Age, median ± σ, years	52,2 ± 12,9	55,3 ± 9,7	0,145
Возраст ≥60 лет, n (%) Age ≥60 years, n (%)	19 (33,3)	15 (26,3)	0,270
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	30 (52,6) 27 (47,4)	28 (49,1) 29 (52,6)	0,160
Сторона поражения, n (%): Affected side, n (%): правая right левая left	30 (52,6) 27 (47,4)	33 (57,9) 24 (42,1)	0,353
Диаметр опухоли почки, медиана ± σ, см Kidney tumor diameter, median ± σ, cm	4,5 ± 1,2	5,0 ± 1,1	0,019
Категория cT, n (%): cT category, n (%): cT1a cT1b cT2a cT3a	14 (24,6) 41 (71,9) 2 (3,5) 0	9 (15,8) 43 (75,4) 4 (7,0) 1 (1,8)	0,423
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	0	0	—
Категория M1, n (%) M1 category, n (%)	0	0	—
Индекс Чарльсона, медиана ± σ (min–max) Charlson Index, median ± σ (min–max)	5,0 ± 1,2	5,0 ± 2,3	0,236
Болезни, влияющие на почечную функцию, n (%) Diseases affecting renal function, n (%)	35 (61,4)	41 (71,9)	0,160
ASA, n (%): ASA 1 ASA 2 ASA 3 ASA 4	4 (7,0) 32 (56,1) 21 (36,8) 0	8 (14,0) 35 (61,4) 13 (22,8) 1 (1,8)	0,226
Скорость клубочковой фильтрации, медиана ± σ (min–max), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, median ± σ (min–max), ml/min/1.73 m ²	78,3 ± 28,5	85,6 ± 20,7	0,120
Стадия хронической болезни почек, n (%): Chronic kidney disease stage, n (%): I II III	25 (43,9) 28 (49,1) 4 (7,0)	12 (21,1) 36 (63,2) 9 (15,8)	0,023
Стадия хронической болезни почек III–IV, n (%): Chronic kidney disease, stage III–IV, n (%):	4 (7,0)	9 (15,8)	0,119

с 127,2 до 166,5 мин соответственно ($p = 0,06$) и объема кровопотери с 243,5 до 562,5 мл соответственно ($p < 0,0001$). Частота гемотрансфузий в группах была одинакова (1,8 и 1,8 % соответственно; $p = 0,216$).

У 2 (3,6 %) пациентов основной группы зарегистрировано трудноконтролируемое кровотечение из зоны резекции почки во время операции. Интраоперационных осложнений радикальной нефрэктомии в группе контроля не было. Разница частоты интраоперационных осложнений между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,248$).

Отмечена тенденция к увеличению частоты послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых резекции почки, по сравнению с радикальной нефрэктомией (12 (21,1 %) и 5 (8,8 %) случаев соответственно; $p = 0,056$) за счет нежелательных явлений I–II степеней тяжести (11 (19,3 %) и 2 (3,5 %) наблюдения соответственно; $p = 0,131$). Частота тяжелых осложнений в обеих группах была низкой и не различалась (1 (1,8 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно).

Специфическим осложнением резекции почки являлось развитие мочевых затеков у 5 (8,8 %) больных. Других различий структуры послеоперационных осложнений органосохраняющих и органоуносящих операций не отмечено. В основной группе были зарегистрированы: 1 (1,8 %) кровотечение из зоны операции, ликвидированное консервативно, 2 (3,5 %) тромбоза вен нижних конечностей и 1 (1,8 %) тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, послужившие показанием к назначению антикоагулянтов, а также 1 (1,8 %) пневмония, по поводу которой проводилась антибактериальная терапия, с эффектом. У больных группы контроля в структуре осложнений фигурировали: отечный панкреатит, купированный антисекреторной терапией (3 (5,3 %)), пневмония, потребовавшая назначения антибактериальных препаратов (3 (5,3 %)), и 1 (1,8 %) кровотечение из зоны операции, послужившее показанием к экстренной операции.

Частота острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде была достоверно выше в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией (25 (43,9 %) и 21 (36,8 %) случаев соответственно; $p = 0,131$) за счет значимого увеличения частоты транзиторного повышения креатинина сыворотки крови, соответствовавшего категории R системы RIFLE (21 (36,8 %) и 9 (15,8 %) пациентов соответственно; $p = 0,026$). Частота более глубоких функциональных изменений (категории I, F, L) между группами достоверно не различалась ($p > 0,05$ для всех). Несмотря на это, обращает на себя внимание несколько более высокая частота острого снижения почечной функции категории F в группе радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки (5 (8,8 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно; $p = 0,105$).

В позднем послеоперационном периоде отмечена тенденция к увеличению медианы СКФ в группе органосохраняющего лечения по сравнению с группой контроля (68,6 и 65,2 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p = 0,074$). В обеих группах медиана отклонения СКФ по сравнению с исходной была отрицательной, однако величина изменения данного показателя была достоверно больше у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, по сравнению с резекцией почки (–29,6 и –8,7 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p = 0,021$). У большинства пациентов обеих групп отмечено постепенное снижение СКФ (в основной группе – 49 (86,0 %), в группе контроля – 52 (91,1 %)). Быстрое уменьшение СКФ (>5 мл/мин/1,73 м² в год) зарегистрировано у 3 (5,3 %) пациентов основной и 4 (7,0 %) больных контрольной группы ($p = 0,500$). Частота стабилизации СКФ (колебания СКФ в рамках ± 5 мл/мин/1,73 м² по сравнению с исходным показателем) оказалась несколько выше у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию почки (5 (8,9 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно). Среди пациентов, получавших органосохраняющее лечение, в 7 (12,3 %) случаях зарегистрировано увеличение СКФ, чего не наблюдалось ни у одного больного после радикальной нефрэктомии ($p > 0,05$ для всех). Радикальная нефрэктомия оказалась ассоциирована с достоверным увеличением частоты прогрессирования ХБП (26 (40 %) и 18 (31,6 %) пациентов соответственно; $p = 0,050$), в том числе за счет развития ХБП III–IV стадий (18 (31,6 %) и 15 (26,3 %) больных соответственно; $p = 0,034$) по сравнению с резекцией почки.

Группы резекции почки и радикальной нефрэктомии были сопоставимы по основным патоморфологическим характеристикам удаленной опухоли. Во всех образцах верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный – в 51 (89,5 %) и 51 (89,5 %), несветлоклеточный – в 6 (9,5 %) и 6 (9,5 %) препаратах соответственно). Доминировали опухоли степеней анаплазии G_{1–2} (51 (89,5 %) и 52 (91,3 %) образца соответственно) ($p > 0,05$ для всех). Среди больных, подвергнутых резекции почки, категория pT расценена как pT1a, pT1b, pT2a и pT3a в 9 (15,8 %), 42 (73,7 %), 4 (7,0 %) и 2 (3,5 %) случаях, в группе контроля – в 14 (24,6 %), 35 (61,4 %), 2 (3,5 %) и 6 (10,5 %) соответственно ($p > 0,05$ для всех). Регионарных метастазов не выявлено ни у одного пациента, подвергнутого радикальной нефрэктомии. Опухолевых клеток по краю хирургического разреза не выявлено ни в одном препарате после резекции почки.

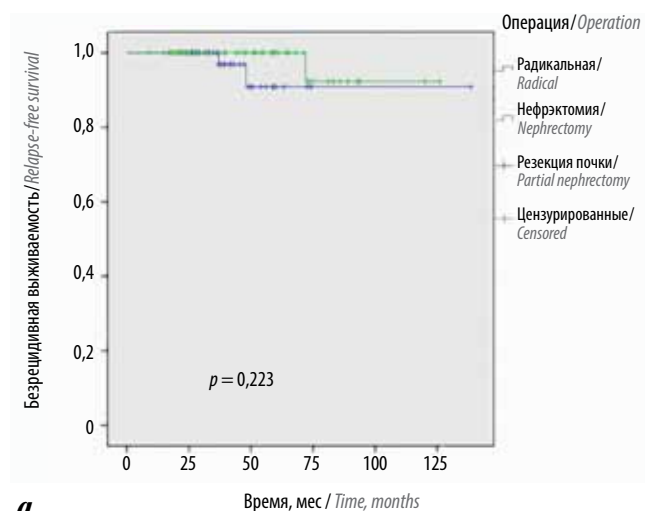
Прогрессирование почечно-клеточного рака развивалось у 6 (10,5 %) пациентов после резекции почки и у 5 (8,8 %) больных после радикальной нефрэктомии ($p = 0,271$), в среднем, через 26,8 и 39,1 мес соответственно ($p = 0,311$). Среди пациентов, подвергнутых

органосохраняющему лечению, местный рецидив (как проявление мультифокального роста рака почки) диагностирован в 2 (3,6 %) случаях (в 1 (1,8 %) наблюдении — в сочетании с метастазом в правое легкое). Только отдаленные метастазы выявлены у 4 (6,9 %) больных. У всех 5 (8,8 %) больных с рецидивом рака почки после радикальной нефрэктомии диагностированы множественные отдаленные метастазы.

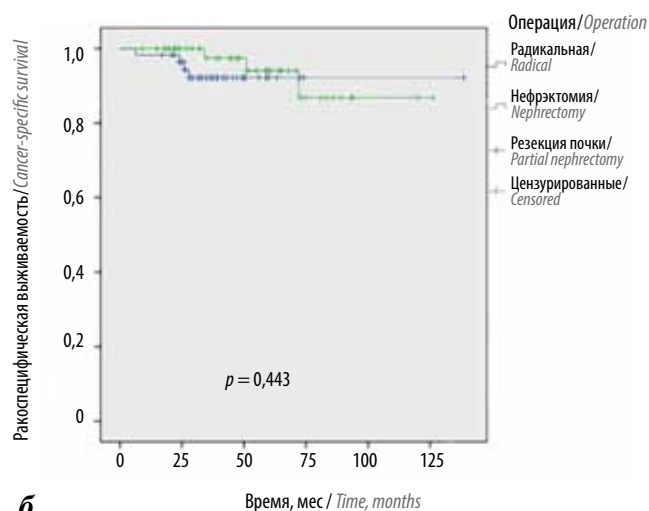
При медиане наблюдения 51,1 мес из 57 больных, подвергнутых резекции почки, 50 (87,7 %) пациентов живы: 48 (84,2 %) — без признаков болезни, 2 (3,5 %) — с метастазами; 7 (12,3 %) умерли: 1 (1,8 %) — от прогрессирования рака почки, 1 (1,8 %) — от рака предстательной железы, 5 (8,8 %) — от кардиологических заболеваний. При медиане наблюдения 56,2 мес из 57 пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, 53 (93,0 %) больных живы: 51

(89,5 %) — без признаков болезни, 2 (3,5 %) — с метастазами; 4 (7,0 %) умерли: 2 (3,5 %) — от рака почки, 2 (3,5 %) — от кардиологических заболеваний.

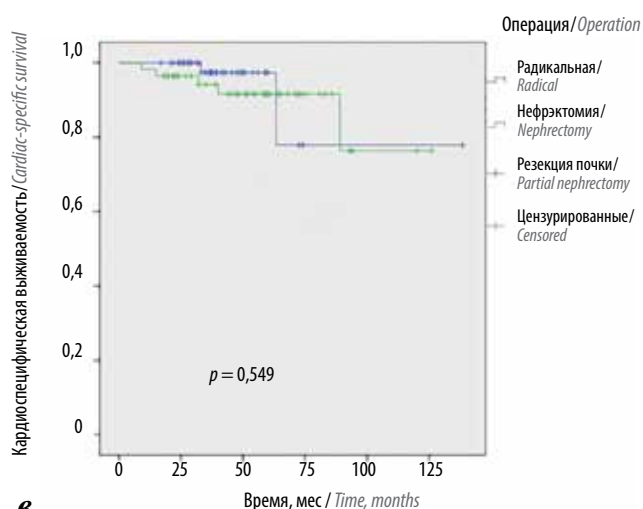
Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых резекции почки, и пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, составила 94,1 и 92,2 % ($p = 0,223$), ракоспецифическая выживаемость — 92,3 и 90,8 % ($p = 0,443$), кардиоспецифическая выживаемость — 91,6 и 77,9 % ($p = 0,549$), общая выживаемость — 89,8 и 70,7 % соответственно ($p = 0,858$) (см. рисунок). Медианы данных показателей не достигнуты. Значимых различий отдаленной выживаемости между лечебными группами, в том числе при стратификации по полу, возрасту, ASA, наличию ожирения, высокому индексу Чарльсона, стадии исходной ХБП, индексам PADUA и RENAL, не выявлено ($p > 0,05$ для всех).



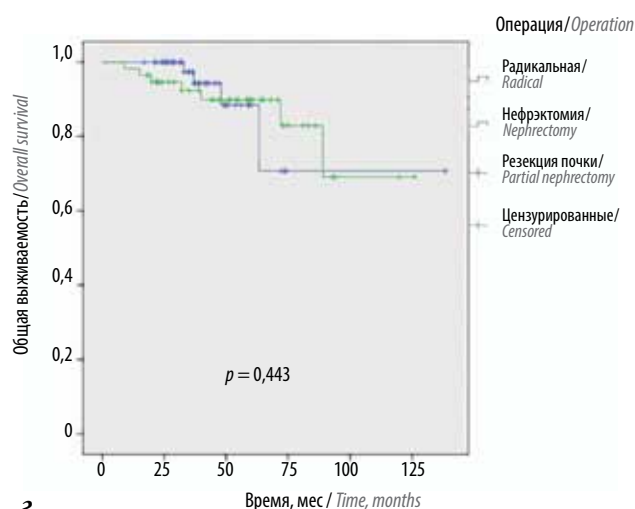
а



б



в



г

Выживаемость больных раком почки в зависимости от объема хирургического вмешательства: а — безрецидивная; б — ракоспецифическая; в — кардиоспецифическая; г — общая

Survival of patient with renal cell carcinoma according to the type of surgery: а — recurrence-free; б — cancer-specific; в — cardiac-specific; г — overall

Таблица 2. Результаты резекции почки и радикальной нефрэктомии

Table 2. Results of partial and radical nephrectomy

Результат Result	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Длительность операции, мин Surgery time, min	166,5 ± 144,7	127,2 ± 41,5	0,06
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml	562,5 ± 288,8	243,5 ± 230,6	<0,0001
Гемотрансфузия, n (%) Hemotransfusion, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	0,216
Осложнения, n (%): Complications, n (%):			
интраоперационные intraoperative	2 (3,6)	0	0,248
послеоперационные postoperative	12 (21,1)	5 (8,8)	0,056
Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo, n (%): Clavien–Dindo severity of postoperative complications, n (%):			0,131
I	5 (8,8)	0	
II	6 (10,5)	2 (3,5)	
III	1 (1,8)	0	
IV	0	1 (1,8)	
V	0	0	
Структура осложнений, n (%) Complication type, n (%)			
Кровотечение Bleeding	1 (1,8)	1 (1,8)	0,752
Мочевой затек Urine leakage	5 (8,8)	0	0,029
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	0	1 (1,8)	0,500
Тромбоз вен нижних конечностей Lower extremities vein thrombosis	2 (3,5)	0	0,248
Отечный панкреатит Edematous pancreatitis	0	3 (5,3)	0,122
Пневмония Pneumonia	1 (1,8)	3 (5,3)	0,309
Функциональные результаты, n (%) Functional results, n (%)			
Острое снижение почечной функции Acute kidney injury	25 (43,9)	21 (36,8)	0,131
RIFLE:			
R (isk)	21 (36,8)	9 (15,8)	0,026
I (njury)	3 (5,3)	7 (12,3)	0,256
F (ailure)	1 (1,8)	5 (8,8)	0,105
L (ost function)	0	0	—
E (nd stage)	0	0	—
Острый диализ Acute dialysis	2 (3,5)	1 (1,8)	0,500

Результат Result	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Прогрессирование хронической болезни почек Chronic kidney disease progression	18 (31,6)	26 (40)	0,050
Новые случаи ХБП III–IV стадии New cases of CKD, stage III–IV	15 (26,3)	18 (31,6)	0,034
Рецидив рака почки, n (%) <i>Kidney cancer relapse, n (%)</i>			
Рецидив Relapse	6 (10,5)	5 (8,8)	0,136
Местный Local	1 (1,8)	0	
Метастазы Metastases	4 (6,9)	5 (8,8)	0,271
Местный и метастазы Local and metastases	1 (1,8)	0	
Пятилетняя выживаемость, % <i>Five-year survival rate, %</i>			
Безрецидивная Recurrence-free	94,1	92,2	0,223
Ракоспецифическая Cancer-specific	92,3	90,8	0,443
Кардиоспецифическая Cardiac-specific	91,6	77,9	0,549
Общая Overall	89,8	70,7	0,858

Основные данные сравнительного анализа результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии приведены в табл. 2.

Обсуждение

Нефрометрические шкалы RENAL и PADUA, отражающие анатомические особенности опухолей почечной паренхимы, были выбраны в целях стандартизации отбора кандидатов для технически сложной резекции почки. В качестве пограничных значений использовались ≥ 8 баллов по шкале PADUA и/или ≥ 7 баллов по шкале RENAL. Данные системы не учитывают ряда особенностей, усложняющих хирургическое вмешательство, таких как предшествующие операции, количество опухолевых узлов и аномалии развития почек. Тем не менее это наиболее простые в использовании универсальные шкалы, позволяющие унифицировать и сравнивать результаты разных серий наблюдений [5, 6].

Для оценки целесообразности выполнения технически сложной резекции больным почечно-клеточным раком с нормальной контралатеральной почкой нами проведен сравнительный анализ результатов органосохраняющего и органорезецирующего лечения сопоставимых групп пациентов с опухолями почечной паренхимы, соответствующими высокому нефрометрическому индексу.

Резекция почки технически сложнее радикальной нефрэктомии, особенно, при высоком нефрометрическом индексе. Закономерным следствием этого являлось достоверное, но клинически незначимое увеличение медианы операционного времени (на 39 мин) и объема кровопотери (на 319 мл) во время органосохраняющих вмешательств у наших больных. Частота гемотрансфузий (1,8 и 1,8 % соответственно; $p = 0,216$) и интраоперационных осложнений в группах (3,6 и 0 % соответственно; $p = 0,248$) оказалась сопоставима. Несмотря на тенденцию к

увеличению риска послеоперационных осложнений у пациентов, подвергнутых резекции почки, по сравнению с радикальной нефрэктомией (21,1 и 8,8 % соответственно; $p = 0,056$), тяжелые осложнения в обеих группах регистрировались редко и с одинаковой частотой (1,8 и 1,8 % соответственно). Единственное различие структуры послеоперационных осложнений органосохраняющих и органонуносящих операций заключалось в развитии мочевых затеков у 8,8 % пациентов, перенесших органосохраняющие операции. Все нежелательные явления в обеих группах были контролируемы и не привели к длительному ухудшению качества жизни или смерти ни в одном наблюдении.

Наши непосредственные результаты по крайней мере не уступают данным рандомизированного исследования EORTC 30904, сравнивавшего резекцию почки и радикальную нефрэктомию при опухолях <4 см, подходящих для органосохраняющего лечения. Авторы отметили увеличение частоты кровотечений (3,1 % vs 1,2 %), мочевых затеков (4,4 % vs 0 %) и повторных операций (4,4 % vs 2,4 %) при использовании органосохраняющего подхода [1]. Сходные результаты получены в метаанализе исследований, сравнивавших резекцию почки и радикальную нефрэктомию при клинически локализованных опухолях: по данным Cochrane Database (2017), частота тяжелых осложнений между хирургическими группами достоверно не различалась (отношение рисков (ОР) 2,04; 95 % ДИ 0,19–22,34). Органосохраняющее лечение значимо повышало риск кровотечений (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,38–2,73) и мочевых затеков (ОР 20,92; 95 % ДИ 1,23–355,20), частота других осложнений была одинакова у пациентов, подвергнутых резекции почки или радикальной нефрэктомии [7]. Еще один метаанализ включил данные больных раком почки pT1b–T2, подвергнутых резекции почки ($n = 2584$) или радикальной нефрэктомии ($n = 8620$) в рамках 21 исследования. Эта популяция пациентов представляется более близкой по характеристикам к когорте больных, вошедших в нашу работу. Авторы метаанализа подтвердили достоверное ($p < 0,001$), но клинически незначимое (на 100 мл) увеличение объема операционной кровопотери, частоты осложнений (ОР 1,74 для всех пациентов, ОР 2 для опухолей pT2) при использовании органосохраняющего подхода [8].

По мнению большинства авторов, основным преимуществом резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией является сохранение почечной функции, которое реализуется в снижение риска прогрессирования ХБП [9] и, по некоторым данным, может приводить к уменьшению риска смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями и любыми причинами [10, 11].

В нашей серии наблюдений частота острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде была недостоверно выше в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией (43,9 и 36,8 % соответственно; $p = 0,131$) за счет значимого увеличения частоты транзиторного повышения креатинина сыворотки крови, соответствовавшего категории R системы RIFLE (36,8 % и 15,8 % соответственно; $p = 0,026$). Частота более глубоких функциональных изменений (категории I, F, L) между группами достоверно не различалась ($p > 0,05$ для всех), однако более высокая частота острого снижения почечной функции категории F зарегистрирована в группе радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки (8,8 и 1,8 % соответственно; $p = 0,105$). Как сообщалось ранее [12], мы полагаем, что механизм развития почечной дисфункции в хирургических группах существенно различается. Радикальная нефрэктомия приводит к немедленному необратимому уменьшению числа функционирующих нефронов, что объясняет преобладание глубоких острых нарушений почечной функции категории F в данной популяции пациентов. Резекция почки ассоциирована с развитием частично обратимых реперфузионных изменений, сопровождающихся вазоспазмом и реактивацией окислительных процессов, повреждающих эндотелий, что приводит к относительно высокой частоте легких и умеренных острых функциональных нарушений.

В позднем послеоперационном периоде медиана отклонения СКФ по сравнению с исходной была достоверно больше у наших больных, подвергнутых нефрэктомии, по сравнению с резекцией почки (–29,6 и –8,7 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p = 0,021$). Среди пациентов, получавших органосохраняющее лечение, в 12,3 % случаев зарегистрировано увеличение СКФ в процессе наблюдения, чего не наблюдалось ни у одного больного после радикальной нефрэктомии ($p > 0,05$). Органонуносящее лечение оказалось ассоциировано с достоверным увеличением частоты прогрессирования ХБП (40,0 и 31,6 % соответственно; $p = 0,050$), в том числе за счет развития ХБП III–IV стадий (31,6 и 26,3 % соответственно; $p = 0,034$) по сравнению с резекцией почки.

При среднесрочном наблюдении это не привело к достоверным различиям кардиоспецифической выживаемости между группами при некотором преимуществе данного показателя у пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению (77,9 и 91,6 %; $p = 0,549$). Для того чтобы сделать окончательные выводы о влиянии выбора объема операции на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний необходимо получение результатов при наблюдении в течение 10–15 лет.

Улучшение функциональных результатов хирургического лечения рака почки при использовании органосохраняющего подхода, отмеченное у пациентов с опухолями, соответствующими высокому нефрометрическому индексу, отчасти подтверждается данными, полученными в сериях наблюдений за пациентами других категорий. Недавно опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования EORTC 30 904, включившего только больных с опухолями <4 см и нормально функционирующей второй почкой, подтвердили преимущество органосохраняющего подхода в отношении риска развития ХБП I–II стадий при отсутствии различий частоты ХБП III–V стадий между пациентами, подвергнутыми радикальной нефрэктомии и резекции почки [9]. В метаанализе результатов хирургического лечения больных клинически локализованным раком почки, проведенным группой Cochrane Database Systematic Reviews, различий частоты развития ХБП между группами органосохраняющего и органорезецирующего лечения выявлено не было [7]. Напротив, другой метаанализ 34 исследований продемонстрировал редукцию риска развития тяжелой ХБП на 61 % и риска смерти от любой причины на 19 % при использовании органосохраняющего подхода по сравнению с органорезецирующим лечением клинически локализованных опухолей почки [13]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе исследований, сравнивавших радикальную нефрэктомию и резекцию почки при почечно-клеточном раке T1. С.М. Forbes и соавт. (2016) выявили снижение риска развития ХБП III стадии после органосохраняющих операций как при опухолях категории pT1a, так и при pT1b ($p = 0,002$) [14]. В метаанализе результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии при опухолях большего размера (pT1b–T2) было доказано преимущество органосохраняющего лечения в отношении послеоперационной СКФ ($p < 0,001$), риска ХБП III–V стадий (ОР 0,36; $p < 0,001$) и снижения СКФ ($p < 0,001$) [8]. В исследовании R. Корр и соавт. (2014), включившем 202 пациентов с опухолями T2, зарегистрированы более глубокое снижение СКФ (–19,7 vs –11,9 мл/мин; $p = 0,006$) и большая частота новых случаев ХБП (40,2 % vs 16,3 %; $p < 0,001$) в группе радикальной нефрэктомии ($n = 122$) по сравнению с резекцией почки ($n = 80$) [15]. Однако преимущество органосохраняющего лечения в отношении риска развития ХБП реализовывалось только при опухолях с нефрометрическим индексом ≤ 10 . Авторы полагают, что техническая сложность резекции может нивелировать функциональную выгоду от сохранения почечной паренхимы [14].

В нашем исследовании не выявлено ухудшения онкологических результатов при использовании

органосохраняющего подхода к лечению рака почки. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых резекции почки, и пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, составила 94,1 и 92,2 % ($p = 0,223$), ракоспецифическая выживаемость – 92,3 и 90,8 % ($p = 0,443$), общая выживаемость – 89,8 и 70,7 % соответственно ($p = 0,858$). Несмотря настораживающие находки, сделанные в рандомизированном исследовании [1], результаты большинства метаанализов не подтверждают преимуществ выживаемости больных клинически локализованным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки [7, 8, 13]. R. Корр и соавт. (2014) не отметили различий выживаемости у больных раком почки T2, подвергнутых радикальной нефрэктомии и резекции почки во всех подгруппах пациентов, разделенных по категории pT и нефрометрическому индексу RENAL: 5-летняя беспрогрессивная выживаемость во всей популяции исследования составила 69,8 и 79,9 % ($p = 0,115$), ракоспецифическая выживаемость – 82,5 и 86,7 % ($p = 0,407$), общая выживаемость – 80,0 и 83,3 % ($p = 0,291$) соответственно. Нефрометрический индекс RENAL ≥ 10 был ассоциирован со значимым снижением безрецидивной выживаемости (ОШ 6,69; $p = 0,02$). Однако различий безрецидивной и общей выживаемости между лечебными группами в когортах пациентов с опухолями, соответствующими индексам RENAL ≥ 10 и < 10 , не выявлено [15].

Заключение

Резекция почки – эффективный и безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA ≥ 8 и/или RENAL ≥ 7 и нормальной контралатеральной почкой, обеспечивающий преимущество в отношении почечной функции без снижения выживаемости по сравнению с радикальной нефрэктомией. Органосохраняющее лечение ассоциировано с клинически незначимым увеличением операционного времени, объема кровопотери и частоты осложнений I–II степеней тяжести по сравнению с органорезецирующими операциями. Резекция почки не приводит к повышению риска прогрессирования почечно-клеточного рака, в том числе развития местных рецидивов, а также не ухудшает безрецидивную и ракоспецифическую выживаемость. По сравнению с радикальной нефрэктомией резекция почки достоверно уменьшает частоту прогрессирования ХБП, в том числе ХБП III–IV стадий. При среднесрочном наблюдении улучшение функциональных результатов не реализуется в виде увеличения кардиоспецифической выживаемости у больных, подвергнутых органосохраняющим операциям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
2. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
4. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204–12. DOI: 10.1186/cc2872.
5. Lane B.R., Golan S., Eggener S. et al. Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates. *J Urol* 2013;189(6):2047–53. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.007.
6. Lieser G., Simmons M.N. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med* 2011;123(3):35–42. DOI: 10.3810/pgm.2011.05.2282.
7. Kunath F., Schmidt S., Krabbe L.M. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localized renal masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012045. DOI: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
8. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.
9. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044.
10. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
11. Weight C.J., Larson B.T., Fergany A.F. et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183(4):1317–23. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.030.
12. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология* 2014;(3):20–8. [Volkova M.I., Skvortsov I.Ya., Klimov A.V. et al. Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):20–8. (In Russ.)].
13. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
14. Forbes C.M., Rendon R.A., Finelli A. et al. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. *Urol Oncol* 2016;34(11):486.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.034.
15. Kopp R.P., Mehrazin R., Palazzi K.L. et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114(5):708–18. DOI: 10.1111/bju.12580.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;
В.А. Ридин, В.А. Черняев: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
А.В. Климов, К.М. Фигурин, А.А. Киричек, В.Б. Матвеев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, analysis of data, article writing;
V.A. Ridin, V.A. Chernyaev: obtaining data for analysis, article writing;
A.V. Klimov, K.M. Figurin, A.A. Kirichek, V.B. Matveev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
В.А. Ридин/V.A. Ridin: <https://orcid.org/0000-0002-3588-9191>
В.А. Черняев/V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
А.В. Климов/A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
К.М. Фигурин/K.M. Figurin: <https://orcid.org/0000-0001-9158-837X>
А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 18.09.2019. Принята к публикации: 15.11.2019.

Article submitted: 18.09.2019. Accepted for publication: 15.11.2019.

Надпочечник как мишень синхронного и метакронного поражения при метастатическом почечно-клеточном раке: хирургические результаты одноцентрового исследования

А.Г. Мурадян^{1, 2}, А.А. Костин^{2, 3}, Н.В. Воробьев^{1, 4}, А.О. Толкачев¹

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 университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Аветик Гагикович Мурадян mdmuradyan@gmail.com

Введение. Хирургическое лечение солитарных и олигометастатических метастазов при почечно-клеточном раке (ПКР) является актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования — сравнительный анализ результатов хирургического лечения синхронных и метакронных солитарных метастатических опухолей надпочечников при ПКР.

Материалы и методы. В исследование включены 93 пациента, которым в период с 1997 по 2018 г. проводилось хирургическое лечение в условиях отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу ПКР. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с ПКР и синхронным вторичным поражением надпочечника, которым проводили симультанное хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии и адреналэктомии без последующей адъювантной терапии. Во 2-ю группу включены 35 пациентов с метакронным солитарным метастатическим поражением надпочечника, которым проводили хирургическое лечение.

Результаты. Поражение левого надпочечника наблюдалось в 40 (43,0 %) случаях, правого — в 39 (41,9 %), обоих надпочечников в 14 (15,1 %). Медиана диаметра опухолей надпочечника составила 44 (4–170) мм, наиболее часто (58,1 %) в обеих группах встречались опухоли <5 см. Чувствительность ультразвукового исследования при диагностике опухолей надпочечника составила 80,6 %, компьютерной томографии — 93,5 %, биопсии надпочечника — 73,9 %. Медиана времени наблюдения составила 42 мес (в 1-й группе — 24 мес, во 2-й группе медиана не достигнута). Одногодичная выживаемость пациентов 2-й группы составила 82,3 ± 76,6 % против 52,8 ± 7,1 % в 1-й группе, 3-летняя — 79,2 ± 7,0 и 32,3 ± 7,6 %, 5-летняя — 57,0 ± 10,0 и 16,2 ± 12,0 % соответственно. При многофакторном анализе только метакронное поражение является фактором благоприятного прогноза ($p = 0,002$).

Заключение. Хирургическое лечение при солитарном метакронном метастатическом поражении надпочечника является оправданным вмешательством и обеспечивает лучшие показатели выживаемости пациентов по сравнению с синхронным поражением.

Ключевые слова: метастатическая опухоль надпочечника, вторичная опухоль надпочечника, опухоль надпочечника, метастаз, солитарный метастаз надпочечников

Для цитирования: Мурадян А.Г., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О. Надпочечник как мишень синхронного и метакронного поражения при метастатическом почечно-клеточном раке: хирургические результаты одноцентрового исследования. Онкоурология 2019;15(4):50–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-50-57

Adrenal gland as a target of synchronous and metachronous metastasis from renal cell carcinoma: results of surgical treatment in a single institution

A.G. Muradyan^{1, 2}, A.A. Kostin^{2, 3}, N.V. Vorobyev^{1, 4}, A.O. Tolkachev¹

¹P.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;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Surgical treatment of solitary and oligometastatic metastases in renal cell carcinoma (RCC) is one of the treatment options for modern oncology.

The objective of study to compare surgical outcomes in treatment of synchronous and metachronous solitary metastatic adrenal tumors in RCC.

Materials and methods. The study included 93 patients with kidney cancer, from 1997 till 2018, who underwent surgical treatment in the urological oncology department of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute. The 1st group is represented by 58 patients with RCC and synchronous secondary adrenal gland lesion, who underwent simultaneous surgery, consist of radical nephrectomy and adrenalectomy without subsequent adjuvant therapy. The 2nd group included 35 patients with metachronous solitary metastatic adrenal gland lesion who underwent surgical treatment.

Results. The progression of disease to left adrenal gland was observed in 40 (43.0 %) cases, to the right – in 39 (41.9 %), both adrenal glands – 14 (15.1 %) cases. The median diameter of the adrenal tumors was 44 (4–170) mm, the most common in both groups were tumors less than 5 cm (58.1 %). The sensitivity of ultrasound in the diagnosis of adrenal tumors was 80.6 %, computed tomography – 93.5 %, adrenal biopsy – 73.9 %. The median of the observation time was 42 months (1st group – 24 months, 2nd group – the median was not achieved). The one-year survival of patients with a metachronous lesion of adrenal was 82.3 ± 76.6 % versus 52.8 ± 7.1 % in the synchronous lesion group, three-year survival was 79.2 ± 7.0 % versus 32.3 ± 7.6 % and five-year – 57.0 ± 10.0 % versus 16.2 ± 12.0 %, respectively. In multivariate analysis, only a metachronous lesion is a factor of favorable prognosis ($p = 0.002$).

Conclusion. Surgical treatment for metachronous adrenal gland metastatic lesions is appropriate intervention and provides better patient survival rates compared to synchronous lesions.

Key words: metastatic tumor of the adrenal gland, secondary tumor of the adrenal gland, tumor of the adrenal gland, metastasis, solitary metastasis of the adrenal gland

For citation: Muradyan A.G., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O. Adrenal gland as a target of synchronous and metachronous metastasis from renal cell carcinoma: results of surgical treatment in a single institution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):50–7. (In Russ.).

Введение

В 2018 г. в мире зарегистрировано 403 262 новых случая рака почки [1]. В России в 2018 г. впервые выявлено 23 157 случаев, при этом 67 % пациентов подлежали радикальному хирургическому лечению, а IV стадию заболевания на момент диагностики опухоли определяли у 20 % [2]. Надпочечники являются одной из наиболее частых локализаций метастатического поражения. По данным серий аутопсий, в 21 % случаев встречается метастатическое поражение надпочечника, при онкологическом анамнезе – до 73 % [3, 4]. При метастатическом почечно-клеточном раке (ПКР) наиболее распространенными локализациями метастазов являются легкие (45 %), кости (30 %) и лимфатические узлы (22 %), метастазы в надпочечниках встречаются у 9 % пациентов [5]. В случае наличия синхронных олигометастазов при метастатическом ПКР и возможности радикального вмешательства на первом рекомендуется выполнение хирургического лечения, что может отсрочить начало лекарственной терапии [6].

В эпоху таргетной терапии при прогрессировании заболевания после предшествующего лечения остается спорным вопрос хирургического вмешательства. Однако частота полных ответов остается низкой, при этом наблюдается появление резистентности к препаратам, что говорит о возможности использования локальных методов воздействия (хирургия, лучевая терапия, абляционные технологии) для увеличения общей выживаемости (ОВ) [7].

В данном исследовании проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с синхронными и метакронными метастатическими опухолями надпочечников.

Материалы и методы

В исследование включены 93 пациента (66 мужчин и 27 женщин; медиана возраста – 60 (28–78) лет), которым в период с 1997 по 2018 г. проводилось хирургическое лечение в условиях отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу ПКР с метастазами в надпочечниках. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с ПКР и синхронным вторичным поражением надпочечника, которым проводилось simultанное хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии и адреналэктомии (АЭ) без последующей адъювантной терапии. Во 2-ю группу включены 35 пациентов с метакронным солитарным метастатическим поражением надпочечника. В данной группе до реализации метастаза пациентам проведено хирургическое вмешательство с последующим динамическим наблюдением (рис. 1).

Пациентам проводили стандартный комплекс обследований, включающий ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, КТ органов грудной клетки, остеосцинтиграфию, а также функциональные обследования.

Во 2-й группе в целях исключения первичных опухолей надпочечников была дана оценка их гормональной активности путем проведения малой дексаметазоновой пробы, определения уровня адренокортикотропного гормона, метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина в суточной моче), альдостерона и ренина. У всех пациентов показатели были в пределах референсных значений.

Распределение пациентов в зависимости от стороны поражения в исследуемых группах представлено

в табл. 1. Следует отметить, что в 14 (15 %) случаях встречалось двустороннее поражение надпочечников. А у 22 (23,7 %) пациентов (в 1-й группе — 6 пациентов, во 2-й — 16) наблюдалось поражение контралатерального надпочечника.

В большинстве случаев объем хирургического вмешательства представлен нефрэктомией, только в 3 (3,2 %) случаях выполнена резекция почки. В 1-й группе у 52 (89,7 %) пациентов по данным КТ выявлена опухоль надпочечника, 6 (10,3 %) пациентам

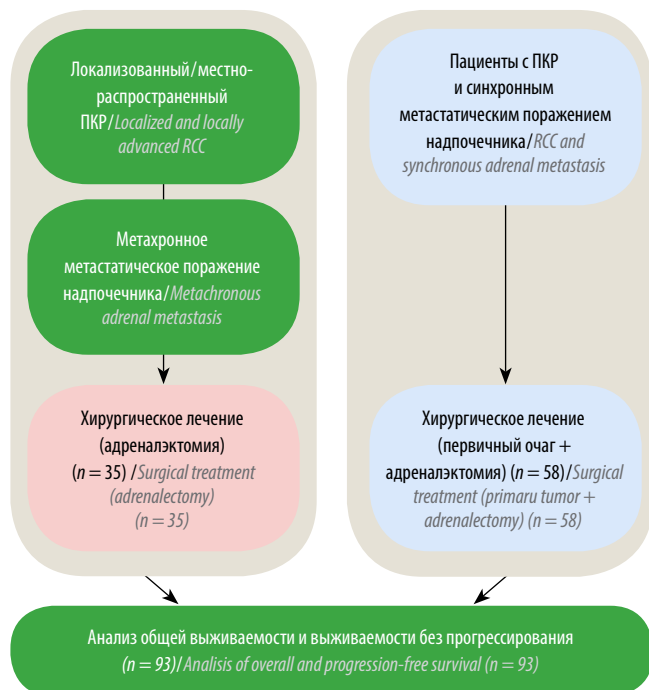


Рис. 1. Дизайн исследования. ПКР — почечно-клеточный рак

Fig. 1. Research design. RCC — renal cell carcinoma

Таблица 1. Сторона поражения надпочечника у пациентов в группах исследования

Table 1. Affected side of adrenal gland in studied groups

Сторона поражения надпочечника Affected side of adrenal gland	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)
Левая Left	27 (46,6)	13 (37,2)
Правая Right	21 (36,2)	18 (51,4)
Обе Both	10 (17,2)	4 (11,4)
Всего Total	58 (100)	35 (100)

АЭ проводили в связи с расположением опухоли в верхней трети почки или ее размером, не позволяющим выполнить лишь нефрэктомию. АЭ из контралатеральной стороны выполняли в случае наличия опухоли по данным методов лучевой диагностики. В табл. 2 представлены характеристики проведенного хирургического вмешательства.

Таблица 2. Объем хирургического вмешательства в зависимости от стадии заболевания и поражения надпочечника, n

Table 2. Number of surgical interventions depending on disease stage and adrenal gland lesion, n

Стадия Stage	Ипсилатеральная АЭ Ipsilateral AE		Без АЭ No AE		Всего Total
	РП KR	НЭ NE	РП KR	НЭ NE	
I	0	0	1	6	7
II	0	1	1	10	12
III	0	3	0	13	16
IV	0	57	1	0	58
Всего Total	0	61	3	29	93

Примечание. АЭ — адrenaлэктомия; РП — резекция почки; НЭ — нефрэктомия.

Note. AE — adrenalectomy; KR — kidney resection; NE — nephrectomy.

Хирургическое вмешательство с использованием лапароскопического доступа в 1-й группе проводили в 7 (12 %) случаях, во 2-й — в 8 (22,9 %). В каждой группе в 1 (n = 2; 13,3 %) случае выполняли конверсию.

Медиана диаметра опухолей надпочечника составила 44 (4–170) мм. Наиболее часто (58,1 %) в обеих группах встречались опухоли размером <5 см (табл. 3).

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics 23 (IBM, США). При определении зависимости между признаками использовали χ^2 -критерий. Для расчета ОВ и выживаемости без прогрессирования использовали метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков применяли для выявления факторов, связанных с выживаемостью.

Результаты

В процессе наблюдения для оценки состояния органов брюшной полости были применены такие методы, как УЗИ и КТ с внутривенным контрастным усилением. Сравнительная оценка чувствительности УЗИ и КТ при диагностике метастазов в надпочечнике представлена в табл. 4.

Таблица 3. Распределение групп пациентов по размеру метастатических узлов надпочечника

Table 3. Patient distribution by size of metastatic nodes of adrenal gland

Размер опухолевого узла, см Node size, cm	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
<5	33 (56,9)	21 (60,0)	54 (58,1)
5–10	22 (38,0)	10 (25,6)	32 (34,4)
>10	3 (5,1)	4 (14,4)	7 (7,5)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>58 (100)</i>	<i>35 (100)</i>	<i>93 (100)</i>

Таблица 4. Сравнение чувствительности ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости в диагностике метастатических опухолей надпочечников

Table 4. Comparative sensitivity of ultrasound and computed tomography of the abdominal cavity to diagnose metastatic tumors of adrenal glands

Исследование Procedure	Чувствительность, n (%) Sensitivity, n (%)		p
	Есть поражение надпочечников Adrenal lesion	Нет поражения надпочечников No adrenal lesion	
Ультразвуковое Ultrasound	75 (80,6)	18 (19,4)	<0,001
Компьютерная томография Computed tomography	87 (93,5)	6 (6,5)	

Таким образом, чувствительность УЗИ в диагностике вторичных опухолей надпочечника составляет 80,6 %, КТ с внутривенным контрастным усилением — 93,5 %. Медиана диаметра опухоли надпочечника, которая не выявлена при УЗИ, составила 12,0 (4,0–24,0) мм, средний диаметр — $12,7 \pm 6,3$ мм. При КТ медиана составила 5,0 (4,0–10,0) мм, средний диаметр — $6,2 \pm 2,6$ мм.

Биопсию надпочечника во 2-й группе выполняли 23 (65,7 %) из 35 пациентов, и морфологическая верификация была успешной у 17 (73,9 %).

Во 2-й группе наиболее частыми категориями, согласно классификации TNM, явились T2a и T3a, составив по 31,4 %. В 1-й группе в большинстве случаев

наблюдались категория T3a — у 30 (51,7 %) пациентов, T3b — у 10 (17,2 %) (табл. 5).

В 1-й группе всем пациентам проводили забрюшинную лимфаденэктомию, при этом в 23 (39,7 %) из 58 случаев выявлено вторичное поражение лимфатических узлов (медиана количества удаленных лимфатических узлов составила 10 (2–22), пораженных лимфатических узлов — 3 (1–17)). Во 2-й группе лимфаденэктомия выполнена в 2 (5,7 %) из 35 случаев (количество удаленных узлов — 12–14, количество пораженных — 5).

Медиана времени реализации метастаза в надпочечнике в зависимости от стадии ПКР представлена в табл. 6.

Таблица 5. Распределение пациентов согласно T-категории в группах исследования

Table 5. Patients' distribution by T-category in studied groups

T-категория T-category	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)
T1a	2 (3,5)	1 (2,9)
T1b	3 (5,2)	6 (17,1)
T2a	5 (8,6)	11 (31,4)
T2b	6 (10,3)	3 (8,6)
T3a	30 (51,7)	11 (31,4)
T3b	10 (17,2)	3 (8,6)
T3c	2 (3,5)	0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>58 (100)</i>	<i>35 (100)</i>

Таблица 6. Медиана времени реализации метастаза в надпочечнике у пациентов 2-й группы (n = 35)

Table 6. Median time of adrenal metastasis implantation in the 2nd group (n = 35)

Стадия заболевания (TNM) Disease stage (TNM)	n	Время наблюдения, M ± SD, мес Observation time, M ± SD, months	Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median observation time (range), months
I	7	48,4 ± 29,4	59,0 (8–83)
II	12	82,7 ± 21,0	69,0 (5–204)
III	16	49,5 ± 9,2	29 (11–113)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>35</i>	<i>60,3 ± 8,7</i>	<i>44,0 (5–204)</i>

Сравнительная оценка интраоперационных и ранних послеоперационных параметров 1-й и 2-й групп представлена в табл. 7.

Таблица 7. Сравнительная характеристика интра- и послеоперационных параметров в группах исследования

Table 7. Comparative characteristics of intra- and postoperative parameters in studied groups

Параметр Parameter	1-я группа (n = 58) 1 st group (n = 58)	2-я группа (n = 35) 2 nd group (n = 35)	p
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operation time (range), min	160,0 (80–470)	160,0 (60–310)	0,545
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	600,0 (50–6000)	350,0 (20–2000)	0,006
Послеоперационные осложнения, n Postoperative complications, n	14	2	0,022
Среднее количество койко-дней в стационаре (диапазон) Mean number of bed-days in a hospital (range)	14,0 (3–53)	8,0 (5–29)	<0,0001

При метастазах в надпочечниках наблюдалось уменьшение объема кровопотери ($p = 0,006$), количества стационарного этапа лечения ($p < 0,0001$) и частоты послеоперационных осложнений ($p = 0,022$). Статистически значимых различий в продолжительности хирургического вмешательства в группах не выявлено (см. табл. 7).

При анализе данных в зависимости от хирургического доступа выявлена статистически значимая разница лишь в уменьшении объема кровопотери ($p = 0,017$) (табл. 8).

Во 2-й группе послеоперационные осложнения были представлены в виде гидроторакса (степень IIIa по классификации Clavien–Dindo) и тромбоэмболии легочных артерий (степень IVa). В 1-й группе: II степень – тромбоз мышечной вены, двусторонняя пневмония; IIIa – киста поджелудочной железы, острая задержка мочеиспускания, парез желудочно-кишечного тракта; IVa – тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый

Таблица 8. Сравнительная характеристика интра- и послеоперационных параметров в зависимости от хирургического доступа

Table 8. Comparison of intra- and postoperative parameters depending on surgery

Параметр Parameter	Открытый доступ (n = 35) Open access (n = 35)	Лапароскопический доступ (n = 58) Laparoscopic access (n = 58)	p
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	60 (44–74)	60 (28–78)	0,535
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/см ² Mean body mass index (range), kg/cm ²	25,1 (21,2–43,7)	24,5 (17,7–40,1)	0,368
Средний диаметр опухоли надпочечника (диапазон), мм Mean diameter of the adrenal tumor (range), mm	45 (4–170)	36 (10–81)	0,069
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operation time (range), min	180 (70–470)	100 (60–160)	0,316
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	500 (50–6000)	100 (20–1000)	0,017
Послеоперационные осложнения, n Postoperative complications, n	11	5	0,098
Среднее количество койко-дней в стационаре (диапазон) Mean number of bed-days in a hospital (range)	12,0 (3–53)	6,0 (4–30)	0,098

инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность, кровотечение, сердечно-легочная недостаточность, фибрилляция предсердий; V – острый инфаркт миокарда, острый панкреатит, разлитой перитонит.

Заместительную гормональную терапию в послеоперационном периоде проводили пациентам после билатеральной АЭ в 10 (17,2 %) случаях в 1-й группе и в 4 (11,3 %) случаях – во 2-й.

При морфологическом исследовании светлоклеточный ПКР наблюдался чаще папиллярного и хромофобного типов и составил во 2-й группе 97,1 % ($n = 34$) по сравнению с 77,6 % ($n = 45$) в 1-й. Папиллярный ПКР во 2-й группе наблюдался в 1 (2,9 %) случае, в 1-й – в 8 (13,8 %). Хромофобный ПКР, как и рак собирательных трубочек Беллини, встречался только в 1-й группе у 2 (3,4 %) и 3 (5,2 %) пациентов соответственно.

Умеренно и высокодифференцированные опухоли наблюдались у 2 (5,7 %) и 14 (40,0 %) пациентов во 2-й группе, у 1 (1,7 %) и 11 (19,0 %) – в 1-й. При наличии метакронного метастаза низкодифференцированные опухоли верифицированы у 19 (54,3 %) пациентов, в другой группе – у 32 (55,2 %) и недифференцированные – у 14 (24,1 %) пациентов соответственно ($p < 0,0001$).

На момент анализа данных 44 (47,3 %) из 93 пациентов скончались. Большинство из них ($n = 41$; 93,2 %) погибли от прогрессирования опухолевого процесса, 3 (6,8 %) – по другим причинам. Выбыли из наблюдения 4 (4,3 %) пациента, в настоящее время наблюдаются 45 (48,4 %) больных (20 пациентов находятся в процессе таргетной терапии в связи с зарегистрированным прогрессированием заболевания).

Медиана времени наблюдения за пациентами составила $42,0 \pm 13,4$ мес (в 1-й группе – $24,0 \pm 5,4$ мес, во 2-й группе медиана не достигнута).

Кривые ОБ и выживаемости без прогрессирования в группах представлены на рис. 2.

Из кривых выживаемости следует, что при метакронном метастатическом поражении надпочечника при ПКР пациенты имеют более высокие показатели выживаемости ($p < 0,001$; *log-rank*). Одногодичная выживаемость пациентов 2-й группы составила $82,3 \pm 76,6$ % против $52,8 \pm 7,1$ % в 1-й группе, 3-летняя – $79,2 \pm 7,0$ и $32,3 \pm 7,6$ % и 5-летняя – $57,0 \pm 10,0$ и $16,2 \pm 12,0$ % соответственно.

При однофакторном анализе выявлено благоприятное влияние на выживаемость метакронного поражения надпочечника ($p < 0,0001$), времени реализации метастаза надпочечника через ≥ 24 мес после предшествующего лечения ($p = 0,007$). Такие факторы, как хирургический доступ, размер и дифференцировка опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, проведение лимфаденэктомии не влияли на прогноз заболевания ($p > 0,05$). При многофакторном анализе (методом регрессии Кокса) только синхронное или метакронное поражение влияют на выживаемость ($p = 0,002$).

Обсуждение

В исследовании А.Е. Russo и соавт. 2018 г., включившем 174 пациента, авторы пришли к выводу о том, что при олигометастатическом опухолевом процессе сочетание АЭ и удаления других очагов до нее или симультанно не приводило к ухудшению выживаемости

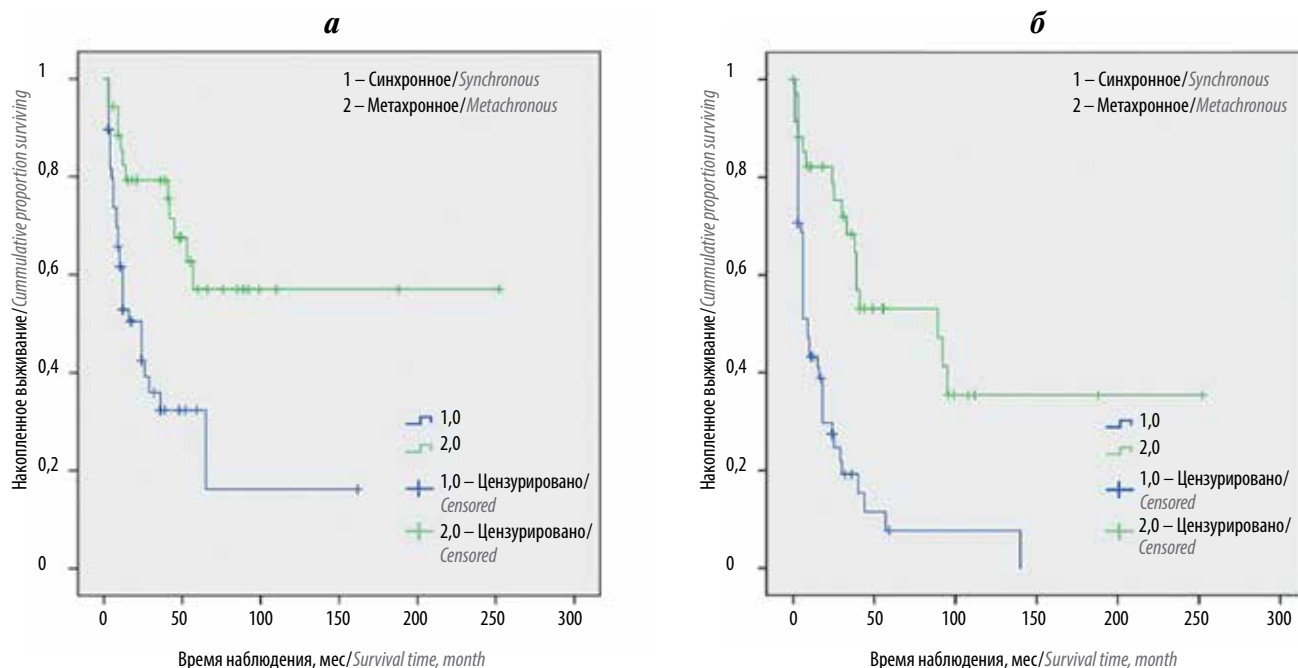


Рис. 2. Кривые общей выживаемости (а) и выживаемости без прогрессирования (б) в зависимости от времени поражения надпочечника
Fig. 2. Curves of overall survival (a) and progression-free survival (б) depending on the time of adrenal lesion

данной группы пациентов и было сопоставимо с группой солитарного поражения надпочечника. Наибольшее число пациентов имели немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 68 (39 %) больных, на 2-м месте отмечен рак почки — 34 (20 %) пациента, колоректальный рак имел место в 18 (10 %) случаях, кроме того, зафиксировано было 54 типа опухолей (меланома, гепатоцеллюлярный рак, саркома и др.). Медиана ОВ составила 3,3 года в группе пациентов с олигометастатическим поражением и 3,0 года в группе солитарного поражения надпочечника ($p = 0,816$). Авторы пришли к выводу о том, что выполнение хирургического вмешательства при солитарном и олигометастатическом поражении является целесообразным [8].

По данным другого европейского многоцентрового исследования, в котором участвовали 30 центров и 317 пациентов, на 1-м месте по частоте встречаемости был НМРЛ (47 %), на 2-м — колоректальный рак (14 %), на 3-м — рак почки (12 %) [9]. Метастазы в надпочечнике были синхронными (≤ 6 мес от момента постановки диагноза) у 73 (23 %) и метастатическими у 213 (67 %) пациентов. Объем лапароскопических АЭ составил 46 % ($n = 146$). При медиане ОВ 29 мес пациенты, страдающие ПКР, имели преимущество в выживаемости (84 мес) по сравнению с больными НМРЛ (26 мес) и колоректальным раком (29 мес) ($p = 0,017$). Двух- и 5-летняя выживаемость составила 61 и 35 % соответственно. Время реализации метастаза в надпочечнике влияло на выживаемость пациентов (30 мес в группе метастатического поражения надпочечника и 23 мес в группе синхронного поражения, $p = 0,038$). Исследование подтвердило безопасность и схожие онкологические результаты использования лапароскопического доступа по сравнению с АЭ открытым доступом [9]. В нашем исследовании в группе метастатического поражения лапароскопический доступ был применен у 23 (80 %) пациентов. Хирургический доступ влиял лишь на объем кровопотери (350 мл против 600 мл в группе синхронного поражения надпочечника; $p = 0,006$), что отчасти связано с разным объемом хирургических вмешательств в группах, и на количество койко-дней (8 дней против 14 дней в группе синхронного поражения, $p < 0,0001$). При этом выбор доступа не влияет на выживаемость пациентов.

По данным литературы, при использовании лапароскопического доступа и размере опухоли > 5 см частота конверсии составляет 4–16 % [10]. В нашем исследовании в 2 (13,3 %) из 15 случаев вмешательств выполнена конверсия.

В работе П. С. Борисова и соавт. авторы сделали вывод о том, что эффективность лекарственного лечения в сочетании с хирургическим при раке

почки выше, чем при лекарственном лечении в режиме монотерапии, и это позволяет достичь безрецидивной выживаемости в течение 9 мес [11].

В исследовании В. Р. Латыпова и соавт. оценивали результаты хирургического лечения 16 пациентов с солитарными метастатическими метастазами в надпочечниках. Среднее время до реализации метастаза в надпочечнике составило 27,3 мес, 5-летняя выживаемость — 47,8 % [12].

При хирургическом лечении метастатических опухолей надпочечников благоприятными факторами, по данным разных авторов, являются наличие ПКР и колоректального рака (по сравнению с НМРЛ и меланомой), отсутствие экстраадренальных метастазов и предыдущих метастазэктомий, размер опухоли $< 4,5$ см, выраженность системной воспалительной реакции (уровни С-реактивного белка $> 1,0$ мг/дл и альбумина $> 3,5$ мг/дл; $p = 0,002$) [13–15]. В. J. Vazquez и соавт. отметили такие факторы неблагоприятного прогноза, как поражение надпочечника < 24 мес от момента постановки диагноза первичной опухоли, локализация первичной опухоли в поджелудочной железе, размеры метастаза, другие отдаленные очаги ($p < 0,05$) [16]. При анализе полученных нами данных метастатическое поражение надпочечника ($p < 0,0001$), время реализации метастаза ≥ 24 мес ($p = 0,007$) являлись благоприятными факторами прогноза, однако при многофакторном анализе только метастатическое поражение явилось фактором благоприятного прогноза ($p = 0,002$).

Следует заметить, что вероятность наличия вторичного поражения надпочечника при отсутствии информации по данным методов лучевой диагностики составляет < 1 %, следовательно, нефрадреналэктомию нужно выполнять лишь при наличии подозрительной опухоли в надпочечнике по данным обследования, что может снижать риски метастатического метастазирования в единственный функционирующий надпочечник и необходимости назначения заместительной гормональной терапии, не влияя при этом на опухолевоспецифическую выживаемость [17].

Заключение

Таким образом, выполнение АЭ при солитарном метастатическом поражении надпочечника является оправданным вмешательством и обеспечивает лучшую выживаемость пациентов, чем при синхронном поражении. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для точного понимания факторов прогноза, что поможет выделить группу пациентов с благоприятным прогнозом, у которых хирургическое вмешательство будет эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J.E.M., Lam F., Colombet M. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available by: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
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 «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Ioachimescu A.G., Remer E.M., Hamrahian A.H. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):335–54. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.005.
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16(4):460–84. DOI: 10.1210/edrv-16-4-460.
5. Gong J., Maia M.C., Dizman N. et al. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 2016;3(4):286–92. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.08.006.
6. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
7. Han J.H., Lee S.H., Ham W.S. et al. Inherent characteristics of metachronous metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Oncotarget* 2017;8(45):78825–37. DOI: 10.18632/oncotarget.20230.
8. Russo A.E., Untch B.R., Kris M.G. et al. Adrenal metastasectomy in the presence and absence of extraadrenal metastatic disease. *Ann Surg* 2019;270(2):373–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002749.
9. Moreno P., de la Quintana Basarrate A., Musholt T.J. et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery* 2013;154(6):1215–22. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.021.
10. Ramacciato G., Mercantini P., La Torre M. et al. Is laparoscopic adrenalectomy safe and effective for adrenal masses larger than 7 cm? *Surgical Endoscopy* 2008;22(2):516–21. DOI: 10.1007/s00464-007-9508-1.
11. Борисов П.С., Орлова П.В., Школьник М.И., Карлов П.А. Оценка эффективности комплексного паллиативного лечения у больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2015;11(3):55–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-55-61. [Borisov P.S., Orlova R.V., Shkolnik M.I., Karlov P.A. Evaluation of the efficiency of combination palliative treatment in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):55–61. (In Russ.)].
12. Латыпов В.Р., Попов О.С., Латыпова В.Н., Грищенко М.Ю. Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления и результаты хирургического лечения. *Онкоурология* 2018;14(2):79–87. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-79-87. [Latypov V.R., Popov O.S., Latypova V.N., Grishchenko M.Y. Adrenal metastases: clinical manifestations and surgical outcomes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):79–87. (In Russ.)].
13. Muth A., Persson F., Jansson S. et al. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(7):699–704. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.04.002.
14. Shumarova S., Petrov D., Grozdev K. et al. Adrenalectomy for isolated metastases. *J of IMAB* 2017;23(3):1651–6. DOI: 10.5272/jimab.2017233.1651.
15. Hwang E.C., Hwang I., Jung S.I. et al. Prognostic factors for recurrence-free and overall survival after adrenalectomy for metastatic carcinoma: a retrospective cohort pilot study. *BMC Urol* 2014;14:41. DOI: 10.1186/1471-2490-14-41.
16. Vazquez B.J., Richards M.L., Lohse C.M. et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. *World J Surg* 2012;36(6):1400–5. DOI: 10.1007/s00268-012-1506-3.
17. Weight C.J., Mulders P.F., Pantuck A.J., Thompson R.H. The role of adrenalectomy in renal cancer. *Eur Urol Focus* 2016;1(3):251–7. DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.005.

Вклад авторов

А. Г. Мурадян: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А. А. Костин: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Н. В. Воробьев: обзор публикаций по теме статьи;

А. О. Толкачев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A. G. Muradyan: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A. A. Kostin: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

N. V. Vorobyev: reviewing of publications of the article's theme;

A. O. Tolkachev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

А. Г. Мурадян/A. G. Muradyan: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

А. А. Костин/A. A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 17.09.2019. Принята к публикации: 18.11.2019.

Article submitted: 17.09.2019. Accepted for publication: 18.11.2019.

Метастазы рака почки в поджелудочной железе: сравнительная эффективность хирургии и фармакотерапии

А.Г. Котельников¹, А.Г. Кригер², Д.В. Подлужный¹, И.С. Проскуряков¹,
Г.В. Галкин², Ю.И. Патютко¹, И.А. Файнштейн¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Илья Сергеевич Проскуряков ilya19g@gmail.com

Введение. На сегодняшний день общепринятым стандартом лечения распространенного светлоклеточного рака почки (РП) является таргетная терапия, тогда как хирургическому методу отводится роль возможной опции у выборочной категории больных с солитарными и единичными метастазами.

Цель исследования — сравнить эффективность 2 конкурирующих альтернативных подходов: хирургического метода и современной фармакотерапии в достижении длительной общей выживаемости больных с метастазами РП в поджелудочной железе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное двухцентровое исследование. В когорту хирургического лечения вошли 56 пациентов, перенесших операции на поджелудочной железе различного объема (от атипичной резекции до панкреатэктомии) по поводу метастазов РП в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в период с 1990 по 2019 г. Вмешательства выполняли при всех типах поражения поджелудочной железы: синхронном/метахронном, солитарном/единичном и множественном, изолированном/сочетанном с поражением других органов. Послеоперационная летальность составила 5 % ($n = 3$). В группу фармакотерапии включены 28 пациентов с потенциально резектабельными изолированными и сочетанными метастазами светлоклеточного РП в поджелудочной железе, получавшие лекарственную терапию таргетными агентами. Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана—Майера. Для проверки нулевых гипотез применяли тест Mantel—Cox. Статистическую значимость различий по качественным признакам между независимыми группами определяли с использованием χ^2 -критерия Пирсона, по количественным признакам — U -критерия Манна—Уитни.

Результаты. Показатель 5-летней общей выживаемости в группе хирургического лечения составил 68 % с медианой 82 мес, тогда как в группе фармакотерапии — 35 % с медианой 43 мес ($p = 0,01$). Преимущество хирургического метода обнаружено также при подгрупповом анализе выживаемости пациентов с сочетанными метастазами. В этом случае показатель 5-летней общей выживаемости в подгруппе хирургического лечения ($n = 25$) составил 66 % с медианой 75 мес, а в подгруппе фармакотерапии ($n = 24$) — 35 % с медианой 39 мес ($p = 0,037$).

Заключение. Радикальное хирургическое лечение по сравнению с современной фармакотерапией позволяет достичь достоверно более высоких показателей общей выживаемости у больных с панкреатическими метастазами РП и может рассматриваться в качестве приоритетного.

Ключевые слова: рак почки, метастаз, поджелудочная железа, хирургия, таргетная терапия

Для цитирования: Котельников А.Г., Кригер А.Г., Подлужный Д.В. и др. Метастазы рака почки в поджелудочной железе: сравнительная эффективность хирургии и фармакотерапии. Онкоурология 2019;15(4):58–64.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-58-64

Pancreatic metastases from renal cancer: comparing surgery and pharmacotherapy efficacy

A.G. Kotelnikov¹, A.G. Kriger², D.V. Podluzhny¹, I.S. Proskuryakov¹, G.V. Galkin², Yu.I. Patyutko¹, I.A. Fainstein¹

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

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia;
27 Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow 117997, Russia

Background. Today, targeted therapy is a standard treatment in advanced renal cell carcinoma, while the surgical method plays the role of a possible approach in a select category of patients with solitary and single metastases.

The study objective to compare the effectiveness of two alternative treatment approaches: the surgical method and modern pharmacotherapy in achieving long-term overall survival of patients with pancreatic metastases of renal cell carcinoma.

Materials and methods. A retrospective two-center study was conducted. The cohort of surgical treatment included patients ($n = 56$) who underwent surgery for pancreatic metastases from renal cell carcinoma at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery in the period from 1990 to 2019. Operations were performed for all types

of pancreatic lesions: synchronous/metachronous, solitary/single and multiple, isolated/combined with lesions of other organs. Postoperative mortality rate was 5 % (3 patients). The pharmacotherapy cohort ($n = 28$) included patients with potentially resectable pancreatic metastases from clear cell renal cell carcinoma who underwent targeted therapy. Survival was assessed using the Kaplan–Mayer method. The Mantel–Cox test was used to test null hypothesis.

Results. The 5-year overall survival rate was 68 % in the surgery group compared to 35 % for the pharmacotherapy group. Median overall survival for surgical and non-surgical patients was 82 months and 43 months, respectively ($p = 0.01$). The advantage of the surgical method was also found in a subgroup survival analysis of patients with extrapancreatic disease ($p = 0.037$). In this case, the 5-year overall survival rate was 66 % in the surgery subgroup ($n = 25$) compared to 35 % for the pharmacotherapy subgroup ($n = 24$).

Conclusion. Radical surgical treatment in comparison with modern pharmacotherapy allows to achieve significantly higher rates of overall survival in patients with pancreatic metastases of renal cell carcinoma and can be considered as a priority.

Key words: renal cell carcinoma, metastasis, pancreas, surgery, targeted therapy

For citation: Kotelnikov A.G., Kriger A.G., Podluzhny D.V. et al. Pancreatic metastases from renal cancer: comparing surgery and pharmacotherapy efficacy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):58–64. (In Russ.).

Введение

На сегодняшний день общепринятым стандартом лечения распространенного светлоклеточного рака почки (РП) является системная фармакотерапия (ФТ) с использованием таргетных, в том числе иммуноонкологических агентов [1]. Вместе с тем, согласно современным рекомендациям, у выборочной категории больных с солитарными (1 узел) и единичными (2–3 узла) метастазами РП в качестве возможной лечебной опции может применяться хирургический метод [2–4]. Поджелудочная железа (ПЖ), являясь редкой, но специфичной локализацией олигометастатического прогрессирования РП, ассоциированной с неагрессивным, индолентным течением заболевания [5, 6], представляет большой научный и практический интерес для реализации данной альтернативной лечебной тактики. Однако стандартизированные критерии селекции пациентов для хирургического лечения отсутствуют, и решение о выборе метода контроля заболевания в каждом конкретном случае принимается индивидуально мультидисциплинарной командой. При этом порой возникают спорные клинические ситуации, в которых существенным препятствием для выбора хирургического метода является ограниченность данных о его эффективности по сравнению с ФТ.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности обоих методов лечения в отношении достижения длительной общей выживаемости (ОВ).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное двухцентровое исследование. В группу хирургического лечения вошли 56 пациентов, которым были выполнены операции на ПЖ по поводу панкреатических метастазов РП в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ онкологии им. А.В. Вишневского в период с 1990 по 2019 г. В когорту ФТ включены 28 пациентов с

панкреатическими метастазами светлоклеточного РП, потенциально резектабельным опухолевым процессом, получавшие системное лекарственное лечение с использованием таргетных, в том числе иммуноонкологических препаратов с 2010 по 2019 г. Сравнительные клинико-демографические параметры обеих групп представлены в табл. 1. Обе когорты были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, за исключением того, что среди больных группы ФТ достоверно чаще встречались пациенты с сочетанными метастазами в других органах ($p = 0,0003$).

Целесообразность неoadьювантной лекарственной терапии перед удалением метастазов РП является неизученным вопросом, и пациентам, вошедшим в настоящее исследование, она не назначалась. Характер вмешательств на ПЖ определялся количеством, размерами и локализацией метастазов (табл. 2). Всего выполнено 57 операций, в том числе 1 вмешательство повторно в связи с появлением метастазов в оставшейся части ПЖ. Частота послеоперационных осложнений составила 52 % ($n = 29$). В группе дистальных резекций ПЖ данный показатель равен 45 % ($n = 13$), панкреатодуоденальных резекций — 62 % ($n = 8$), панкреатэктомий — 33 % ($n = 2$), атипичных операций — 75 % ($n = 6$). Во всех случаях после панкреатэктомии развивался трудно корригируемый на первых этапах инсулинзависимый сахарный диабет, который мы рассматриваем не как осложнение, а как неизбежное тяжелое функциональное последствие данной операции. Уровень 90-дневной послеоперационной летальности составил 5 % ($n = 3$) и был обусловлен панкреонекрозом после панкреатодуоденальных резекций ($n = 2$) и инфекционными осложнениями на фоне панкреатической фистулы после дистальных резекций ПЖ ($n = 1$). Адьювантная ФТ не проводилась, что согласуется с современными рекомендациями [4].

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинко-демографических параметров в группах хирургического лечения и фармакотерапии

Table 1. Comparative characteristics of clinical and demographic parameters in surgery and pharmacotherapy groups

Характеристика Characteristic	Группа хирургического лечения (n = 56) Surgery group (n = 56)	Группа фармакотерапии (n = 28) Pharmacotherapy group (n = 28)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	31 (55) 25 (45)	17 (60) 11 (40)	0,64
Средний возраст, лет Mean age, years	60 ± 7	62 ± 6	0,39
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%): 0 1 2 3–4	34 (60) 21 (38) 1 (2) —	15 (54) 12 (43) 1 (3) —	0,76
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%): I–II III–IV неизвестно unknown	22 (39) 18 (32) 16 (29)	9 (32) 15 (54) 4 (14)	0,12
Прогноз по шкале IMDC, n (%): IMDC risk score, n (%): благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor неизвестен unknown	43 (77) 2 (4) 0 11 (19)	23 (82) 3 (10) 0 2 (7)	0,26
Метастазы в поджелудочной железе, n (%): Pancreatic metastases, n (%): синхронные synchronous метахронные metachronous	7 (13) 49 (87)	7 (25) 21 (75)	0,15
Медиана времени до развития метахронных метастазов в поджелудочной железе, мес Median time to metachronous pancreatic metastases, months	116	109	0,15

Характеристика Characteristic	Группа хирургического лечения (n = 56) Surgery group (n = 56)	Группа фармакотерапии (n = 28) Pharmacotherapy group (n = 28)	p
Медиана времени до первого прогрессирования, мес Median time to first progression, months	89	84	0,74
Число пациентов с предшествующими метастазами, n (%) Number of patients with previous metastases, n (%)	14 (25)	4 (14)	0,26
Медиана размера метастаза в поджелудочной железе, см Median metastasis size in pancreas, cm	3	2,4	0,65
Количество метастазов в поджелудочной железе, n (%): Number of pancreatic metastases, n (%): солитарные solitary единичные (2–3) single (2–3) множественные multiple	37 (66) 14 (25) 5 (9)	12 (43) 11 (39) 5 (18)	0,12
Осложненное течение, n (%) Complicated course, n (%)	3 (5)	2 (7)	0,74
Число пациентов с сочетанными метастазами, n (%) Number of patients with combined metastases, n (%)	25 (45)	24 (86)	0,0003
Количество локализаций сочетанных метастазов у 1 пациента, n (%): Localizations of combined metastases in 1 patient, n (%): 1 2 3 4	16 (64) 5 (20) 3 (12) 1 (4)	12 (50) 11 (46) 1 (4) —	0,8

По данным гистологического исследования удаленного препарата в 100 % случаев диагностирован светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака без микроскопических элементов опухоли в крае резекции. Метастазов иного гистологического строения в ПЖ не отмечено.

Таблица 2. Спектр вмешательств на поджелудочной железе по поводу метастазов рака почки

Table 2. Pancreatic interventions for kidney cancer metastases

Тип вмешательства Intervention type		Операции Intervention	n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
Стандартные Standard		Дистальная резекция поджелудочной железы Distal pancreatectomy	29 (52)	48 (86)
		Панкреатодуоденальная резекция Pancreaticoduodenal resection	13 (23)	
		Панкреатэктомия Pancreatectomy	6 (11)	
Атипичные Atypical	Паренхимосохраняющие Parenchymal sparing	Резекция головки поджелудочной железы Pancreatic head resection	3 (6)	8 (14)
		Криодеструкция опухоли Tumor cryodestruction	1 (2)	
		Центральная резекция поджелудочной железы Central pancreatectomy	1 (2)	
		Капотокаудальная резекция поджелудочной железы* Head and tail resection*	1 (2)	
	Комбинированные Combined	Энуклеация узлов из головки + дистальная резекция поджелудочной железы Enucleation of head nodes + distal pancreatectomy	2 (2)	

*Удаление головки и хвоста поджелудочной железы с сохранением тела и формированием панкреатодигестивного анастомоза.

*Resecting pancreatic head and tail with preserved body and pancreatico-digestive anastomosis.

В группе ФТ в 1-й линии пациенты получали сунитиниб ($n = 23$; 82 %), сорафениб ($n = 2$; 7 %), бевацизумаб + интерферон альфа ($n = 2$; 7 %), пазопаниб ($n = 1$; 4 %). Вследствие прогрессирования заболевания на фоне лекарственного лечения отмечались такие осложнения, как фатальное дуоденальное кровотечение ($n = 1$) и развитие механической желтухи ($n = 1$).

В связи с тем что число пациентов с сочетанными метастазами было достоверно больше в группе ФТ, помимо сравнения ОВ между группами хирургического лечения и ФТ в целом проведен сравнительный анализ ОВ в соответствующих подгруппах сочетанных метастазов. Указанные подгруппы были сопоставимы по распространенности опухолевого процесса, включая количество метастазов в ПЖ и других органах, локализацию сочетанных метастазов с точки зрения прогностического значения, резектабельность. Оценку долгосрочной выживаемости выполняли с помощью метода Каплана—Майера с учетом 90-дневной послеоперационной летальности. Для проверки нулевых гипотез применяли тест Mantel—Cox. Определение статистической значимости различий по качественным признакам между независимыми группами проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона, по количественным признакам — U-критерия Манна—Уитни.

Результаты

При сравнении отдаленных исходов между группами хирургического лечения ($n = 56$) и ФТ ($n = 28$) установлено, что показатели ОВ у прооперированных пациентов были достоверно выше ($p = 0,01$). Так, показатели 5-, 8-, 10-летней ОВ больных после хирургического лечения составили соответственно 68, 43, 39 % с медианой 82 мес, тогда как аналогичные показатели в группе ФТ — 35, 0, 0 % с медианой 43 мес (табл. 3).

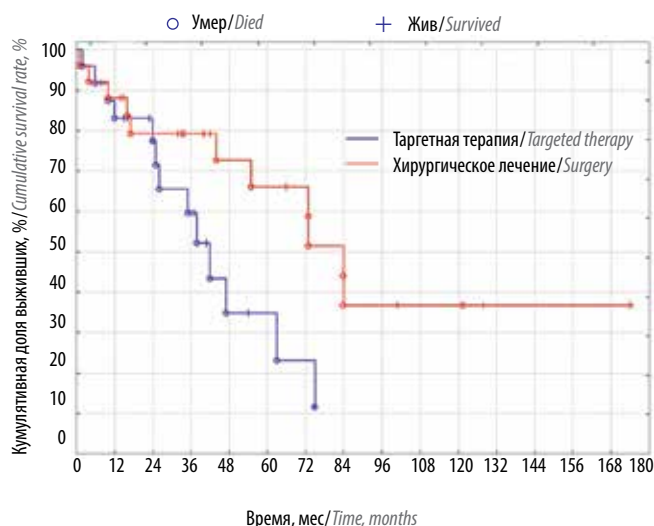
Сравнительный статистический анализ отдаленных результатов в подгруппах хирургического лечения ($n = 25$) и ФТ ($n = 24$) у пациентов с сочетанными внепанкреатическими метастазами также продемонстрировал достоверное преимущество хирургического метода ($p = 0,037$). Показатели 5-, 8-, 10-летней ОВ прооперированных пациентов составили соответственно 66, 37, 37 % с медианой 75 мес, в то время как аналогичные показатели, достигнутые благодаря проведению ФТ, — 35, 0, 0 % с медианой 39 мес (см. рисунок, табл. 3).

Кроме этого, хирургический метод показал высокую эффективность в устранении последующего прогрессирования заболевания после операции на ПЖ. Среди больных, у которых он использовался, показатели 5- и 8-летней ОВ составили соответственно 100 и 86 %. В тех случаях, когда для лечения прогрессирования

Таблица 3. Общая выживаемость в группе хирургического лечения и таргетной терапии при метастазах рака почки в поджелудочной железе
Table 3. Overall survival rate in surgery and targeted therapy groups with pancreatic metastases from kidney cancer

Вид лечения Treatment type	n	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %				Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	p
		3-летняя three-year	5-летняя five-year	8-летняя eight-year	10-летняя ten-year		
Все случаи All cases							
Хирургическое Surgery	56	81 ± 6	68 ± 7	43 ± 8	39 ± 8	82	0,01
Таргетное Targeted	28	66 ± 11	35 ± 14	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	43	
Сочетанные метастазы Combined metastases							
Хирургическое Surgery	25	79 ± 10	66 ± 11	37 ± 13	37 ± 13	75	0,037
Таргетное Targeted	24	60 ± 11	35 ± 13	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	39	

использовали нехирургические методы, аналогичные показатели ОВ составили лишь 76 и 25 % ($p = 0,005$). Следует заметить, что фактором, достоверно влияющим на выживаемость без прогрессирования после операций на ПЖ, является наличие сочетанных метастазов в других органах.



Сравнительная общая выживаемость в группе хирургического лечения и таргетной терапии среди больных с сочетанными метастазами ($p = 0,037$)

Comparative overall survival rate in surgery and targeted therapy groups in patients with combined metastases ($p = 0,037$)

Обсуждение

До середины 2000-х годов возможности лекарственного лечения распространенного РП ограничивались неспецифической иммунотерапией препаратами интерферонового и интерлейкинового ряда, которые демонстрировали низкую общую эффективность [7, 8]. Поэтому в публикациях того времени хирургия рассматривалась как практически единственный метод, способный значительно увеличить выживаемость при метастатическом поражении ПЖ [9]. Ситуация коренным образом изменилась после внедрения в клиническую практику нового класса фармакологических препаратов – таргетных, в том числе иммуноонкологических агентов, эффективность которых была доказана результатами крупных рандомизированных исследований [1]. С развитием данного направления лекарственной терапии целесообразность использования хирургического метода стала предметом научной дискуссии [10, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о более высокой эффективности радикального хирургического лечения в достижении многолетней ОВ по сравнению с ФТ. Оперативное вмешательство позволяет одномоментно устранить все макроскопические проявления опухолевого процесса как в ПЖ, так и в других органах, и тем самым отсрочить или избежать длительного, преимущественно пожизненного, назначения дорогостоящих лекарственных препаратов и сопутствующих токсических

эффектов. При этом продолжительный период стабилизации и полная регрессия заболевания на фоне таргетной терапии отмечаются редко [12].

Кроме этого, хирургический метод позволяет предупредить или радикально устранить осложнения, которые хотя и редко, но все же встречаются при метастатическом поражении головки ПЖ как до начала, так и на фоне проведения лекарственного лечения: механическую желтуху, дуоденальный стеноз, дуоденальное кровотечение. Риск последнего осложнения, развивающегося вследствие опухолевой инвазии двенадцатиперстной кишки, является абсолютным показанием к панкреатодуоденальной резекции.

В следующих клинических ситуациях хирургический метод, на наш взгляд, не имеет равноценной альтернативы: 1) тотальный тип поражения, при котором происходит полное замещение паренхимы органа опухолевой тканью (необходимо выполнять панкреатэктомию); 2) большие размеры опухолевых узлов (в общей популяции в 15 % наблюдений размер метастазов РП в ПЖ ≥ 6 см); 3) компрессия верхней брыжеечной/воротной вены с развитием регионарной портальной гипертензии; 4) инвазия верхней брыжеечной/воротной вены или селезеночной вены с формированием венозного опухолевого тромба.

Метастазы РП отличаются от протокового рака ПЖ высоким уровнем резектабельности вне зависимости от количества, локализации и размеров опухолевых узлов. Это обусловлено редкой инвазией магистральных сосудов. В нашем опыте не отмечено случаев отказа от операции по причине технической невозможности выполнения радикального вмешательства на ПЖ.

Вместе с тем следует учитывать, что резекции ПЖ по поводу метастазов РП ассоциированы с повышенной частотой специфических панкреатогенных

осложнений (несостоятельность панкреатикодигестивного анастомоза, панкреатическая фистула и др.) [13]. В значительной степени они обусловлены тем, что в большинстве случаев (по нашим данным, до 93 %) при вторичном поражении, в отличие от первичного протокового рака, имеют место такие факторы риска, как малый диаметр главного панкреатического протока вследствие отсутствия панкреатической гипертензии и «мягкая» паренхима ПЖ. В связи с этим хирургическое лечение предпочтительнее проводить в специализированных клиниках, имеющих большой опыт хирургии ПЖ, включая профилактику послеоперационных осложнений.

Сравнительно большую выгоду от радикальной резекции ПЖ получают пациенты с изолированным метастатическим поражением этого органа, так как примерно у половины из них удается достичь выживаемости без прогрессирования в течение 5 лет [13]. При сочетанном поражении показатели выживаемости без прогрессирования значительно ниже. Однако и у данной группы в случае адекватного лечения последующего прогрессирования, включая повторное использование хирургического метода, достигаются сопоставимые показатели ОВ.

Заключение

Хирургический метод сопровождается допустимым уровнем послеоперационных осложнений и летальности. По сравнению с современной ФТ таргетными препаратами он позволяет достичь достоверно более высоких показателей ОВ у больных с метастазами РП в ПЖ, поэтому может рассматриваться в качестве приоритетного. Помимо этого, хирургический метод демонстрирует высокую эффективность в лечении последующего прогрессирования заболевания после операции на ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. Онкоурология 2019;15(3):28–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):28–41. (In Russ.)].
2. National Comprehensive Cancer Network (2019). In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
3. 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.
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2018;8:440–6. DOI: 10.18.027/222-4-5057-2018-8-3s2-440-446. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Malignant Tumors: Practical Guidelines for RUSSCO #3s2 2018;8:440–6. (In Russ.)].
5. Chrom P., Stec R., Bodnar L., Szczylik C. Prognostic significance of pancreatic metastases from renal cell carcinoma in patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Anticancer Res 2018;38(1):359–65. DOI: 10.21873/anticancer.12230.
6. Grassi P., Doucet L., Giglione P. et al. Clinical impact of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. PLoS One 2016;11(4):e0151662. DOI: 10.1371/journal.pone.0151662.
7. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin

- Oncol 2002;20(1):289–96.
DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
8. Coppin C., Porzolt F., Kumpf J. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.
 9. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В. и др. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: диагностика и лечение. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2007;(2):5–12. [Patutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Sagaydak I.V. et al. Renal cancer metastases in pancreas: diagnostics and treatment. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology 2007;(2):5–12. (In Russ.)].
 10. Santoni M., Conti A., Partelli S. et al. Surgical resection does not improve survival in patients with renal metastases to the pancreas in the era of tyrosine kinase inhibitors. Ann Surg Oncol 2014;22(6):2094–100. DOI: 10.1245/s10434-014-4256-7.
 11. Niess H., Conrad C., Kleespies A. et al. Surgery for metastasis to the pancreas: is it safe and effective? J Surg Oncol 2013;107:859–64. DOI: 10.1002/jso.23333.
 12. Zaid H.B., Parker W.P., Safdar N.S. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2017;197(1):44–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.079.
 13. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кригер А.Г. и др. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: опыт хирургического лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019;(9):25–31. DOI: 10.17116/hirurgia201909125. [Patutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kriger A.G. et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: experience of surgical treatment. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2019;(9):25–31. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Г. Котельников: разработка дизайна и концепции исследования, редактирование статьи, одобрение окончательной версии;
А.Г. Кригер, Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, И.А. Файнштейн: редактирование статьи, одобрение окончательной версии, обзор публикаций по теме статьи;
И.С. Проскуряков: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, статистический анализ материала, интерпретация результатов статистического анализа, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Г.В. Галкин: сбор материала, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.G. Kotelnikov: developing study design and concept, article editing, approving the final version;
A.G. Kriger, Yu.I. Patutko, D.V. Podluzhny, I.A. Fainstein: article editing, approving the final version, reviewing of publications of the article's theme;
I.S. Proskuryakov: collecting material, searching and analyzing literature sources, statistical analysis, interpreting results of statistical analysis, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
G.V. Galkin: collecting material, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Котельников/A.G. Kotelnikov: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>
А.Г. Кригер/A.G. Kriger: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>
Д.В. Подлужный/D.V. Podluzhny: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>
И.С. Проскуряков/I.S. Proskuryakov: <https://orcid.org/0000-0002-4863-0832>
Г.В. Галкин/G.V. Galkin: <https://orcid.org/0000-0001-7173-4894>
Ю.И. Патютко/Yu.I. Patutko: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>
И.А. Файнштейн/I.A. Fainstein: <https://orcid.org/0000-0002-1647-9234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 06.11.2019. **Принята к публикации:** 12.12.2019.

Article submitted: 06.11.2019. **Accepted for publication:** 12.12.2019.

Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки

П.С. Борисов¹, Р.В. Орлова², М.И. Школьник³, П.А. Карлов¹, Э.Э. Топузов¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

²Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия;

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Павел Сергеевич Борисов dr.borisov@inbox.ru

Цель исследования — повышение эффективности лекарственного лечения метастатического рака почки за счет рациональной последовательности системной терапии (СТ) и ее комбинации с неполными циторедуктивными (нЦР) вмешательствами.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 3 центра. Все 147 больных метастатическим раком почки получали противоопухолевую лекарственную терапию. Части из них ($n = 47$) дополнительно было выполнено хирургическое лечение в объеме нЦР, т.е. полного радикального иссечения метастаза в пределах 1 органа при наличии резидуальной ткани в других органах (группа исследования). Контрольная группа ($n = 100$) представлена больными, которым проводили только противоопухолевую СТ. Первичной контрольной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичной — время до прогрессирования.

Результаты. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения составила 32 мес, в контрольной группе — 29 мес ($p = 0,21$). При анализе последовательности хирургического этапа в комбинированном лечении ОВ была статистически более значимой у больных с нЦР, предшествовавшей СТ ($n = 20$), чем у пациентов с параллельным использованием 2 видов лечения: 46 и 31 мес соответственно ($p = 0,007$). При анализе локализаций метастазов выявлено, что нЦР эффективна при поражении метастатическим раком почки отдаленных лимфатических узлов и надпочечника. Так, при проведении адреналэктомии ($p = 0,03$) и лимфаденэктомии ($p = 0,04$) результаты были явно выше, чем при использовании СТ: 17 и 15 мес при нЦР против 6 мес при СТ. Использование нЦР у больных группы плохого прогноза не выявило преимуществ: медиана ОВ достигла 7 мес, значительно уступая группе благоприятного прогноза с медианой ОВ 25 мес ($p = 0,03$).

Заключение. Неполная циторедукция может применяться как опция в комбинации с СТ у больных метастатическим раком почки. При выборе данной тактики нЦР нужно рассматривать как 1-й этап лечения с последующим использованием СТ.

Ключевые слова: неполная циторедукция, системная терапия, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Борисов П.С., Орлова Р.В., Школьник М.И. и др. Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2019;15(4):65–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-65-72

Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients

P.S. Borisov¹, R.V. Orlova², M.I. Shkolnik³, P.A. Karlov¹, E.E. Topuzov¹

¹Saint Petersburg City Oncology Clinic; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

²Medical Faculty, Saint Petersburg State University; Line 21 Vasilievskiy Ostrov, Saint Petersburg 199106, Russia;

³A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Saint-Petersburg 197758, Russia

Objective. To increase the effectiveness of drug treatment via systemic therapy (ST) in combination with incomplete cytoreductive interventions — incomplete metastasectomy (iME).

Materials and methods. Three centers took part in the study. All 147 patients with mRCC received anticancer drug therapy. Part of them ($n = 47$) underwent surgery (iME) before or together with anticancer treatment, where iME meant complete metastasis excision within one organ with residual tissue in other organs (research group). Control group ($n = 100$) included patients who received only systemic antitumor treatment. Primary control point was overall survival (OS), secondary — time to progression.

Results. Median OS in combined treatment group was 32 months, while in control group — 29 months ($p = 0.21$). When analyzing surgical stage in combined treatment, OS was statistically more significant in patients with iME before ST ($n = 20$) than in patients with two parallel treatment schemes: 46 and 31 months, respectively ($p = 0.007$). When analyzing metastases localization, it was found that iME is effective for metastases to distant lymph nodes and adrenal gland. Adrenalectomy ($p = 0.03$) and lymphadenectomy ($p = 0.04$) showed higher results than ST: 17 and 15 months versus 6 month, respectively. IME in patients with poor prognosis did not reveal any

advantages: median OS reached 7 months, which was significantly inferior to the favorable prognosis group, where median OS was 25 months ($p = 0.03$).

Conclusion. IME can be used as a part of combined treatment in mRCC patients. It should be considered as the first treatment stage with subsequent ST.

Key words: incomplete cytoreduction, systemic therapy, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Borisov P.S., Orlova R.V., Shkolnik M.I. et al. Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):65–72. (In Russ.).

Введение

Улучшение результатов лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПМКР) связано с внедрением в практику врача таргетной и иммунотерапии [1]. Правильная трактовка рекомендаций по лечению мПМКР, своевременный переход на следующую линию терапии при выявлении признаков прогрессирования могут увеличить медиану выживаемости до 30 мес [2].

Упоминание о применении хирургического этапа в лечении больных мПМКР в мировой научной литературе встречается крайне редко. Если роль и значение циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии в лечении мПМКР описаны в известных рандомизированных клинических исследованиях, то использование другого циторедуктивного вмешательства — метастазэктомии — имеет значительно меньший уровень доказательности и является объектом дискуссии [3, 4].

По данным некоторых авторов, полное удаление (полная циторедукция) метастатических очагов продлевает жизнь больных мПМКР, при этом медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 55–60 мес [5]. Подобные показатели выживаемости пока еще недостижимы при использовании новейших противоопухолевых препаратов. Данные, демонстрирующие эффективность полной циторедукции, приведены в работе М.И. Давыдова и соавт. [6]. В ней указано, что паллиативное хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в легких предпочтительно у пациентов с единичными метастазами и длительным безрецидивным интервалом.

В ходе обсуждения частичного удаления метастатических очагов споры среди специалистов возникают уже на этапе терминологии. В некоторых исследованиях выделяют 2 варианта частичной циторедукции: неполную (нЦР) и симптоматическую.

В исследовании описано преимущество нЦР по сравнению с лекарственной терапией [7]. Авторы определили нЦР, или неполную метастазэктомию, как полное радикальное иссечение измеряемого метастатического очага/очагов в пределах 1 органа при наличии резидуальной опухолевой ткани в другом/других органах. В исследование не вошли данные о больных мПМКР, которым было проведено иссечение

метастатического очага в органе при наличии других метастазов в нем же, кроме того, нет сведений о хирургических вмешательствах по поводу костных изменений в позвоночнике и плоских костях: авторы исключили их из анализа. Данный вариант можно обозначить термином «симптоматическая редукция» — неполное удаление очага, направленное на снижение проявляемой клинической симптоматики.

Проведенный нами анализ мировой литературы в базе PubMed по запросу: metastasectomy, metastatic renal cell carcinoma обнаружил небольшое количество исследований, посвященных данной тематике. В руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU 2018) указано лишь 8 исследований, в 6 из которых выявлено преимущество нЦР в комбинации с противоопухолевым лечением по сравнению с лекарственной терапией в монорежиме [8].

Таким образом, на основании данных изученной литературы хирургическое вмешательство в объеме «радикального» удаления метастатического очага в органе при условии наличия резидуальной опухолевой ткани в других органах мы обозначили термином нЦР.

Цель исследования — повышение эффективности лекарственного лечения мПМКР за счет рациональной последовательности системной терапии (СТ) и ее комбинации с нЦР.

Для достижения цели работы были поставлены следующие задачи:

- изучить показатели, статистически значимо ($p < 0,05$) влияющие на показатели выживаемости больных мПМКР, получающих лечение;
- оценить клинико-морфологические характеристики больных мПМКР, подвергшихся нЦР;
- изучить влияние последовательности таргетной терапии в комбинированном лечении (таргетная терапия—циторедуктивная операция или циторедуктивная операция—таргетная терапия) на медиану ОВ больных мПМКР.

Материалы и методы

В проспективное нерадомизированное многоцентровое исследование включены результаты лечения 147 больных светлоклеточным мПМКР. Все пациенты наблюдались и проходили лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере, Российском

научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова и НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова в период с 2006 по 2015 г.

Критериями включения в исследование были нефрэктомия или резекция почки, гистологически верифицированный диагноз светлоклеточного варианта ПКР, данные диагностических исследований, указывающие на наличие отдаленных метастазов.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст составил 61,7 (28–82) года. Мужчин было 66,7 % ($n = 98$). Распределение по возрастным группам до 55, 56–65 и старше 65 лет было следующим: 24,5; 42,8 и 32,7 % соответственно (см. табл. 1). Больные представляли собой гетерогенные группы с различным соматическим статусом и прогнозом по шкале Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Анализ представ-

ленного материала показал, что метастатический процесс затрагивал ≥ 2 органов у большинства лиц (63,3 %). Чаще метастазы поражали легкие (70,1 %), кости (27,9 %) и нерегионарные лимфатические узлы (ЛУ) (22,4 %). Редкие для ПКР метастазы (12,9 %) располагались в таких органах, как щитовидная и поджелудочная железы, яичник, кожа, кости лицевой части черепа.

Перед началом хирургического этапа авторы определили критерии выполнения нЦР:

- наличие не более 3 опухолевых очагов в планируемом для циторедукции органе;
- возможность иссечения метастатических очагов в пределах здоровых тканей на расстоянии не менее 5 мм от границы опухолевого узла;
- присутствие клинически значимого метастаза (> 1 см);

Таблица 1. Характеристика общей группы и подгруппового распределения больных метастатическим почечно-клеточным раком, включенных в исследование ($n = 147$)

Table 1. General and subgroup characteristics of metastatic kidney cancer patients ($n = 147$)

Характеристика Characteristic	Комбинированное лечение ($n = 47$), n (%) Combined treatment ($n = 47$), n (%)	СТ $\rightarrow$ нЦР ($n = 27$), n (%) ST $\rightarrow$ iME ($n = 27$), n (%)	нЦР $\rightarrow$ СТ ($n = 20$), n (%) iME $\rightarrow$ ST ($n = 20$), n (%)
Пол: Gender:			
мужской male	34 (72,3)	21 (61,8)	13 (38,2)
женский female	13 (27,7)	8 (61,5)	5 (38,5)
Возраст, лет: Age, years:			
<55	12 (25,5)	8 (66,7)	4 (32,3)
55–65	20 (42,6)	12 (60,0)	8 (40,0)
>65	15 (31,9)	8 (53,3)	7 (46,7)
Нефрэктомия: Nephrectomy:			
радикальная radical	31 (66,0)	19 (61,3)	12 (38,7)
паллиативная palliative	16 (34,0)	9 (56,3)	7 (43,7)
Количество нЦР: Number of iME:	2	1	
1	7 (57,4)	7 (63,0)	10 (37,0)
>1	20 (43,6)	11 (55,0)	9 (45,0)
Техника проведения нЦР: iME technique:			
эндовидеохирургия endovideo surgery	22 (46,8)	13 (59,1)	9 (40,9)
открытая open	25 (53,2)	14 (56,0)	11 (44,0)
Степень дифференцировки: Histological grade:			
G _{1–2}	29 (61,7)	18 (62,1)	11 (37,9)
$\geq G_3$	18 (38,3)	10 (55,5)	8 (44,5)

Характеристика Characteristic	Комбинированное лечение (n = 47), n (%) Combined treatment (n = 47), n (%)	СТ → нЦР (n = 27), n (%) ST → iME (n = 27), n (%)	нЦР → СТ (n = 20), n (%) iME → ST (n = 20), n (%)
Прогноз по критериям MSKCC: MSKCC prognostic score:			
благоприятный favorable	9 (19,1)	5 (55,5)	4 (44,5)
промежуточный intermediate	28 (59,6)	15 (53,6)	13 (45,4)
плохой poor	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	10 (21,3)	7 (70,0)	3 (30,0)
1	24 (51,1)	12 (50,0)	12 (50,0)
2	13 (27,6)	6 (46,2)	7 (53,8)
Метастаз в 1 органе Metastasis in 1 organ	13 (27,7)	7 (53,8)	6 (46,2)
Метастаз в 2 органах Metastasis in 2 organs	12 (25,5)	8 (66,7)	4 (33,3)
Метастаз в >2 органах Metastasis in >2 organs	22 (46,8)	12 (54,5)	10 (45,5)
Число метастазов в 1 органе: Number of metastases in 1 organ:			
1	15 (31,9)	9 (60,0)	6 (40,0)
1–3	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
>3	22 (46,8)	13 (59,1)	9 (40,9)
Локализация метастазов: Metastases localization:			
легкие lungs	29 (61,7)	17 (58,6)	12 (41,4)
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	6 (12,8)	4 (66,7)	2 (33,3)
рецидив в ложе relapse in renal bed	10 (21,3)	5 (50,0)	5 (50,0)
контралатеральная почка contralateral kidney	9 (19,9)	5 (55,6)	4 (44,4)
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
печень liver	7 (14,9)	4 (57,1)	3 (42,9)
надпочечник adrenal gland	11 (23,4)	6 (54,5)	5 (45,5)
кости bones	18 (38,3)	10 (55,6)	8 (44,4)
Редкие локализации метастазов Rare metastases localizations	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)

Примечание. СТ – системная терапия; нЦР – неполная циторедукция.

Note. ST – systemic therapy; iME – incomplete metastasectomy.

• рост единственного очага при достижении объективного ответа на проводимое противоопухолевое лечение других очагов.

Были обозначены критерии, исключающие выполненную циторедукцию из категории неполной:

- проведение циторедукции в органе при условии неполного удаления всех очагов из данного органа;
- наличие резектабельных метастатических очагов в костях скелета;

- наличие положительного края после удаления метастатического очага;
- удаление части метастаза при наличии резидуальной опухолевой ткани в зоне удаления.

Хирургическое лечение, не соответствующее критериям нЦР, обозначалось термином «симптоматическая циторедукция» и в проводимый анализ результатов лечения не включено.

После выявления мПКР больных разделили на 2 группы. Пациентам группы исследования ($n = 47$) выполняли нЦР с последующим (в течение 3 мес после хирургического вмешательства) или параллельным назначением СТ. В контрольную группу ($n = 100$) вошли больные мПКР, получившие только лекарственную противоопухолевую терапию.

В зависимости от последовательности проводимых видов лечения в группе комбинированного лечения больных мПКР был выполнен дополнительный подгрупповой анализ. Так, больные, получившие комбинированное лечение, были разделены на 2 подгруппы: в 1-й ($n = 27$) хирургический этап выполняли вместе с СТ, во 2-й ($n = 20$) пациенты получали СТ после нЦР, но не позднее 3 мес после даты проведения хирургического вмешательства (см. табл. 1).

Перед началом лечения метастатического процесса больных распределяли в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по критериям MSKCC. Выбор тактики лечения каждого больного осуществлялся на основании решения мультидисциплинарной комиссии, состоящей из врача-онколога, уролога и радиолога.

Все 147 больных получали противоопухолевое лечение мПКР согласно текущим рекомендациям ведущих научных ассоциаций. В ходе проводимой работы больным были назначены следующие препараты: интерферон альфа-2b, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб + интерферон альфа-2b, эверолимус и акситиниб.

Первичной контрольной точкой исследования была ОВ, которую рассчитывали с момента установки диагноза мПКР до даты последнего наблюдения или смерти больного из-за любой причины. Вторичной контрольной точкой стало время от начала лечения до момента прогрессирования — выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Для обеспечения достоверности полученных результатов в исследование включили 147 наблюдений. Полученные результаты обрабатывали с помощью программного пакета для системного анализа IPSS 17.0, что позволило определить достоверность результатов и аргументировать полученные выводы. Расчет показателей ВБП и ОВ выполняли по методу Каплана—Майера. Достоверность различий при обработке данных показателей определяли статистическим методом с использованием *log-rank*-теста. Для расчета

достоверности результатов различных групп использовали критерии χ^2 и Фишера.

Результаты

Средняя продолжительность лечения больных обеих групп составила 28,0 (24,3–36,2) мес. Медиана ОВ в группе исследования достигла 32 мес, тогда как в контрольной группе была на 3 мес меньше, однако статистической значимости различий не выявлено (рис. 1) ($p = 0,21$).

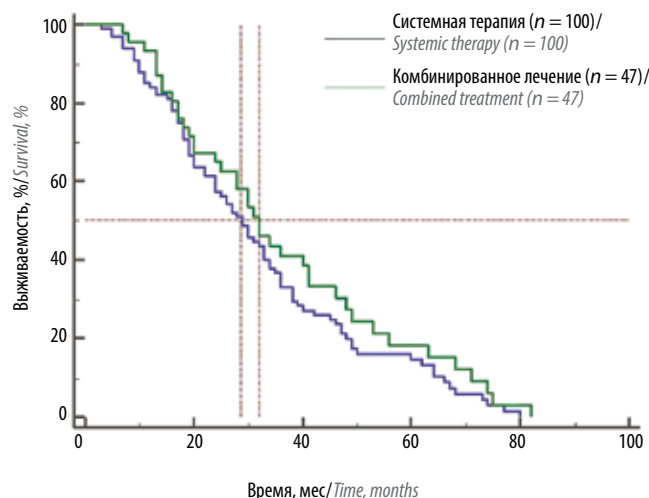


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком при проведении комплексного лечения и системной терапии

Fig. 1. Overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients after systemic and combined treatment

Проведенный анализ 2 групп больных выявил статистически значимые различия в показателях ОВ и ВБП в 1-й и 2-й линиях лечения. Так, возраст ($p = 0,03$), количество выполненных нЦР ($p = 0,04$), последовательность комбинированного лечения ($p = 0,045$), группы прогноза и локализация метастазов в легких ($p = 0,03$) показали высокую статистическую значимость в отношении ВБП в 1-й линии лечения, а локализация метастазов в отдаленных ЛУ ($p = 0,03$) и надпочечнике ($p = 0,04$) — в отношении ВБП во 2-й линии. Степень гистологической дифференцировки ($p = 0,006$) была независимым фактором в отношении и медианы ОВ, и медианы ВБП (табл. 2).

Подробный анализ возрастных показателей выявил статистические различия ($p = 0,03$) значений медианы ОВ: больные старше 65 лет жили в 2 раза дольше, чем лица моложе 55 лет (36 и 19 мес соответственно).

Показатели результатов лечения больных с низкой опухолевой дифференцировкой были вдвое ниже больных с высокой дифференцировкой (18 и 40 мес соответственно; $p = 0,005$).

Применение комбинированного лечения больных мПКР с редкими локализациями метастазов значимо

Таблица 2. Зависимость показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования от характеристик больных метастатическим почечно-клеточным раком группы комбинированного ($n = 47$) и системного лечения ($n = 100$)

Table 2. Overall and progression-free survival in two groups of metastatic renal cell carcinoma patients (combined treatment ($n = 47$) and control ($n = 100$) groups)

Характеристика Characteristic	p		
	ОВ OS	ВБП 1-й линии лечения PFS, 1 st line therapy	ВБП 2-й линии лечения PFS, 2 nd line therapy
Возраст Age	0,04	0,03	0,54
Количество нЦР Number of iME	0,38	0,04	0,61
Последовательность СТ и нЦР ST and iME sequence	0,007	0,045	0,61
Прогноз по критериям MSKCC MSKCC prognosis	0,001	0,03	0,5
Степень дифференцировки G по Фурману Fuhrman histologic grading	0,005	0,02	0,006
Локализация метастазов: Metastases localization:			
легкие lungs	0,49	0,03	0,36
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	0,15	0,70	0,03
надпочечник adrenal gland	0,97	0,64	0,04
кости bones	0,10	0,02	0,70
Редкие локализации метастазов Rare metastases localization	0,007	0,035	0,92
Значимость модели Model significance	0,03	0,05	0,34

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; нЦР — неполная циторедукция; СТ — системная терапия.

Note. OS — overall survival; PFS — progression-free survival; iME — incomplete metastasectomy; ST — systemic therapy.

увеличивало как медиану ОВ ($p = 0,007$) с разницей 11 мес, достигнув медианы 41 мес, так и ВБП ($p = 0,035$) с различиями в длительности лечения в 6 мес (16 и 10 мес соответственно).

Установлена высокая прогностическая ценность групп прогноза по критериям MSKCC в отношении влияния на ОВ и ВБП у больных, получивших комбинированное лечение мПКР. Так, медиана ОВ больных группы плохого прогноза составила 7 мес, в то время как в группе благоприятного прогноза она достигла 25 мес ($p = 0,03$). Низкая выживаемость больных мПКР группы плохого прогноза по критериям MSKCC исключает их из кандидатов для комбинированного лечения.

По результатам анализа исследованного материала, хирургическое удаление метастазов некоторых локализаций значимо улучшило исход лечения больных мПКР. Так, ВБП больных с локализацией метастазов в надпочечнике, отдаленных ЛУ, редких для ПКР локализациях при использовании только СТ не превысило 6 мес. Однако при хирургическом удалении данных очагов эффективная длительность СТ увеличилась многократно, достигнув 17 мес при адrenaлэктомии ($p = 0,03$) и 15 мес при лимфаденэктомии ($p = 0,04$) (рис. 2). Хирургическое удаление редких для ПКР метастазов статистически значимо увеличило ОВ ($p = 0,007$), достигнув 41 мес.

Изучено влияние последовательности таргетной терапии и хирургического удаления метастатических очагов в комбинированном лечении на медиану ОВ больных мПКР.

Выполненный анализ выявил статистически значимые различия как в отношении ВБП в 1-й линии противоопухолевого лечения ($p = 0,045$), так и в отношении ОВ ($p = 0,007$). Разница в выживаемости продемонстрировала преимущество применения хирургического лечения перед СТ (15 мес): 46 и 31 мес соответственно (рис. 3). Показатель медианы ВБП в 1-й линии лечения также имел преимущество в группе нЦР перед СТ: 13 и 10 мес соответственно.

При сравнении 2 групп больных мПКР медиана ОВ была на 3 мес выше в группе комбинированного лечения, достигнув 32 мес ($p = 0,23$). Данный результат представлен графически (см. рис. 3).

Обсуждение

Проведен анализ эффективности последовательности нЦР и противоопухолевой СТ в комбинированном лечении мПКР. По результатам исследования получено 3-месячное преимущество медианы ОВ больных группы комбинированного лечения, однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0,21$). И все же в ходе анализа больных группы комбинированного лечения получены интересные данные.

При оценке оптимальной последовательности применения хирургического и лекарственного этапов в комбинированном лечении больных мПКР обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,008$). Так, медиана ОВ хирургического этапа с последующей

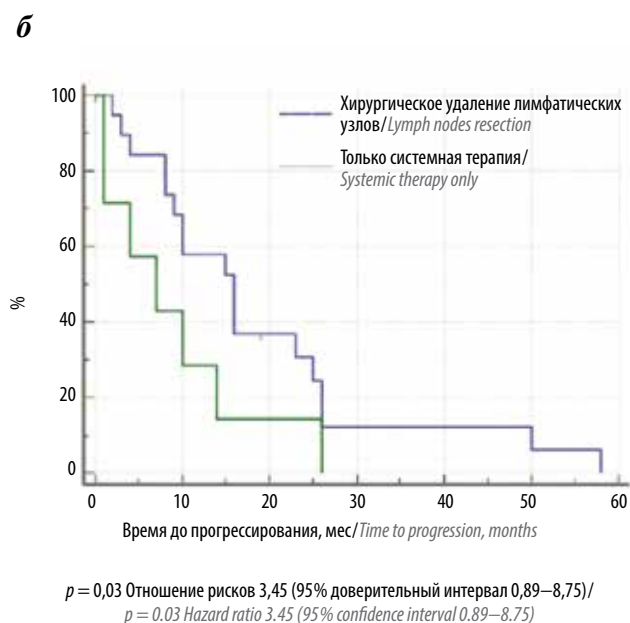
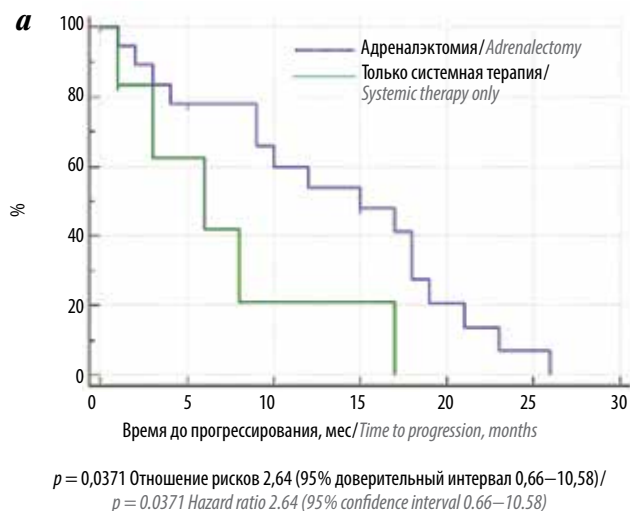


Рис. 2. Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия метастазов в надпочечнике (а) и нерегионарных лимфатических узлах (б)
 Fig. 2. Progression-free survival after combined and systemic treatment in metastatic renal cell carcinoma patients with metastases to adrenal gland (a) and distant lymph nodes (b)

СТ составила 46 мес, в то время как параллельное использование видов лечения снижало показатель до 31 мес. Различия в медианах ОБ составили 15 мес.

Кроме этого, хирургическое удаление метастазов некоторых локализаций значительно улучшило результаты лечения больных группы комбинированного лечения мПКР. Адреналэктомия у больных мПКР с поражением надпочечника увеличила медиану ВБП последующей линии лечения до 17 мес в сравнении с 6 мес без удаления метастаза данной локализации ($p = 0,04$). Медиана ВБП пациентов после удаления отдаленных метастазов в ЛУ достигла 15 и 6 мес без применения хирургического метода ($p = 0,03$).

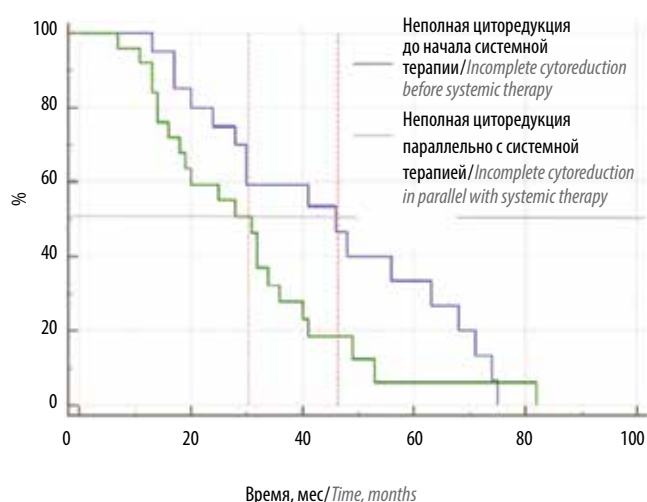


Рис. 3. Различия показателей общей выживаемости при различных последовательностях методов комбинированного лечения метастатического почечно-клеточного рака
 Fig. 3. Differences in overall survival for different schemes of combined treatment in metastatic renal cell carcinoma

Распределение на группы прогноза по критериям MSKCC имеет высокую статистическую значимость не только для больных, получающих СТ, но, как было доказано в нашем исследовании, и для лиц, получивших комбинированное лечение ($p < 0,0001$). В проведенном исследовании были определены дополнительные характеристики, учет которых сможет увеличить точность групп прогноза по критериям MSKCC. Так, возраст, степень дифференцировки опухоли и количество пораженных органов установлены как независимые факторы прогноза при анализе результатов СТ и комбинированного лечения мПКР. Показано, что пожилой возраст, высокая степень дифференцировки опухоли и локализация метастатических очагов не более чем в 2 органах являются благоприятными факторами прогноза, учет которых обязателен перед началом лечения наряду с прогнозом по критериям MSKCC.

Заключение

Независимыми факторами, дополняющими шкалу MSKCC в отношении ОБ и ВБП, являются возраст пациента ($p = 0,04$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,007$), редкие локализации метастазов ($p = 0,03$).

Наличие метастазов в надпочечнике ($p = 0,04$), отдаленных ЛУ ($p = 0,03$) и редкие локализации метастазов ПКР ($p = 0,007$) — показания для нЦР.

Пациенты группы плохого прогноза по критериям MSKCC не могут являться кандидатами для нЦР ($p = 0,03$).

Медиана ОБ больных мПКР значительно выше в случае применения таргетной терапии после нЦР

(46 мес), чем перед хирургическим этапом комбинированного лечения (31 мес) ($p = 0,008$).

Применение хирургического иссечения отдаленных метастазов является потенциальным методом,

усиливающим эффективность противоопухолевого лечения больных мПКР. Однако требуются дополнительные проспективные исследования, которые смогут доказать преимущество данного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. Онкоурология 2010;(4):16–23. [Alekseyev B.Ya., Kalpinsky A.S. Sequential use of target agents and their combination in the treatment for metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;(4):16–23. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. EAU 2015. 30 p.
3. Psutka S.P., Chang S.L., Cahn D. et al. Reassessing the role of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in 2019. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019;39:276–83. DOI: 10.1200/EDBK_237453.
4. De Brujin R.E., Mulders P., Jewett M.A. et al. Surgical safety of cytoreductive nephrectomy following sunitinib: results from the multicentre, randomised controlled trial of immediate versus deferred nephrectomy (SURTIME). Eur Urol 2019;76(4):437–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.006.
5. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117(13):2873–82. DOI: 10.1002/cncr.25836.
6. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. Российский онкологический журнал 2003;4:15–8. [Davydov M.I., Matveev V.B., Polotsky B.E. Surgical treatment of renal carcinoma metastases to the lungs. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2003;4:15–8. (In Russ.)].
7. You D., Lee C., Jeong I.G. et al. Impact of metastasectomy on prognosis in patients treated with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2016;142(11):2331–8. DOI: 10.1007/s00432-016-2217-1.
8. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. EAU 2018. Pp. 34–40.

Вклад авторов

П.С. Борисов: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Р.В. Орлова, М.И. Школьник, П.А. Карлов, Э.Э. Топузов: сбор данных, методологическое консультирование в ходе исследования, корректировка дизайна и хода исследования.

Authors' contribution

P.S. Borisov: developing the research design, data collection and analysis, article writing; R.V. Orlova, M.I. Shkolnik, P.A. Karlov, E.E. Topuzov: data collection, methodological consulting during research, data correction during the research.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.С. Борисов/P.S. Borisov: <https://orcid.org/orcid 0000-0003-4267-2799>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 18.10.2019. Принята к публикации: 12.12.2019.

Article submitted: 18.10.2019. Accepted for publication: 12.12.2019.

Объем предстательной железы как независимый предиктор результатов робот-ассистированной простатэктомии

А.В. Зырянов¹, А.С. Суриков^{2, 3}, А.В. Пономарев^{2, 3}, А.А. Кельн^{2, 3, 4}, В.Г. Знобищев^{2, 3}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

²отделение онкоурологии Областного урологического центра АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»;

Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1;

³ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;

Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

⁴кафедра онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Александр Сергеевич Суриков Surikov.a.s@mail.ru

Введение. Наличие доброкачественно гиперплазированной ткани, как известно, не исключает возникновения злокачественного процесса в рамках одной предстательной железы (ПЖ). По данным разных источников, почти у 40 % пациентов с гиперплазией ПЖ по результатам биопсии, проводимой в связи с повышением уровня простатического специфического антигена, может диагностироваться рак ПЖ. Формирование аденомы большого размера серьезно затрудняет проведение радикальной операции, которая у данной группы пациентов является, возможно, единственным эффективным методом лечения. Влияние объема ПЖ на основные критерии оценки эффективности лечения неоднозначно. Роботические технологии, внедряемые в клиническую практику, возможно, несут преимущества группе пациентов с данным осложнением.

Материалы и методы. В группу исследования (1-я группа) были включены 40 пациентов с объемом ПЖ $\geq 80 \text{ см}^3$ (9,4 %), которым за период с декабря 2014 г. по декабрь 2018 г. выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В группу сравнения (2-я группа) вошли 54 пациента с объемом ПЖ $< 80 \text{ см}^3$. Средний объем ПЖ в 1-й группе составил $112,2 \pm 26$ (80–195) см^3 , во 2-й группе – $38 \pm 11,2$ (17–62) см^3 ($p < 0,001$). Группа исследования состояла из пациентов старших возрастов, имеющих более высокий уровень простатического специфического антигена ($p < 0,001$).

Результаты. Разница во времени операции составила 18,2 мин и оказалась статистически незначимым показателем ($p > 0,05$). Средний объем кровопотери в 1-й группе – $282,5 \pm 227,5$ (50–1000) мл, во 2-й – $175 \pm 147,2$ (50–700) мл ($p < 0,01$). Через 12 мес у 100 % пациентов 1-й группы отсутствовали признаки рецидива (уровень простатического специфического антигена $\leq 0,2$ нг/мл). Уровень континентной функции оказался сопоставимым с аналогичным показателем 2-й группы.

Заключение. При выполнении робот-ассистированной простатэктомии увеличенный размер ПЖ не оказывает влияние на время операции, однако значимо повышает уровень кровопотери. Также размер ПЖ может служить важной переменной для прогнозирования функциональных и онкологических результатов лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, объем предстательной железы, робот-ассистированная простатэктомия

Для цитирования: Зырянов А.В., Суриков А.С., Пономарев А.В. и др. Объем предстательной железы как независимый предиктор результатов робот-ассистированной простатэктомии. Онкоурология 2019;15(4):73–83.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-73-83

Prostate volume as an independent predictor of results robot-assisted prostatectomy

A. V. Zyryanov¹, A. S. Surikov^{2, 3}, A. V. Ponomarev^{2, 3}, A. A. Keln^{2, 3, 4}, V. G. Znobishchev^{2, 3}

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

²Department of Oncourology, Regional Urological Center, "Neftyanik", 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia;

³Multispecialty Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

⁴Department of Oncology with a Course of Urology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Background. The presence of benign hyperplastic tissue does not exclude the malignant process within one prostate gland. According to various sources, almost 40 % of patients with prostate hyperplasia can be diagnosed of prostate cancer. The large adenoma seriously complicates of radical surgery, which in this group patients, is perhaps, the only effective method of treatment. The effect of prostate volume on the main criteria the effectiveness of treatment is ambiguous. Robotic technologies, introduced into clinical practice, may have the advantages of this complicated group of patients.

Materials and methods. Study group (1st group): 40 patients with prostate volume $\geq 80 \text{ cm}^3$ (9.4 %) over the period December 2014. to December 2018. were performed robot-assisted radical prostatectomy. The comparison group included 54 patients with prostate volume $< 80 \text{ cm}^3$.

The average prostate volume in 1st group was 112.2 ± 26 (80–195) cm³, in the 2nd group – 38 ± 11.2 (17–62) cm³ ($p < 0.001$). The 1st group consists of older patients with a higher level of prostate-specific antigen ($p < 0.001$).

Results. The difference in the operation time was 18.2 min, which was statistically insignificant ($p > 0.05$). The average volume of blood loss in the 1st group was 282.5 ± 227.5 (50–1000) ml, with 175 ± 147.2 (50–700 ml) ml in the 2nd group ($p < 0.02$). After 12 months, 100 % of patients in the 1st group showed no relapse (prostate-specific antigen ≤ 0.2 ng/ml). The level of continence function was comparable of the monitoring group.

Conclusion. When performing robot-assisted prostatectomy increased prostate size has no effect on operating time, but significantly increases of the blood loss. The size of the prostate may serve as an important variable to predict the functional and oncological results of treatment.

Key words: prostate cancer, prostate volume, robot-assisted prostatectomy

For citation: Zyryanov A. V., Surikov A. S., Ponomarev A. V. et al. Prostate volume as an independent predictor of results robot-assisted prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):73–83. (In Russ.).

Введение

Старение населения является мировой тенденцией. Этот процесс закономерно выводит на первый план медицинские аспекты лечения пациентов с заболеваниями инволюционного генеза. В урологической практике типичными примерами подобных болезней служат рак предстательной железы (РПЖ) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [1, 2]. В России в 2016 г. выявлено 34955 новых случаев РПЖ, при этом у 62 % этих пациентов уже было проведено лечение (38,6 %) по радикальным программам либо будет проведено (23,4 %) в текущем году [3].

Как известно, наличие ДГПЖ не исключает злокачественного процесса в рамках одной предстательной железы (ПЖ). Зональная теория строения ПЖ подтверждает тот факт, что 70 % случаев РПЖ развивается в периферической зоне, а аденома — исключительно в переходной и периуретральной зонах ПЖ [4, 5]. Так, во Франции, по данным национальной системы медицинского страхования, мужчины с ДГПЖ составили 9 % всех пациентов, обследованных в 2011 г. В связи с повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА) у 44 % этих мужчин была выполнена первичная биопсия ПЖ, у 40 % из них подтвержден РПЖ [6]. Примерно у 10 % пациентов, перенесших трансуретральную резекцию ПЖ по поводу ДГПЖ, морфологически подтвердили РПЖ как случайную находку, из них клинически значимые случаи рака составляют около 3 % [7]. Достаточно часто среди пациентов с аденомой большого размера вопросы ургентной урологии выходят на первый план. Так, при анализе данных пациентов с острой задержкой мочеиспускания увеличение показателя ПСА (после купирования острого состояния) послужило поводом к выполнению биопсии ПЖ у 18,5 % пациентов данной группы ($n = 99$). РПЖ был морфологически доказан в 24,2 % случаев [8].

Радикальная простатэктомия (РП), без преувеличения, занимает ведущую роль в лечении РПЖ. РП выполняется в различных доступах: открытым позадилоном — с 1982 г., лапароскопическим (ЛРП) — с 1997 г.,

робот-ассистированным (РАРП) — с 2000 г. [9–11]. В настоящее время накоплен достаточный опыт, который позволяет хирургу определиться в своих предпочтениях по отношению к данным методикам.

Первые сравнительные исследования были представлены уже в 2003 г., когда А. Tewari и соавт. продемонстрировали преимущества роботической технологии над открытой, в основном по критерию удержания мочи [12]. М. Menon в 2007 г. и R.F. Coelho в 2010 г. своими исследованиями закрепили роль РАРП как возможного «золотого стандарта» в оперативном лечении РПЖ [13, 14]. V. Ficarra и соавт., G. Novara и соавт. в 2012 г. провели наиболее комплексный метаанализ исследований, посвященных сравнению методик простатэктомии, и пришли к выводу о преимуществе РАРП по интраоперационным показателям кровопотери и гемотрансфузии, а также качеству континентной функции (через 12 мес). Онкологические результаты оказались сопоставимы, однако отмечена ограниченность данных в разных наблюдениях [15–17]. Исследования, проведенные позже, не продемонстрировали таких оптимистичных результатов. Статистически значимое преимущество РАРП в континентной функции проявилось лишь на ранних сроках после операции [18, 19]. В настоящее время публикуется все больше научных работ, согласно которым методики РП, ЛРП и РАРП являются равноэффективными, а результаты операции зависят в основном от квалификации и опыта оперирующего хирурга [20, 21].

Следует подчеркнуть, что все перечисленные исследования проводили среди пациентов с условно стандартизованными «входящими данными». Объем ПЖ в таких наблюдениях не имел критических значений. Впервые в научной литературе значение объема ПЖ при выполнении РП оценили А. V. D'Amico и соавт. в 1998 г. Пациенты с объемом ПЖ > 75 см³, перенесшие РП, имели 4-летнюю выживаемость на уровне 100 % и благоприятные морфологические характеристики (патологическая стадия T2 — 85 %; сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 — 78 %; положительный хирургический край (ПХК) — 5 %), несмотря

на предоперационный уровень ПСА 10–20 нг/мл у 28 % и >20 нг/мл у 13 % из этих пациентов [22].

В исследовании С.М. Chang и соавт. была дана оценка результатам ЛРП при увеличенной ПЖ (75–214 г, в среднем – 98 г). При большем размере ПЖ среднее время операции увеличивалось на 14 мин ($p < 0,001$). Данный факт исследователи связали с тем, что с учетом более высоких показателей ПСА в этой группе чаще проводили тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ). ПХК составил 10,5 % для больших ПЖ, в контрольной группе – 22,9 % ($p = 0,01$). Кровопотеря, объем гемотрансфузии, длительность пребывания в стационаре, продолжительность катетеризации и частота осложнений были одинаковыми в обеих группах [23].

Zorn K. C. и соавт. проводили сравнение пациентов после РАРП с объемом ПЖ $\geq 80 \text{ см}^3$ ($n = 31$). Общая частота ПХК в группах существенно различалась ($p = 0,002$), демонстрируя тенденцию роста ПХК у пациентов с более низким объемом ПЖ. Значимых различий во времени операции и кровопотери не отмечено [24].

T. A. Skolarus и соавт. определили увеличенный объем ПЖ при РАРП как > 100 г. Среднее время операции составило 250 мин в группе пациентов с ПЖ > 100 г, 232 мин в группе пациентов с ПЖ < 50 г ($p < 0,01$). Объем кровопотери – 250 и 155 мл в группе с ПЖ > 100 г и группе с ПЖ < 50 г соответственно ($p = 0,01$). В группе исследования были отмечены меньшее количество ПХК и меньший средний индекс Глисона (оба $p < 0,01$) [25].

Таким образом, наличие выраженной доброкачественной гиперплазии у пациента с РПЖ может серьезно затруднять проведение радикального оперативного лечения. Влияние объема ПЖ на основные интра- и послеоперационные показатели в исследованиях, проведенных по данной теме, оценивают неоднозначно. Некоторые авторы также подчеркивают различия данных групп пациентов по онкологическим показателям.

Цель исследования – провести сравнительный анализ серии выполненных РАРП по определяющему критерию увеличенного объема ПЖ ($\geq$ или $< 80 \text{ см}^3$).

Материалы и методы

За период с декабря 2014 г. по декабрь 2018 г. на базе Областного урологического центра МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень) было выполнено 442 РАРП. Оперативное пособие производилось на роботической платформе da Vinci Si (Intuitive Surgical Inc., США). В хирургическую бригаду входили 4 хирурга с опытом открытой позадилоной, роботической простатэктомии, ЛРП (в том числе эстраперитонеальной).

Группу исследования (1-я группа) составили пациенты с объемом ПЖ $\geq 80 \text{ см}^3$ ($n = 42$; 9,5 %), 2 из которых в дальнейшем от наблюдения воздержались.

В группу сравнения (2-я группа) вошли пациенты, также отобранные по определяющему фактору объема ПЖ ($< 80 \text{ см}^3$), которым за истекший период была выполнена РАРП ($n = 54$). Характеристика групп пациентов до оперативного лечения приведена в табл. 1.

Группа исследования была представлена более возрастными пациентами. Средний возраст в данной группе составил $65,15 \pm 4,26$ (55–74) года, во 2-й группе – $60,4 \pm 5,2$ (43–71) года ($p < 0,001$). Разница средних показателей составила 4,75 года.

Средний показатель уровня сывороточного ПСА – $12,6 \pm 3,75$ (7,1–26,6) и $9,7 \pm 4,3$ (2,6–21,6) нг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,001$). Уровень ПСА > 20 нг/мл определялся в 10 % случаев в 1-й группе, в 7,4 % – во 2-й. Таким образом, среднестатистический пациент 1-й группы автоматически попадает в группу среднего риска по критериям D'Amico, что подразумевает расширение оперативного пособия до ТЛАЭ.

Объем ПЖ рассчитывался по результатам предоперационного трансректального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. В то же время оценивалась конфигурация аденомы ПЖ (наличие внутривульварной/асимметричных боковых долей ПЖ). Проведение этих исследований критически важно для планирования хода операции у данной группы пациентов (рис. 1).

Средний объем ПЖ в 1-й группе составил $112,2 \pm 26$ (80–195) см^3 , во 2-й – $38 \pm 11,2$ (17–62) см^3 ($p < 0,001$). В 1-й группе наличие внутривульварной (медиальной)/асимметричных боковых долей ПЖ размером 1–5,5 см выявлено в 62,5 % случаев ($n = 25$).

У 4 (10 %) пациентов 1-й группы в связи с возникшими эпизодами острой задержки мочеиспускания на догоспитальном этапе была наложена эпицистостомия. При дообследовании у 1 (2,5 %) пациента диагностированы камни мочевого пузыря (МП) (до 2 см), что потребовало выполнения цистолитотрипсии в качестве первого этапа оперативного пособия.

Клиническое распределение больных по стадиям в обеих группах соответствовало как локализованным, так и местно-распространенным формам РПЖ (сT1c–T3aN0M0). Следует отметить наглядную тенденцию к локализованным онкологическим процессам в группе исследования: 95 % в группе ПЖ $\geq 80 \text{ см}^3$ и 88,8 % в группе ПЖ $< 80 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

По данным гистологического исследования биопсийного материала индекс Глисона варьировал от 6 (3 + 3) до 8 (4 + 4). Для 1-й группы можно отметить относительно благоприятные морфологические характеристики: индекс Глисона – 6 (3 + 3) и 7 (3 + 4) – до 90 % против 77,7 % во 2-й группе ($p < 0,05$) (см. табл. 1). В 1-ю группу также попали пациенты, которым для установления диагноза потребовалось проведение повторной биопсии. Сатурационная либо

Таблица 1. Характеристика пациентов до этапа оперативного лечения

Table 1. Characteristics of patients before of surgical treatment

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 40) 1 st group (n = 40)	2-я группа (n = 54) 2 nd group (n = 54)	p
Средний возраст (диапазон), лет Average age (range), years	65,15 (55–74)	60,4 (43–71)	<0,001
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Average prostate-specific antigen level (range), ng/ml	12,6 (7,1–26,6)	9,7 (2,6–21,6)	<0,001
Средний объем предстательной железы (диапазон), см ³ Average prostate volume (range), cm ³	112,2 (80–195)	38 (17–62)	<0,001
Сумма баллов по шкале Глиссона по результатам биопсии, n (%): Total Gleason score based on biopsy data, n (%):			
≤6	23 (57,5)	22 (40,7)	<0,05
7 (3 + 4)	13 (32,5)	20 (37,0)	
7 (4 + 3)	0	5 (9,3)	
8	4 (10,0)	7 (13,0)	
Клиническая стадия cT, n (%): Clinical stage cT, n (%):			
cT1c	4 (10,0)	4 (7,4)	<0,05
cT2a	16 (40,0)	12 (22,2)	
cT2b	7 (17,5)	12 (22,2)	
cT2c	11 (27,5)	20 (37)	
cT3a	2 (5,0)	4 (7,4)	
cT3b	0	2 (3,8)	



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента с раком предстательной железы промежуточного риска и наличием ретротригонального аденоматозного узла

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient with intermediate risk prostate cancer and with retrotrigonal adenomatous node

fusion-таргетная биопсия ПЖ были выполнены 4 (10 %) пациентам 1-й группы и 4 (7,4 %) пациентам 2-й.

Результаты

С учетом анатомических особенностей ПЖ в 1-й группе РАРП выполнялась с применением техники первичного заднего доступа на семенные пузырьки. Такая техника при простатэктомии была предложена В. Guillonnet и G. Vallancien в 1998 г. при стандартизации подходов к ЛРП. На 1-м этапе в пузырно-прямокишечном пространстве выполнялся доступ и выделение семенных протоков, семенных пузырьков, освобождалось пространство вдоль задней поверхности ПЖ (рис. 2). Данный прием позволял значительно сэкономить объем прилагаемых усилий на следующем этапе операции и, соответственно, сократить время оперативного вмешательства.

Наличие медиальной доли ПЖ у подавляющего большинства пациентов явилось фактором, гипотетически усложняющим операцию. По результатам нескольких операций наиболее приемлемой была признана техника с сохранением 1/3 слизистой оболочки МП, расположенной на внутрипузырной доле (рис. 3). При использовании комбинации рассечения и тупого



Рис. 2. Вид операционного поля при выполнении первично заднего доступа на семенные пузырьки

Fig. 2. The surgical field view when performing a primary posterior to the seminal vesicle

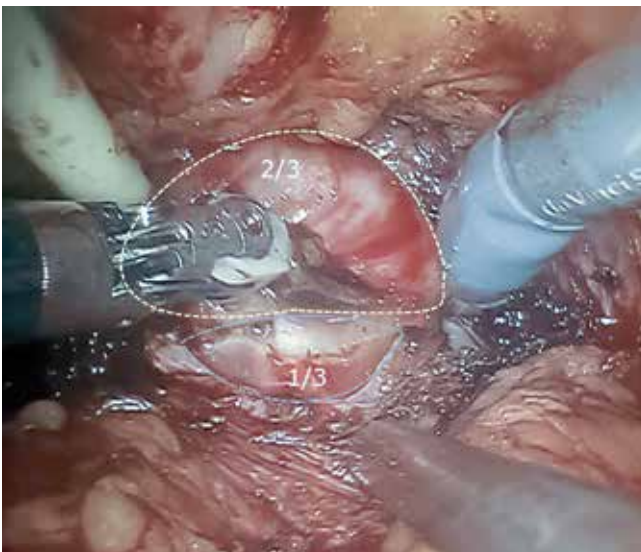


Рис. 3. Диссекция медиальной доли предстательной железы

Fig. 3. Medial lobe dissection of the prostate

расслоения существует возможность анатомически сохранить шейку МП в наиболее коварной для хирурга локации — по задней полуокружности шейки.

В подавляющем большинстве случаев возможно сохранить удовлетворительный диаметр шейки МП, сопоставимый с диаметром уретры. В случаях формирования широкой шейки МП ($n = 2$) применялась стандартная техника пластического шва на 3 и 9 ч условного циферблата.

Большой диастаз между шейкой МП и уретрой остается после удаления большой ПЖ. Принципиаль-

ным моментом является восстановление фасции Денонвилле (Rocco stitch). Данный прием помогает снизить напряжение в зоне везикоуретрального анастомоза и тем самым, возможно, снизить риск его не состоятельности.

На этапе выполнения анастомоза желательно применять монофиламентную нить (без насечек) для профилактики прорезывания швов как на уретре, так и на истонченной стенке МП.

Во 2-й группе РАРП выполнялась по классической антеградной методике. В обеих группах не было проведено конверсий в открытую операцию.

Непосредственные результаты оперативного времени (РАРП + установка роботической платформы): 1-я группа — $184,5 \pm 52,7$ (120–300) мин, 2-я группа — $166,3 \pm 36,15$ (60–220) мин. Разница средних значений составила 18,2 мин, что оказалось статистически незначимым показателем ($p > 0,05$).

Средний объем кровопотери в 1-й группе — $282,5 \pm 227,5$ (50–1000) мл, во 2-й — $175 \pm 147,2$ (50–700) мл ($p < 0,02$). Гемотрансфузия потребовалась 1 (2,5 %) пациенту 1-й группы (рис. 4).

Тазовая лимфаденэктомия была выполнена 16 (40 %) пациентам 1-й и 27 (50 %) больным 2-й группы. Длительная лимфоррея сформировалась у 4 (25 %) и 6 (22 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно (из тех, кому была выполнена ТЛАЭ). Симптомные лимфокисты как отдаленное осложнение ТЛАЭ отмечены лишь в 2 случаях (в 1 (2,5 %) случае в 1-й группе и в 1 (1,85 %) случае в 2-й группе, что потребовало пункционного дренирования последних).

В 1-й группе зарегистрировано 2 (5 %) осложнения степени IIIb по классификации Clavien–Dindo

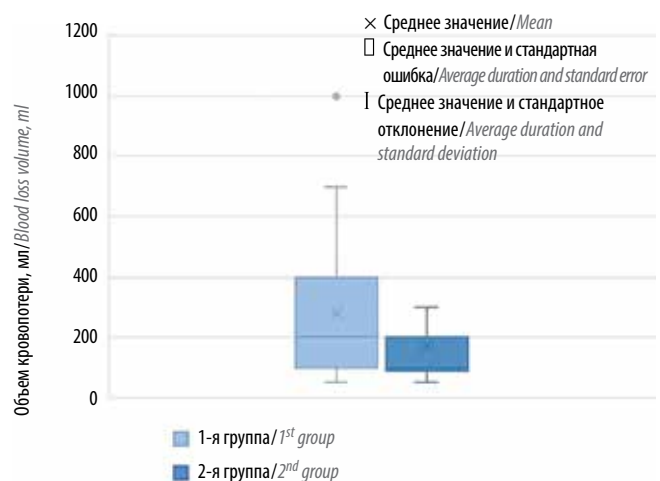


Рис. 4. Средний объем кровопотери в 1-й (объем предстательной железы $\geq 80 \text{ cm}^3$) и 2-й (объем предстательной железы $< 80 \text{ cm}^3$) группах

Fig. 4. Average blood loss in the 1st group (prostate $\geq 80 \text{ cm}^3$) and 2nd group (prostate $< 80 \text{ cm}^3$)

по причине несостоятельности пузырно-уретрального анастомоза. Данный факт потребовал установки наружных мочеточниковых катетеров с обеих сторон, а срок уретрального дренирования продлевался до 14 сут. В контрольной группе несостоятельность везико-уретрального анастомоза отмечена в 1 (1,85 %) случае, что потребовало только более продолжительного дренирования МП уретральным катетером. Следует отметить, что во всех случаях выявления несостоятельности причиной этого явилась нарастающая гематома ложа ПЖ. При стабильной гематоме ложа ПЖ возможен вариант промежностного пункционного дренирования в качестве лечебного пособия [26].

Стандартный послеоперационный период подразумевал выполнение ретроградной цистографии на 7-е сутки после операции. При отсутствии экстравазации контраста уретральный катетер удаляли, пациента выписывали на следующие сутки. Средний показатель койко-дней в 1-й группе составил $9,6 \pm 2,8$ (8–25) сут, во 2-й – $10,4 \pm 3,5$ (8–28) сут, что показало статистически незначимую разницу ($p > 0,05$).

По результатам патоморфологического заключения произошла миграция стадий в сторону местнораспространенных форм. В 1-й группе стадии pT3a–T3b составили 27,5 %, во 2-й – 57,4 %.

С учетом широкого контакта основания ПЖ с МП, особенно при наличии медиальных/ассиметричных долей, адекватная диссекция в данной области крайне затруднена и может привести к вероятному возникновению ПХК. Мы провели оценку локализации опухоли в ПЖ подобного типа (рис. 5).

По ее результатам лишь в 2 (5 %) случаях аденокарцинома располагалась в области основания ПЖ и медиальной доли. Это свидетельствует об относительно безопасной диссекции в данной анатомической зоне и предоставляет возможность для сохранения задней полуокружности шейки МП.

Положительный хирургический край не выявлен в 1-й группе, тогда как во 2-й ПХК отмечен в 5 (9,3 %) случаях ($p < 0,05$).

Градация опухоли по шкале Глисона: в 1-й группе относительно неблагоприятные показатели – 7 (4 + 3) и 8 (4 + 4) – отмечены в 7,5 % случаев, во 2-й данный показатель составил 27,8 %.

Поражение лимфатических узлов в 1-й группе не выявлено, во 2-й группе у 2 (3,7 %) пациентов отмечен рост опухоли в лимфатических узлах.

По результатам морфологического исследования курс адъювантной дистанционной лучевой терапии получили 7,5 % пациентов 1-й группы и 24 % больных 2-й группы.

Динамику уровня ПСА оценивали на контрольных приемах в соответствии со стандартными сроками наблюдения. Стоит подчеркнуть, что при среднем

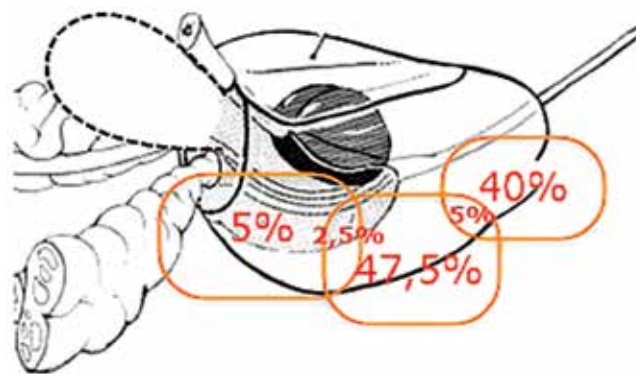


Рис. 5. Локализация онкологического процесса в предстательной железе (ПЖ) объемом $>80\text{см}^3$, в 47,5 % случаев аденокарцинома расположена в средней части периферической зоны, в 40 % – в зоне апекса ПЖ, в 5 % – в зоне основания ПЖ, в 5 % – смежная локализация (средняя часть + апекс), в 2,5 % – смежная локализация (основание + срединная часть)

Fig. 5. Cancer localization in the prostate volume more than 80cm^3 , where 47.5 % of adenocarcinoma located in the middle of the peripheral zone, 40 % – in the area of the prostate apex, 5 % – in the area of the prostate base, 5 % – related localization middle (part + apex), 2.5 % – related localization (base + middle part)

периоде наблюдения 15,6 мес не отмечено признаков прогрессирования (уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл).

В 1-й группе в 1 (1,85 %) случае диагностирован биохимический рецидив. Еще у 1 (1,85 %) пациента на фоне стойкого роста уровня ПСА диагностировано прогрессирование в виде метастазирования в кости скелета.

Континентную функцию оценивали согласно количественному прокладочному тесту (Pad-тест). Использование 2 и более мужских прокладок в сутки указывало на неудовлетворительный уровень удержания мочи. Контрольные осмотры проводили через 3, 6 и 12 мес; 12-месячный период восстановления позволил добиться 92,5 % континенции в 1-й группе. Аналогичные результаты получены во 2-й группе: полное удержание или при физических нагрузках – 86,9 %; 1–2 прокладки в сутки – 9,4 %; 3–4 и более прокладки в сутки – 3,7 %.

Стоит отметить, что подавляющее большинство входящих в 1-ю группу – это пациенты с симптомами нижних мочевых путей. В связи с этим в обеих группах было проведено анкетирование стандартными опросниками IPSS + QoL и МИЭФ-5. Дооперационные результаты характеризуют тяжелую симптоматику в 1-й группе: средний показатель – 21,4 балла; во 2-й группе – 6,3 балла. Через 12 мес после операции данный показатель составил в 1-й группе 1,9 балла, во 2-й – 1,9 балла (пациенты с недержанием не проходили повторное анкетирование).

Показатель качества жизни (QoL) до операции в 1-й группе составил 4,8 балла, через 12 мес после лечения — 1,3 балла. Во 2-й группе аналогичный показатель до операции составил 2,5 балла, после лечения — 1,5 балла. Данные показатели наглядно отражают выраженное улучшение субъективной оценки качества жизни пациентами 1-й группы после РАРП.

Показатель эректильной функции оценивали согласно опроснику МИЭФ-5. В 1-й группе среднее его значение составило 15 баллов, в 50 % случаев отмечена умеренная и значительная эректильная дисфункция. Это свидетельствует о наличии значимой эректильной дисфункции еще до оперативного лечения. Через 12 мес после операции данный показатель составил 5,3 балла. Невосберегающие операции выполнялись в 1-й группе в 5 % случаев, во 2-й — в 9,2 %. Во 2-й группе средний показатель МИЭФ-5 до операции — 18,6 балла, через 12 мес после операции — 7,6 балла.

Обсуждение

В научной литературе отсутствует консенсус относительно определения того, что представляет собой большая ПЖ применительно к РП. A.W. Levinson и соавт. использовали в качестве критерия массу ПЖ, определив 70 г как границу, разделяющую большую и среднюю ПЖ [27]. A.V. D'Amico и соавт. обнаружили существенную разницу между пациентами с объемами ПЖ больше и меньше 75 см³ относительно статуса хирургического края и выживаемости без ПСА-прогрессирования после РП [22]. C.L. Foley и соавт. использовали 75 г в качестве границы массы для определения большой ПЖ [28]. В исследовании C.M. Chang и соавт. оценили массу патологоанатомического препарата как меру объема ПЖ. Масса ПЖ составила 75–214 г, медиана — 98 г. Показана значимая корреляция массы хирургического препарата с трансректальной ультразвуковой оценкой объема ПЖ [23]. Применительно к роботической технологии K.C. Zorn и соавт. определили большой объем ПЖ как ≥80 см³. T.A. Skolarus и соавт. определили увеличенный объем ПЖ как >100 г [25].

Значимо более высокий средний возраст пациентов с ПЖ большого размера (см. табл. 1) наглядно отражает связь старения с увеличением размера ПЖ. Данная тенденция явно присутствует как в нашем, так и во всех исследованиях, рассмотренных по данной теме.

Мужчины с большой ПЖ (которые были также старше) имеют более высокий уровень сывороточного ПСА из-за большого количества доброкачественно гиперплазированной ткани ПЖ. M. Kojima и соавт. в своем исследовании подтверждают, что наличие даже 30 см³ гиперплазированной ткани способствует значительному повышению уровня ПСА и затрудняет выявление прямой зависимости между ПСА и объемом опухоли. Авторы сделали вывод, согласно которому уровень ПСА у данной категории пациентов

не является полезным инструментом для онкологического прогнозирования [29].

Нередко повышенный уровень ПСА у данных пациентов побуждает врача-уролога к проведению биопсии, по результатам которой диагностируют ранние стадии рака (в том числе клинически незначимые формы). На этом фоне мультипараметрическая МРТ может значительно помочь в вопросе выбора тактики ведения пациента. К сожалению, в современных условиях проведение мультипараметрической МРТ всем больным данной категории не представляется возможным. В научной литературе существует точка зрения, согласно которой при наличии у пациента объема ПЖ >40 см³ целесообразно проведение таргетной биопсии как первичного метода диагностики [30].

При планировании хода операции хирург должен знать о наличии выраженной медиальной доли у пациентов с большой ПЖ. J. Rehman и соавт., J.J. Meeks и соавт. в своих работах отмечают, что наличие внутрипузырной доли затрудняет выполнение РАРП и влияет на исход операции через увеличение оперативного времени. Подчеркивается, что в отдельных случаях необходимо проводить стентирование мочеточников, чтобы избежать их повреждения [31, 32]. В серии наших наблюдений стентирование мочеточников не потребовалось ни в одном случае.

Техника с первичным задним доступом на семенные пузырьки имеет очевидные преимущества:

- хирургу предлагается большое рабочее пространство для выделения семенных пузырьков и семявыносящих протоков;
- достигается улучшенная визуализация благодаря отсутствию скопления крови в ямке, созданной ПЖ, ее ножками, задней стенкой МП (при классической антеградной методике), что значительно препятствует визуализации анатомических слоев;
- предварительная мобилизация задней поверхности ПЖ дает возможность хирургу пройти через передний слой фасции Денонвиллье в ранее выделенный слой, что значительно снижает риск повреждения передней стенки прямой кишки.

В литературе отмечено, что задний доступ к семенным пузырькам у пациентов с большими ПЖ более эффективен и безопасен [33, 34].

Зарубежные авторы дают оценку основным интраоперационным показателям с определением зависимости от объема ПЖ (табл. 2).

В своем исследовании C.M. Chang и соавт. пришли к выводу о том, что пациенты с большой ПЖ имели более высокий средний уровень ПСА и чаще подвергались ТЛАЭ, что и продлевало время операции [23]. T.A. Skolarus и соавт. также отмечают разницу в оперативном времени: 2 мин (в группах пациентов с ПЖ 50–100 и >100 г) и 18 мин (в группах пациентов с ПЖ

Таблица 2. Оценка времени операции и объема кровопотери в зависимости от объема предстательной железы

Table 2. Operation time and blood loss depending on prostate volume

Автор Author	Вид операции Operation type	Количество наблюдений, <i>n</i> Number of observations, <i>n</i>	Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume cm ³	Время операции, мин Operation time, min	Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml	<i>p</i>
C.M. Chang и соавт., 2005 [23] C.M. Chang et al., 2005 [23]	ЛРП LRP	86	>75 (медиана 87) >75 (median 87)	204*	276	<0,05
K.C. Zorn и соавт., 2007 [24] K.C. Zorn et al., 2007 [24]	РАРП RARP	31	>80	Не влияет No effect	Не влияет No effect	—
J. Boczeko и соавт., 2007 [35] J. Boczeko et al., 2007 [35]	РАРП RARP	31	>75 (медиана 87) >75 (median 87)	226	225*	<0,05
T.A. Skolarus и соавт., 2010 [25] T.A. Skolarus et al., 2010 [25]	РАРП RARP	24	>100 (медиана 119,6) >100 (median 119.6)	250*	250*	<0,01
D.E. Sutherland и соавт., 2011 [36] D.E. Sutherland et al., 2011 [36]	РАРП RARP	6	>86 (медиана 136,5) >86 (median 136.5)	183	206*	—
T. Yasui и соавт., 2014 [37] T. Yasui et al., 2014 [37]	РАРП RARP	6	>80	>*	>*	—

*Достоверная связь показателя с объемом предстательной железы.

*Significant value association with prostate volume.

Примечание. ЛРП — лапароскопическая радикальная простатэктомия; РАРП — робот-ассистированная радикальная простатэктомия.

Note. LRP — laparoscopic radical prostatectomy; RARP — robot-assisted radical prostatectomy.

<50 и >100 г) [25]. В остальных работах не отмечено влияния объема ПЖ на оперативное время (см. табл. 2).

В нашей работе частота гемотрансфузии в 1-й группе незначительна (2,5 %), однако этот показатель выше, чем в контрольной группе. Подтверждена разница объема кровопотери — в 1-й группе на 107,5 мл больше ($p < 0,02$). Примерно те же показатели разницы кровопотери отмечены в работах T.A. Skolarus и соавт. — 95 мл (155/250 мл) ($p < 0,01$), J. Boczeko и соавт. — 51 мл (175/226 мл) ($p < 0,05$) в проведенном сравнении между пациентами с меньшими и большими размерами ПЖ [25, 35]. Работы D.E. Sutherland и соавт., T. Yasui и соавт. также подтверждают разницу в объеме кровопотери у исследуемых групп, однако им не хватает статистической силы исследования (см. табл. 2).

Согласно полученным данным наличие высокоагрессивной опухоли, ПХК, экстракапсулярного роста было обратно пропорционально размеру ПЖ. По результатам окончательного морфологического исследования, ПЖ большого размера также ассоциировалась с локализованными формами РПЖ. S.J. Freedland и соавт. в своем метаанализе работ,

основанных на исследовании 1602 пациентов, полностью подтверждают выявленные нами закономерности. Также было отмечено, что пациенты с ПЖ большого размера гораздо меньше подвергаются риску биохимического прогрессирования [38]. Аналогичные результаты получены в работе P. Mandel и соавт., в которой на основании исследования 5477 пациентов с медианой наблюдения 36,1 мес отмечено снижение частоты биохимических рецидивов при увеличении объема ПЖ ($p = 0,019$) [39]. C.L. Foley и соавт. указывают, что при сроке наблюдения 20–25 мес у пациентов с ПЖ >75 г вероятность биохимического рецидива была меньше: 5 % против 24 % в группе контроля ($p < 0,001$) [28].

По данным A.V. D'Amico и соавт., пациенты после РП с объемом ПЖ >75 см³ имели 100 % 4-летнюю выживаемость без прогрессирования [22]. В нашем исследовании средний период наблюдения составил 15,6 мес. Требуется больший период наблюдения для оценки основных онкологических показателей, однако 0 % биохимических рецидивов при благоприятных морфологических характеристиках опухоли

и отсутствии ПХК должны быть непосредственно связаны с хорошими прогнозами для пациента. Полученные результаты показывают, что размер ПЖ может послужить прогностической переменной, которую следует учитывать при прогнозировании биохимического прогрессирования.

Доля мужчин с дооперационной эректильной дисфункцией объективно была выше в 1-й группе (50 % против 27 %). Это вполне закономерно, так как пациенты с ПЖ большого размера, как правило, старше, следовательно, эректильная дисфункция у них встречается чаще. Интраоперационно в ПЖ большого размера сосудисто-нервные пучки смещены и могут быть закрыты ПЖ, что делает их более подверженными возникновению повреждений при проведении РП [39].

Размер ПЖ не оказывал существенного влияния на качество удержания мочи. По полученным данным, уровень континенции в 1-й группе даже превысил показатель 2-й группы (92,5 % против 86,9 %). С учетом стремления к объективизации полученных данных следует отметить, что эти показатели (опросники, анкетирование) являются крайне субъективной оценкой самочувствия пациента. Когда качество мочеиспускания до операции находится на неудовлетворительном уровне (средний балл IPSS 21,4), а после операции происходит постепенное восстановление мочеиспускания, субъективная оценка этого состояния оценивается как крайне положительная. Наглядно эту тенденцию отразил показатель QoL: в 1-й группе до операции он составил 4,8 балла, через 12 мес после лечения — 1,3. Таким образом, пациенты с исходными выраженными симптомами нижних мочевых путей в первую очередь оценивают их отсутствие после операции, а во

вторую — уровень континенции. Даже если удержание не достигнуто в полном объеме, это скорее оценивается как издержки операции (в отличие от пациентов с изначально не нарушенным мочеиспусканием).

Заключение

Пациенты, представляющие группу исследования, имели тенденцию к увеличению среднего возраста и повышению среднего уровня ПСА. Следует отметить, что обособленно уровень ПСА не имеет выраженного прогностического значения у данной когорты больных.

Согласно полученным данным время операции в исследуемых группах было сопоставимо. Средний объем кровопотери в 1-й группе значительно превысил аналогичный показатель во 2-й группе.

Хорошие результаты континенции при выраженном росте качества жизни наглядно отражают удовлетворенность пациента проведенным оперативным лечением. Таким образом, у данной категории больных решаются 2 проблемы: избавление от злокачественного новообразования и устранение инфравезикальной обструкции.

Средний период наблюдения (15,6 мес) недостаточен для формирования выводов относительно онкологических результатов, однако отсутствие биохимических рецидивов при благоприятных морфологических характеристиках опухоли и 0 % ПХК должно быть непосредственно связано с хорошими прогнозами для пациента.

Мы также попытались кратко отразить ключевые моменты операции и возможные хирургические приемы при РАРП на ПЖ большого размера. Надеемся, что приведенные практические приемы помогут хирургам в их рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Щепин О.П., Тишук Е.И. Проблемы демографического развития России. Экономика здравоохранения 2005;3: 5–8. [Shchepin O.P., Tishuk E.I. Problems of the demographic development of Russia. Ekonomika zdravookhraneniya = Health Economics 2005;3:5–8. (In Russ.)].
2. Kok E.T., Schouten B.W., Bohnen A.M. et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. J Urol 2009;181(2): 710–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.025.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii 2018. 236 p. (In Russ.)].
4. McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35–49. DOI: 10.1002/pros.2990020105.
5. Pavelić J., Zeljko Z. Prostate gland-transition zone lesions. Etiology, growth regulation, growth factors, genetic changes. Lijec Vjesn 2002;124(6–7):211–9.
6. Tuppin P., Samson S., Fagot-Campagna A. et al. Dosage du PSA, biopsie, cancer et hypertrophie bénigne de la prostate en France. Prog Urol 2014;24(9). DOI: 10.1016/j.purol.2014.03.004.
7. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э. и др. Радикальная простатэктомия у больных с инцидентальным раком предстательной железы. Урология 2016;2:63–6. [Alyayev Yu.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E. et al. Radical prostatectomy in patients with incidental prostate cancer. Urologiya = Urology 2016;2:63–6. (In Russ.)].
8. Пушкарь Д.Ю., Малхасян В.А., Ходырева Л.А. и др. Анализ и оптимизация медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания, поступающим в стационары г. Москвы. Экспериментальная и клиническая урология 2016;2:4–7. [Pushkar D.Yu., Malkhasian V.A., Khodyreva L.A. et al. Analysis of medical care and optimization

- for patients with acute urinary retention admitted to hospital in Moscow. *Экспериментальная и клиническая урология* = Experimental and Clinical Urology 2016;2:4–7. (In Russ.)].
9. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 2017;197(Suppl. 2):165–70. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.105.
10. Schuessler W.W., Schulam P.G., Clayman R.V., Kavoussi L.R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50(6):854–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8.
11. Pasticier G., Rietbergen J.B., Guillonneau B. et al. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol* 2001;40(1):70–4. DOI: 10.1159/000049751.
12. Tewari A., Srivasatava A., Menon M. et al. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92(3):205–10. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04311.x.
13. Menon M., Shrivastava A., Kaul S. et al. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;51(3):648–58. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.055.
14. Coelho R.F., Rocco B., Patel M.B. et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24(12):2003–15. DOI: 10.1089/end.2010.0295.
15. Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
16. Novara G., Ficarra V., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.044.
17. Novara G., Ficarra V., Mocellin S. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):382–404. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.047.
18. Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X.
19. Allan C., Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96(4):373–8. DOI: 10.1159/000435861.
20. Tang K., Jiang K., Chen H. et al. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and a meta-analysis update. *Oncotarget* 2017;8(19):32237–57. DOI: 10.18632/oncotarget.13332.
21. Gandaglia G., Sammon J.D., Chang S.L. et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419–26. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5096.
22. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 1998;52:631. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00228-3.
23. Chang C.M., Moon D., Gianduzzo T.R. et al. The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48(2):285–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.029.
24. Zorn K.C., Orvieto M.A., Mikhail A.A. et al. Effect of prostate weight on operative and postoperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2007;69(2):300–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.10.021.
25. Skolarus T.A., Hedgepeth R.C., Zhang Y. et al. Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size? *Urology* 76(5):1117–21. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.060.
26. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
27. Levinson A.W., Ward N.T., Sulman A. et al. The impact of prostate size on perioperative outcomes in a large laparoscopic radical prostatectomy series. *J Endourol* 2009;23(1):147–52. DOI: 10.1089/end.2008.0366.
28. Foley C.L., Bott S.R., Thomas K. et al. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int* 2003;92(4):370–4. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04361.x.
29. Kojima M., Troncoso P., Babaian R.J. Influence of noncancerous prostatic tissue volume on prostate-specific antigen. *Urology* 1998;51(2):293–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00497-4.
30. De Gorski A., Rouprêt M., Peyronnet B. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinically significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates. *J Urol* 2015;194(3):669–73. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.025.
31. Rehman J., Chughtai B., Guru K. et al. Management of an enlarged median lobe with ureteral orifices at the margin of bladder neck during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol* 2009;16(1):4490–4.
32. Meeks J.J., Zhao L., Greco K.A. et al. Impact of prostate median lobe anatomy on robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2009;73(2):323–7. DOI: 10.1016/j.urology.2008.08.484.
33. Huang A.C., Kowalczyk K.J., Hevelone N.D. et al. The impact of prostate size, median lobe, and prior benign prostatic hyperplasia intervention on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: technique and outcomes. *Eur Urol* 2011;59(4):595–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.033.
34. Зырянов А.В., Пономарев А.В., Смирнов В.О., Суриков А.С. Технические особенности выполнения робот-ассистированной простатэктомии у пациентов с выраженным увеличением простаты в объеме. *Креативная хирургия и онкология* 2018;8(2):117–24. DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-2-33-40. [Zyryanov A.V., Ponomarev A.V., Smirnov V.O., Surikov A.S. Technical features of robot-assisted prostatectomy in patients with very enlarged prostates. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* = Creative Surgery and Oncology 2018;8(2):117–24. (In Russ.)].
35. Boczek J., Erturk E., Goljanin D. et al. Impact of prostate size in robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2007;21(2):184–8. DOI: 10.1089/end.2006.0163.
36. Sutherland D.E., Perez D.S., Weeks D.C. Robot-assisted simple prostatectomy for severe benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2011;25(4):641–4. DOI: 10.1089/end.2010.0528.
37. Yasui T., Tozawa K., Kurokawa S. et al. Impact of prostate weight on perioperative outcomes of robot-assisted laparoscopic prostatectomy with a posterior approach to the seminal vesicle. *BMC Urol* 2014;14:6. DOI: 10.1186/1471-2490-14-6.
38. Freedland S.J., Isaacs W.B., Platz E.A. et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7546–54. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.525.
39. Myers R.P. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):473–90. DOI: 10.1016/s0094-0143(05)70156-7.

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность главному врачу АО МСЧ «Нефтяник» Ивану Борисовичу Попову за административную поддержку при проведении данного исследования.

Acknowledgment. Authors express special thanks to to Ivan Borisovich Popov, the chief physician of "Neftyanik" for administrative support in performing this study.

Вклад авторов

А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;

А.С. Суриков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Пономарев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи;

А.А. Кельн, В.Г. Знобищев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Zyryanov: developing the research design, article editing;

A.S. Surikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Ponomarev: reviewing of publications of the article's theme, article editing;

A.A. Keln, V.G. Znobishchev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

А.С. Суриков/A.S. Surikov: <https://orcid.org/0000-0003-1238-4761>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 08.10.2019. **Принята к публикации:** 25.11.2019.

Article submitted: 08.10.2019. **Accepted for publication:** 25.11.2019.

Альфа-терапия с применением препарата радия-223 хлорида у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к рутинной практике

К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев², В.В. Крылов³, А.Д. Каприн²

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;

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

³Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КРРПЖ) — заболевание с крайне негативным прогнозом. Средняя продолжительность жизни больных даже с применением современных методов лекарственного воздействия составляет 1,5–2 года. У большинства больных КРРПЖ на момент регистрации признаков резистентности к проводимой терапии, направленной на снижение уровня тестостерона, определяются отдаленные метастазы, которые чаще всего выявляют в костях. Костные метастазы у больных КРРПЖ зачастую ухудшают качество жизни за счет наличия болевого синдрома и риска развития костных осложнений, таких как патологические переломы и компрессия спинного мозга. Зачастую не все схемы терапии, направленные на увеличение продолжительности жизни у больных КРРПЖ, являются эффективными. Радиотерапия с применением альфа-эмиттера препарата радия-223 хлорида — не только один из способов паллиативного лечения этой когорты пациентов, но и один из наиболее перспективных методов терапии, увеличивающих продолжительность жизни данного тяжелого контингента больных. Как показали результаты крупных рандомизированных исследований, альфа-терапия радием-223 хлоридом приводит к статистически значимому достоверному увеличению общей продолжительности жизни больных, а также существенно улучшает качество жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ. В статье представлен обзор литературы с анализом результатов крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности данной опции лекарственного воздействия у больных КРРПЖ, а также приведен клинический случай применения этого препарата в реальной клинической практике.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, радиотерапия, радий-223 хлорид, костный метастаз, болевой синдром, общая выживаемость

Для цитирования: Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Крылов В.В., Каприн А.Д. Альфа-терапия с применением препарата радия-223 хлорида у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к рутинной практике. Онкоурология 2019;15(4):84–92.

DOI:10.17650/1726-9776-2019-15-4-84-92

Alpha-therapy using radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer. From clinical researches to routine practice

К.М. Nyushko¹, B. Ya. Alekseev², V. V. Krylov³, A. D. Kaprin²

¹P.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;

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

³A.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

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) has a very negative prognosis. The average life expectancy even using modern treatment methods is 1.5–2 years. When the majority of CRPC patients show signs of resistance to therapy aimed at lowering testosterone levels, distant metastases are often determined in the bones. Bone metastases in CRPC patients often worsen life quality due to pain and risk of bone complications, such as pathological fractures and spinal cord compression. Not all treatment regimens to increase their life expectancy patients are effective. Radiopharmacy using alpha-emitting radium-223 chloride is not only one of the methods of palliative treatment, but also one of the most promising therapies that increase life expectancy of these heavy patients. Results of large randomized trials showed that alpha-therapy with radium-223 chloride leads to a significant increase of the overall life expectancy, and significantly improve the patients' life quality.

The article presents literature review as well as the analysis of the results of large randomized trials, which assess the effectiveness of the therapy in CGRG patients, and a clinical case of its use in real clinical practice.

Key words: castration-resistant prostate cancer, radiopharmacy, radium-223 chloride, bone metastasis, pain, overall survival

For citation: Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Krylov V.V., Kaprin A.D. Alpha-therapy using radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer. From clinical researches to routine practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):84–92. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что, прежде всего, связано с сохраняющимся ростом показателей заболеваемости данной патологией в России и ряде других стран. РПЖ в мире занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости. Так, в мире в 2018 г. зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ и 358 989 летальных исходов от него, что соответствует 7,1% от общего количества случаев заболеваемости всей онкологической патологией и 3,8% от общего числа смертельных исходов [1]. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости среди мужчин после злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов. В 2018 г. в России было зарегистрировано 42 518 новых случаев РПЖ, при этом от данной патологии умерли 13 007 больных. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2018 г. в России составил 41,45 на 100 тыс. населения. За 10 лет прирост показателя заболеваемости составил 57,88% [2].

Как известно, терапевтическая концепция у больных РПЖ определяется распространенностью заболевания. У пациентов с локализованными и местно-распространенными формами основными методами терапии являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия и активное наблюдение (отсроченное лечение). Улучшение методов диагностики и внедрение в ряде клиник обязательного определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин пожилого возраста привели к росту частоты выявления данной патологии на начальных стадиях, что расширило показания к применению методов радикального лечения. Тем не менее число больных с впервые выявленными метастатическими формами заболевания остается высоким и достигает 18–20% [2]. Также следует отметить, что при применении радикальных методов терапии у значительного числа больных будет выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания, что потребует назначения дополнительной терапии. Кроме этого, остается высокой частота выявления первичных метастатических форм заболевания, требующих проведения паллиативной гормональной терапии (ГТ) или химиотерапии (ХТ). Приблизительно у трети от общего числа больных в течение года от начала проведения ГТ наблюдается развитие резистентности на первичное гормональное

лечение. Смертность от распространенных форм обычно является результатом резистентности к андрогенной блокаде и развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ).

У большинства больных КРРПЖ с помощью различных методов лучевой диагностики подтверждают наличие костных метастазов. Проникая в костную ткань, злокачественные клетки способны уменьшать прочность костей за счет стимуляции процессов резорбции и ремоделирования костной ткани, что зачастую приводит к появлению болей, развитию патологических переломов и других осложнений, которые существенно ухудшают качество жизни больных. Известно, что костные метастазы являются основной причиной нетрудоспособности и смертности среди больных КРРПЖ. Для преодоления резистентности к андроген-депривационной терапии предложены различные методы лечения. Первым лекарственным препаратом, продемонстрировавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим КРРПЖ, явился доцетаксел. Среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании TAX 327, процент проживших 1–3 года в группах лечения доцетакселем в режиме 1 раз в 3 нед и еженедельно составил 18,6 и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, получавших митоксантрон, — только 13,5%. В данном исследовании медиана ОВ в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона, и составила 19,2 мес против 16,3 мес ($p = 0,004$) [3, 4].

В дальнейшем были предложены другие препараты ГТ и ХТ 2-й линии, также продемонстрировавшие свою эффективность в увеличении ОВ у больных КРРПЖ. В настоящее время в клинической практике применяются такие препараты, как абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-223 хлорид, которые одобрены FDA (федеральным агентством по контролю над качеством лекарственных препаратов и косметических средств) благодаря проведенным исследованиям III фазы и применяются в США, ряде стран Европы и России [5–8]. Тем не менее не все из этих препаратов доступны во всех лечебных учреждениях нашей страны, а стоимость проводимой терапии с применением данных лекарственных средств остается очень высокой.

В настоящее время в связи с определенными достижениями в области разработки лекарств направленного (таргетного) действия особый интерес представляет применение у больных КРРПЖ с наличием костных очагов поражения радиоизотопного препарата радий-223 хлорид. В основе механизма действия препарата радий-223 хлорид лежит его высокоэнергетическое воздействие на очаги костного поражения альфа-частицами с ультракороткой длиной волны (<100 нм). Этот радиофармпрепарат, занимая схожую позицию в периодической системе Менделеева с кальцием, основным минеральным компонентом костной ткани, имитирует многочисленные особенности данного изотопа, что позволяет ему встраиваться в костную ткань в зонах ее метастатического поражения, подвергающихся ремоделированию, и воздействовать на опухолевые клетки, локализующиеся в очагах костного поражения [9]. Альфа-частицы, образующиеся в процессе радиоактивного распада изотопа радия-223, имеют высокую линейную передачу энергии (5–8 МэВ) и низкую проникающую способность в тканях (дистанция пробега <100 мкм), оказывают выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, связанное с индуцированием двухцепочечных разрывов ДНК. Следует отметить, что при этом не наблюдается существенной гематологической токсичности препарата за счет короткой длины пробега альфа-частиц в тканях [9]. Схематический механизм избирательного накопления изотопа радия-223 в костных очагах поражения и воздействия на опухолевые клетки изображен на рис. 1, 2.

Как продемонстрировали результаты крупных исследований, этот метод таргетного лечения метастазов в костях, увеличивший показатели ОВ и не влияющий на риск гематологических осложнений, является эффективным и безопасным при терапии больных метастатическим КРРПЖ, как до проведения цитотоксической ХТ доцетакселом, так и после нее. В крупном рандомизированном исследовании III фазы ALSYMPCA, результаты которого были представлены на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе в 2011 г. в Стокгольме, проводили оценку эффективности (в том числе влияния на ОВ) препарата радий-223 хлорид в комбинации со стандартной терапией по сравнению с плацебо. Оценивали также безопасность этого препарата. В исследование включали больных с прогрессирующим, симптоматическим КРРПЖ с наличием более 2 костных метастазов, обнаруженных при остеосцинтиграфии (ОСГ), при отсутствии висцеральных очагов поражения, ранее получавших доцетаксел или имевших противопоказания к его применению. Пациентов слепым методом распределили в группы в соотношении 2:1 для проведения терапии путем введения 6 инъекций радия-223 хлорида в дозе 50 кБк/кг внутривенно

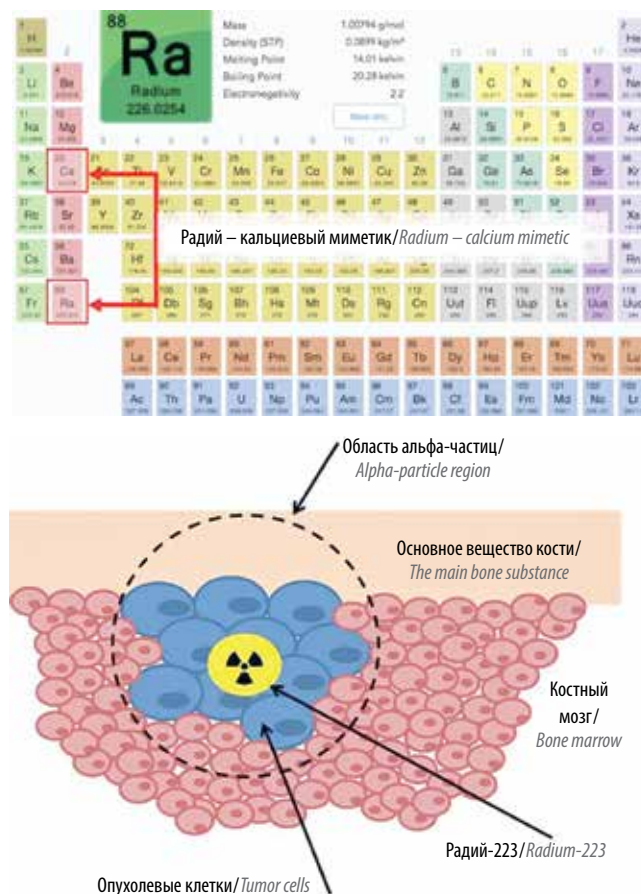


Рис. 1. Механизм накопления препарата радий-223 хлорид в очагах костного поражения, подвергающихся ремоделированию, за счет схожих химических свойств данного элемента с кальцием

Fig. 1. Mechanism of accumulating radium-223 chloride by bone lesions undergoing remodeling, due to its similar chemical properties with calcium

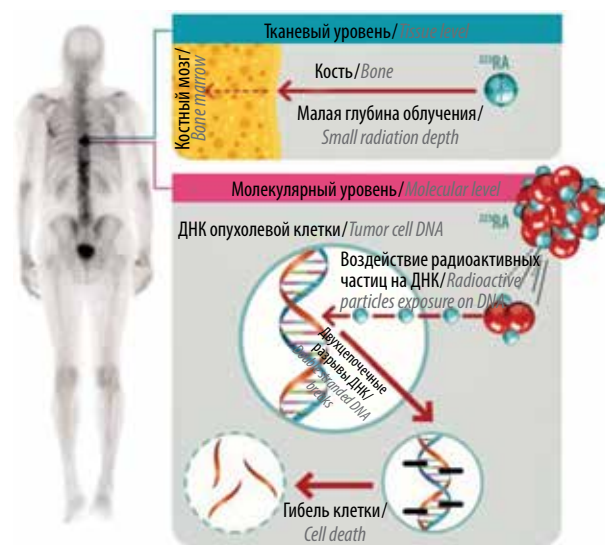


Рис. 2. Схематический механизм действия препарата радий-223 хлорид на опухолевые клетки

Fig. 2. Scheme of radium-223 chloride mechanism of action on tumor cells

1 раз в месяц либо плацебо. За время исследования (с июня 2008 г. по февраль 2011 г.) в него были включены 922 больных (в группу радия-223 — 615, в группу плацебо — 307). Анализ результатов продемонстрировал, что применение препарата радий-223 хлорид привело к достоверному увеличению показателей ОВ (14,0 мес против 11,2 мес для плацебо; отношение рисков 0,70; $p < 0,001$). Также было показано, что эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела. Следует отметить, что в группе больных, получавших радий-223 хлорид, патологические переломы костей, компрессия спинного мозга или необходимость проведения лучевой терапии возникали значительно реже, чем у пациентов контрольной группы. Данный препарат хорошо переносился, отмечена низкая частота встречаемости миелосупрессии (1,8% для нейтропении III–IV степеней по сравнению с 0,8% в группе плацебо) при его применении. Кроме этого, анализ результатов исследования показал, что раннее назначение радия-223 хлорида не лимитирует возможности дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23% пациентов группы радиотерапии и 21% пациентов группы плацебо получали доцетаксел. Таким образом, препарат радий-223 хлорид, по данным проведенного исследования, достоверно увеличивал показатели ОВ и время до развития первого костного осложнения [10].

В другое международное многоцентровое исследование фазы IIb (iEAP) были включены 839 больных КРРПЖ с 2 и более очагами костного поражения, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение альфа-радиотерапии пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение лимфатических узлов, ранее получавшим доцетаксел, ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон или энзалутамид), бисфосфонаты или ингибиторы лиганда RANK (деносумаб), а также пациентам, которым проводилась терапия ингибиторами андрогенного сигнала или деносумабом в процессе лечения радием-223 хлоридом. Результаты протокола iEAP соответствовали данным исследования ALSYMPCA. Медиана ОВ в группе радия-223 хлорида составила 16 мес, время до роста основного маркера резорбции костной ткани щелочной фосфатазы — 8 мес, время до прогрессирования уровня ПСА — 4 мес [11].

Тем не менее, несмотря на доказанные преимущества радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида, в 2018 г. Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) рекомендовало ограничить применение данного альфа-эмиттера, предназначенного для терапии больных метастатическим КРРПЖ с костными метастазами. По мнению членов организации, препарат может быть использован только

после проведения 2 предшествующих линий терапии или же в случае отсутствия возможности получать иное лечение. Кроме этого, в материалах ESMO были отмечены ограничения на применение радия-223 хлорида в комбинации с любыми препаратами системной терапии, кроме аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), и отсутствие рекомендаций к применению данного вида терапии у пациентов без болевого синдрома и при наличии единичных костных очагов поражения. Подобные рекомендательные новшества были связаны с результатами исследования ERA-223, досрочно завершено в ноябре 2017 г. из-за более высокой частоты развития костных осложнений в группе больных, получавших комбинацию абиратерона ацетата с радием-223 хлоридом. Введение данных рекомендаций вызвало критику медицинского научного сообщества: перемещение препарата на 3-ю линию терапии и запрет на большинство комбинаций существенно ограничивали возможности терапевтических опций. Более детальный анализ результатов исследования ERA-223, представленный практически сразу же после принятия ограничительных мер, показал, что общий рост числа костных осложнений возникал не за счет патологических переломов, связанных с прогрессированием заболевания. Увеличение случаев патологических переломов, вероятно, во многом являлось следствием снижения плотности костной ткани на фоне длительного использования преднизолона, который пациенты применяли в качестве препарата для снижения рисков развития побочных эффектов абиратерона. Этот факт подтвердил необходимость применения остеомодифицирующих агентов у больных КРРПЖ с костными метастазами и не исключал возможности использования радия-223 хлорида вместе с другими препаратами, в том числе с ингибиторами андрогенового сигнала [12]. Подтверждением этих данных стало исследование PEACE III, представленное в 2019 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO). В этом исследовании больные метастатическим КРРПЖ принимали энзалутамид с радием-223 хлоридом либо в виде монотерапии как в сочетании с остеомодифицирующими агентами, так и без них. Предварительный анализ результатов данного исследования показал, что в подгруппе больных, принимающих золедроновую кислоту или деносумаб в комбинации с радием-223 хлоридом и энзалутамидом, риск развития патологических переломов и других костных осложнений был крайне низким [13]. Как продемонстрировали подгрупповые анализы результатов исследований PEACE III и ERA-223, терапия радием-223 хлоридом хорошо сочетается с остеомодифицирующими агентами и должна проводиться в комбинации с приемом данных

препаратов. Было показано, что как деносумаб, так и золедроновая кислота снижают риск развития костных переломов и компрессии спинного мозга, при этом деносумаб является более эффективным [12, 13]. Оптимальная последовательность назначения указанных лекарственных средств пока остается неясной, однако они совершенно точно должны быть применены для профилактики переломов у пациентов, получающих альфа-терапию. Эмпирически отмечается, что начинать прием остеомодифицирующих агентов следует за месяц до введения первой дозы радия-223 хлорида.

Таким образом, результаты многочисленных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида. Подгрупповые анализы результатов крупных рандомизированных протоколов подтвердили, что эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела [14]. Кроме этого, преимущество в увеличении ОВ и снижении частоты развития костных осложнений при терапии радием-223 хлоридом отмечено у больных вне зависимости от степени выраженности болевого синдрома и распространенности заболевания, т.е. пользу от данной терапии имели больные во всех подгруппах [15]. Длительность лечения радием-223 хлоридом также оказывала статистически значимое влияние на показатели выживаемости больных метастатическим КРРПЖ. Так, ОВ была достоверно выше у пациентов, получивших ≥ 5 инъекций радия-223 хлорида, по сравнению с больными, которым было выполнено < 5 введений препарата (17,9 и 6,2 мес соответственно; $p < 0,0001$) [16]. Фактором благоприятного прогноза ОВ при проведении радиофармтерапии радием-223 хлоридом являлось снижение уровня щелочной фосфатазы к 12-й неделе терапии (отношение рисков 0,45; 95% доверительный интервал 0,34–0,61; $p < 0,001$), при этом динамика уровня ПСА на фоне проводимого лечения не оказывала значимого влияния на выживаемость больных [17]. Помимо статистически значимого увеличения показателей ОВ радий-223 хлорид обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов [18]. Достоверно меньшей доле больных из группы радиотерапии потребовалась госпитализация по сравнению с когортой больных, которые получали плацебо и кастрационную терапию (37,0 и 45,5% соответственно; $p = 0,016$) [18]. Токсичность проводимой радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида была удовлетворительной, с минимальной частотой развития гематологических побочных эффектов независимо от предшествующего назначения доцетаксела [10, 14].

Далее приводим клинический случай, иллюстрирующий возможности альфа-терапии радием-223 хлоридом из реальной клинической практики.

Клинический случай

Больной В., 66 лет, обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена в марте 2015 г., когда при обследовании по месту жительства было отмечено повышение уровня ПСА до 21,3 нг/мл. Было рекомендовано проведение контрольного анализа на ПСА и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. При контрольном обследовании через 2 нед уровень ПСА составил 22,4 нг/мл, по данным МРТ в апексе предстательной железы справа отмечался суспенциозный очаг PI-RADS 4 размером до 1,3 мм с признаками распространения изменений за пределы капсулы железы. Больному было рекомендовано проведение биопсии предстательной железы. По данным гистологического исследования биопсийного материала выявлена ацинарная аденокарцинома 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона в 11 из 12 биоптатов, занимающая от 75 до 100% площади биопсийных столбиков с перинеуральной инвазией. Проведено комплексное радиологическое обследование. По данным МРТ органов малого таза, сканирования костей, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости (ОБП) отдаленных метастазов не выявлено. Установлен клинический диагноз: РПЖ III стадии cT3aNxM0. Больному предложены варианты лечения: гормонотерапия или хирургическое лечение. Пациент предпочел хирургический вариант лечения. При дополнительном обследовании анестезиологических противопоказаний к операции не выявлено. В мае 2015 г. больному была выполнена радикальная простатэктомия, с учетом наличия высокого риска прогрессирования заболевания одномоментно проведена расширенная тазовая лимфаденэктомия (рис. 3).

Результат планового морфологического исследования операционного материала: во всех зонах обеих долей предстательной железы — ацинарная аденокарцинома 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона с выходом за капсулу железы и инвазией в семенные пузырьки. По краю резекции опухолевого роста нет. В 9 из 29 удаленных лимфатических узлов — метастазы опухоли аналогичного строения. Таким образом, у больного установлен патоморфологический диагноз: РПЖ IV стадии pT3bN1M0 (метастазы в тазовых лимфатических узлах). С учетом гистологического заключения больному рекомендована ГТ аналогами ЛГРГ на протяжении 9 мес после операции. В феврале 2016 г., через 9 мес после радикальной простатэктомии уровень ПСА составил 0,1 нг/мл на фоне проводимой кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. С учетом низких значений ПСА ГТ отменена, рекомендованы проведение терапии в интермиттирующем режиме и контроль уровня ПСА каждые 3 мес.

В августе 2016 г., через 6 мес после отмены ГТ аналогами ЛГРГ у пациента был отмечен рост уровня ПСА до 3,5 нг/мл. По данным комплексного радиологического обследования (МРТ органов малого таза, КТ ОБП и ОГК, ОСГ) обнаружено 2 метастатических очага в костях



Рис. 3. Объем выполненной тазовой лимфаденэктомии при проведении хирургического лечения у больного раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования

Fig. 3. The volume of pelvic lymphadenectomy performed during surgery in a patient with high-risk prostate cancer

таза. Больному возобновлена ГТ аналогами ЛГРГ. В ноябре 2016 г. отмечен рост уровня ПСА на фоне продолжающейся ГТ аналогами ЛГРГ. При контрольном обследовании уровень тестостерона составил 18 нг/дл, уровень ПСА — 15,9 нг/мл. По данным радиологического обследования отмечено появление новых очагов в костях (позвоночный столб, грудина). По результатам КТОГК и ОБП выявлены метастазы в ретроперитонеальных лимфатических узлах. Зарегистрирована кастрационно-рефрактерная фаза заболевания. С декабря 2016 г. больному назначена терапия препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. Дополнительно рекомендована терапия деносумабом, препаратами кальция с витамином D₃. Уровень ПСА через 3 мес от начала терапии абиратероном составил 3,7 нг/мл, отмечены положительная динамика по данным радиологического обследования в виде уменьшения размеров метастатических очагов в лимфатических узлах, снижение интенсивности захвата радиофармпрепарата в костях.

В июле 2017 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА на фоне терапии абиратероном до 122 нг/мл. По данным ОСТ зарегистрировано множественное метастатическое поражение костей (появление новых очагов по сравнению с исследованием от ноября 2016 г.). В связи с прогрессированием заболевания дальнейшая терапия абиратероном признана нецелесообразной. Больному предложено проведение цитотоксической ХТ доцетакселом, однако от данного вида лечения пациент отказался. С учетом этого факта больному в августе 2017 г. рекомендована терапия препаратом энзалутамид на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ и инъекций деносумаба. В сентябре 2017 г. на фоне

терапии энзалутамидом наблюдалось снижение уровня ПСА до 87 нг/мл. Лечение энзалутамидом больной продолжал до апреля 2019 г., уровень ПСА при этом снизился до 56 нг/мл.

В апреле 2019 г. у пациента вновь был отмечен рост уровня ПСА до 524 нг/мл на фоне терапии энзалутамидом, появился болевой синдром (боли в костях таза). В связи с прогрессированием заболевания терапия энзалутамидом отменена в апреле 2019 г. Больному повторно рекомендована ХТ доцетакселом, от которой он в очередной раз категорически отказался. С учетом данного факта, а также наличия множественного метастатического поражения костей и болевого синдрома больному предложено проведение терапии препаратом радий-223 хлорид (Ксофиго) в г. Обнинск. Перед началом радиотерапии пациенту было проведено комплексное радиологическое обследование, включая КТОГК, ОБП, МРТ органов малого таза, ОСТ, по данным которого висцеральных метастазов не обнаружено. Определяются множественное метастатическое поражение костей (мультискан) и метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (рис. 4). Уровень ПСА в мае 2019 г. составил 636 нг/мл.

Больному запланировано проведение альфа-радиофармтерапии радием-223 хлоридом в стандартной дозе 55 кБк/кг. Пациенту проведен 1-й курс системной радионуклидной терапии 07.06.2019: радий-223 хлорид (Ксофиго) вводили внутривенно струйно из расчета 55 кБк/кг, масса тела больного 80 кг (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 1-го курса терапии составил 654 нг/мл. Больному проведен 2-й курс терапии 05.07.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 2-го курса — 927 нг/мл. После 1-го курса больной отметил значимое клиническое улучшение самочувствия — исчез болевой синдром, пациент отказался от приема анальгетиков. Проведен

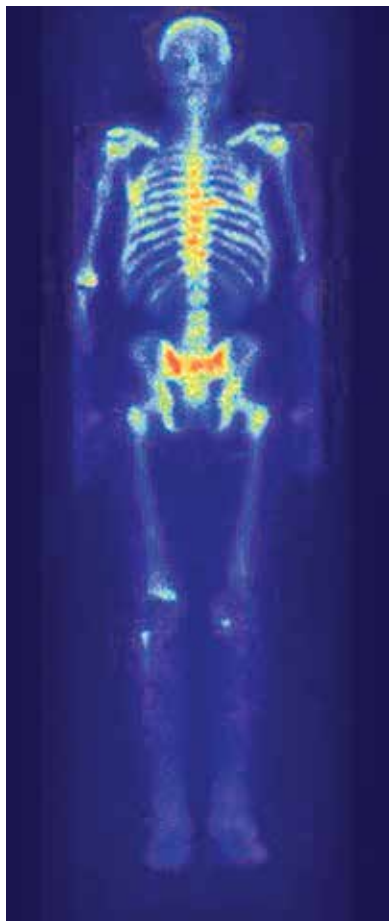


Рис. 4. Результат остеосцинтиграфии больного В. до начала терапии радием-223 хлоридом. Определяется множественное метастатическое поражение костей

Fig. 4. Osteoscintigraphy of patient V. before radium-223 chloride therapy. Multiple metastatic bone lesions determined

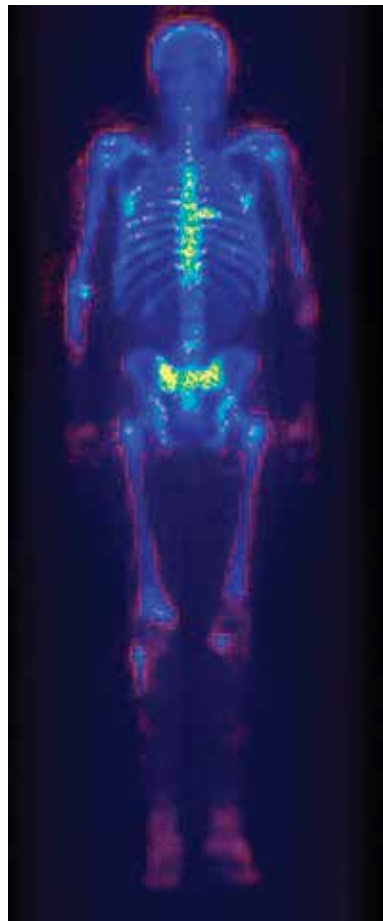


Рис. 5. Результат остеосцинтиграфии больного В. после терапии радием-223 хлоридом. Определяется положительная динамика на фоне лечения

Fig. 5. Patient V.'s osteoscintigraphy after radium-223 chloride therapy. There are positive changes after treatment

3-й курс альфа-радиотерапии 02.08.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 3-го курса составил 1065 нг/мл. Больному проведен 4-й курс терапии 30.08.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА – 1686 нг/мл. Проведен 5-й курс терапии 27.09.2019 (общая доза 4400 кБк). На данном этапе отмечено снижение уровня ПСА до 942 нг/мл. Наконец, 28.10.2019 проведен 6-й курс терапии (общая доза 4400 кБк). Наблюдалось дальнейшее снижение уровня ПСА до 875 нг/мл. Общее самочувствие больного на фоне терапии радием-223 хлоридом оставалось удовлетворительным, побочных реакций со стороны костного мозга по результатам лабораторных анализов не наблюдалось, никакой дополнительной корректирующей терапии не потребовалось.

Таким образом, на фоне проводимой терапии радием-223 хлоридом, несмотря на изначальный рост уровня ПСА, у больного отмечена редукция болевого синдрома. Кроме этого, наблюдалось снижение уровня щелочной фосфатазы с 278 Ед/л до начала терапии до 111 Ед/л

к 6-му курсу лечения. По данным ОСГ отмечена выраженная положительная динамика (рис. 5). В настоящее время самочувствие больного удовлетворительное, болевой синдром отсутствует. Уровень ПСА от 06.11.2019 составил 952 нг/мл. Больной в настоящее время получает только аналоги ЛГРГ и деносумаб. Планируется начало ХТ доцетакселом через 1–2 мес.

Таким образом, результаты крупных исследований, а также многочисленных клинических наблюдений демонстрируют, что новый вид радиофармтерапии с применением альфа-эмиттера препарата радий-223 хлорид является эффективным не только в когорте больных, уже получивших цитотоксическую ХТ, но и до применения доцетаксела. Эффективность проводимого лечения заключается не только в облегчении симптомов болезни и паллиативном эффекте, но и в увеличении общей продолжительности жизни больных, что является концептуально важным при планировании последовательности лечения у больных метастатическим КРПЖ.

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. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, 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 “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).]
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
4. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
5. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
6. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
7. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
8. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
9. Wissing M.D., van Leeuwen F.W., van der Pluijm G., Gelderblom H. Radium-223 chloride: extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res* 2013;19(21):5822–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1896.
10. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
11. Saad F., Carles J., Gillesen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
12. Smith M.R. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. *ESMO Congress Oct 19–23, 2018, Munich, Germany*; 2018.
13. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: First U.S. Experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
14. Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
15. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
16. Saad F., Keizman D., O’Sullivan J.M. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 15):5082. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5082.
17. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol* 2013;31:5080.
18. Nilsson S., Cislo P., Sartor O. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065.

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: написание текста;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
В.В. Крылов: получение данных для анализа;
А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи.

Authors’ contributions

K.M. Nyushko: article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design;
V.V. Krylov: obtaining data for analysis;
A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article’s theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.М. Ньюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.10.2019. **Принята к публикации:** 02.12.2019.
Article submitted: 30.10.2019. **Accepted for publication:** 02.12.2019.

Динамическая магнитно-резонансная цистография в оценке ригидности стенки мочевого пузыря при опухолевой инфильтрации мышечного слоя и перивезикальной клетчатки

Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин, Н.В. Васильев, А.В. Усова, Н.Г. Трухачева, С.А. Величко

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

Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5

Контакты: Евгений Геннадьевич Григорьев adresprostoy@gmail.com

Цель исследования — оценить диагностические возможности методики динамической магнитно-резонансной цистографии в выявлении инвазии перивезикальной клетчатки при раке мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование включены 125 пациентов (105 мужчин и 20 женщин; средний возраст $62,6 \pm 11,0$ года) с диагнозом переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Для оценки точности методики динамической цистографии выбраны случаи с размером опухоли >20 мм, поражающей стенку мочевого пузыря вне зоны треугольника Льюто, с подозрением по данным магнитно-резонансной томографии на инвазию перивезикальной клетчатки. В катетеризованный мочевой пузырь дробно вводили раствор фурацилина с получением повторных серий изображений T2-haste-FS до полного расправления пузыря.

Результаты. В рамках постпроцессинговой обработки осуществляли выбор зон интереса (ROI) по контуру пораженной стенки в сечении через центр опухоли. Сравнивали смещаемость пораженной и интактной стенок по диаграмме значений интенсивности магнитно-резонансного сигнала в динамике расправления мочевого пузыря. Верифицирующим методом являлось морфологическое исследование операционного материала после проведенного оперативного лечения. Выявлена граница значений с более вероятным поражением клетчатки, составляющая менее 11 % от изменения значений интенсивности магнитно-резонансного сигнала выбранных ROI в динамике расправления пузырной стенки.

Заключение. Эффективность динамической магнитно-резонансной цистографии в дифференциальной диагностике инфильтрации перивезикальной клетчатки при раке мочевого пузыря характеризуется чувствительностью 90,0 %, специфичностью 93,3 % и точностью 92,0 %. Предложенная методика повышает точность магнитно-резонансной томографии при подозрении на инфильтрацию перивезикальной клетчатки и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, магнитно-резонансная томография, динамическая цистография, стадирование, перивезикальная инвазия

Для цитирования: Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А. и др. Динамическая магнитно-резонансная цистография в оценке ригидности стенки мочевого пузыря при опухолевой инфильтрации мышечного слоя и перивезикальной клетчатки. Онкоурология 2019;15(4):93–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-93-99

Dynamic magnetic-resonance cystography in diagnosis of perivesical fat invasion in bladder cancer

E.G. Grigoriev, I.G. Frolova, E.A. Usynin, N.V. Vasiliev, A.V. Usova, N.G. Trukhacheva, S.A. Velichko

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

Objective: to evaluate the diagnostic capabilities of the dynamic magnetic-resonance cystography technique in detecting invasion of perivesical fat in case of bladder cancer.

Materials and methods. The study included 125 patients (105 male and 20 females, mean 62.6 ± 11.0 years) with transitional cell carcinoma of the bladder. To assess the accuracy of the dynamic cystography method, cases with a tumor size of more than 20 mm, affecting the wall outside the bladder triangle, were selected with suspicion of perivesical fat invasion on magnetic-resonance scans. A furacilin solution was fractional injected into the catheterized bladder to obtain repeated series of T2-haste-FS images until the bladder was completely expanded.

Results. In postprocessing, the selection of areas of interest (ROI) was performed along the contour of the affected wall in the cross section through the center of the tumor. Comparison of the displacement of the affected and intact walls by a diagram of the values of the intensity of the magnetic-resonance signal in the dynamics of bladder dilatation was evaluated. The verification method was the morphological study of the surgical material after the operative treatment. The limit of values with a more likely lesion of perivesical fat was found, which is less than 11 % of the intensity change of the magnetic-resonance signal in selected ROIs during bladder wall expansion.

Conclusion. The effectiveness of dynamic magnetic-resonance cystography in the differential diagnosis of perivesical fat infiltration in bladder

cancer is characterized by a sensitivity of 90.0 %, a specificity of 93.3 %, and an accuracy of 92.0 %. The proposed technique improves the accuracy of the magnetic resonance imaging method with suspected infiltration of perivesical fat and is well tolerated by patients.

Key words: bladder cancer, magnetic resonance imaging, dynamic cystography, staging, perivesical invasion

For citation: Grigoriev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A. et al. Dynamic magnetic-resonance cystography in diagnosis of perivesical fat invasion in bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):93–9. (In Russ.).

Введение

В России рак мочевого пузыря (РМП) на ранней стадии в настоящее время диагностируется только у 45 % больных [1]. При этом частота ошибок при определении стадии заболевания составляет в среднем от 20 до 40 % [2, 3]. Наиболее важная особенность переходного-клеточного РМП — зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от факта инвазии опухоли в мышечный слой органа и прорастания в перивезикальную клетчатку, поэтому адекватное стадирование опухоли является принципиальным, так как дает возможность определить прогноз и целесообразность хирургического лечения [4]. Поверхностные опухоли, без инвазии в мышечный слой ($\leq T1$), возможно лечить с помощью трансуретральной резекции с внутривезикальным введением химиотерапевтических препаратов или без него. При мышечно-инвазивных опухолях ($\geq T2a$), как правило, необходимо выполнять радикальную цистэктомию ($T2a-T3a$) с тазовой лимфодиссекцией или паллиативную химиолучевую терапию ($T3b-T4b$) с невысокой общей выживаемостью пациентов [5–7]. Уточнение глубины инвазии часто представляет трудную задачу как для диагноста, клинициста, так и для патоморфолога.

Прогрессивное развитие диагностических методов способствовало разработке и применению новых технологий лучевого исследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить количество, локализацию, определить размер опухолевых образований мочевого пузыря, их сигнальные характеристики, состояние перивезикальной клетчатки, окружающих анатомических структур, брюшной стенки и лимфатических узлов. МРТ может помочь в разграничении инвазивной и неинвазивной форм РМП, позволяя уточнить распространенность опухоли и вовлеченность в процесс окружающих органов. Однако на сегодняшний день нет четких данных относительно определения степени инвазии РМП с помощью МРТ: ее точность, по разным источникам, составляет от 75 до 85 % [8]. Существуют трудности в оценке инфильтрации клетчатки, обусловленные как артефактами при исследовании, так и неотчетливыми критериями на начальных этапах инвазии. При этом, по данным литературы, отмечается распространенная ошибка в оценке местного распространения РМП с завышением стадии

заболевания, например из-за наличия признаков воспаления (при постбиопсийных изменениях), фиброза и грануляций, имитирующих перивезикальную инвазию, особенно часто после трансуретральной резекции [8, 9]. Вовлечение в патологический процесс перивезикальной клетчатки требует разработки отчетливых критериев дифференциальной диагностики, поэтому мнения о применении МРТ разноречивы [9–11]. Поскольку МРТ — дорогостоящий метод диагностики, возникает необходимость разработки оптимизированных протоколов, чтобы при минимальной затрате времени исследования получать необходимое количество анатомически адекватной и бесспорной диагностической информации.

Таким образом, несмотря на успехи лучевой диагностики РМП, по-прежнему большой проблемой остается установление его стадии, в том числе выявление инвазии перивезикальной клетчатки, что в дальнейшем определяет выбор тактики лечения.

Цель исследования — оценка диагностических возможностей методики выявления инвазии перивезикальной клетчатки для стадирования РМП на основании данных динамической магнитно-резонансной (МР) цистографии.

Материалы и методы

Были обследованы 125 пациентов (105 мужчин и 20 женщин; средний возраст $62,6 \pm 11,0$ года) с морфологически верифицированным диагнозом переходного-клеточного РМП. В исследование не включали пациентов после выполнения инвазивных вмешательств, биопсии, внутривезикального введения химиопрепаратов или после проведения лучевой терапии. Срок после проведения диагностической цистоскопии до МРТ составлял не менее 4 дней. Исследования выполняли на МР-сканере Magnetom Essenza (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для адекватной оценки состояния стенок мочевого пузыря протокол МРТ включал диффузионно-взвешенные изображения и динамическое контрастирование препаратами гадолиния (омнискан) в дозе 0,1 ммоль/кг.

Для оценки точности предлагаемого способа выбраны 25 пациентов с размером опухоли >20 мм, поражающей стенку вне зоны треугольника Льюто и располагающейся на расстоянии не менее 10 мм от шейки мочевого пузыря, у которых по данным МРТ предполагалась инвазия перивезикальной

клетчатки или высказывалось подозрение на нее (стадия T2 vs T3). Пациентам выполнена методика выявления инвазии перивезикальной клетчатки с использованием динамической МР-цистографии.

Динамическую МР-цистографию осуществляли следующим образом. МР-исследование проводили натощак, артефакты от перистальтики кишечника минимизировали использованием таких препаратов, как глюкагон или бускопан, и приемом накануне имодиума, эспумизана. Исследование проводили на высокопольном МР-томографе с возможностью использования быстрых импульсных последовательностей, с применением стандартной (мягкой) радиочастотной катушки для исследования органов брюшной полости и малого таза; положение пациента лежа на спине. Мочевой пузырь предварительно катетеризировали. Выполняли стандартный выбор зоны исследования с помощью локализатора, 1-е сканирование проводили с получением быстрой серии изображений (10–20 с) в T2-режиме в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Далее с помощью шприца Жане через катетер в мочевой пузырь вводили физиологический раствор или раствор фурацилина в объеме 15–20 мл, подогретый до температуры тела, и проводили 2-е сканирование в 3 плоскостях. Затем повторно несколько раз выполняли следующие дробные введения раствора и сканирование до тех пор, пока мочевой пузырь полностью не расправлялся (от 6 до 10 повторных серий).

В качестве контрастирующего агента для наполнения мочевого пузыря использовали физиологический раствор или раствор фурацилина, обеспечивающий высокую интенсивность сигнала в T2-режиме, значительно отличающийся от интенсивности сигнала пузырной стенки. Подогрев до температуры тела обеспечивал комфортное введение для пациента. Объем раствора во всех случаях хорошо переносился пациентами, что способствовало сохранению неподвижности во время всего исследования и обеспечивало высокую четкость изображений.

Результаты и обсуждение

Протокол МР-цистографии включал стандартный локатор в 3 проекциях, T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях, T2-haste-FS с толщиной среза 4 мм (TR-1200 ms, TE-80 ms, матрица 512 × 512, FOV 320 × 320 мм). Полученную серию изображений считали пригодной для интерпретации при условии равномерного заполнения просвета мочевого пузыря контрастирующим агентом и полного расправления его стенок (рис. 1).

На изображениях визуально оценивали толщину стенки пузыря на протяжении, четкость и ровность ее контуров, наличие участков локального утолщения

либо экзофитных образований, однородность перивезикальной клетчатки. При наличии утолщений и образований оценивали форму, размер, структуру, отношение к стенке и перивезикальной клетчатке. По динамике расправления стенок мочевого пузыря оценивали эластичность пораженной стенки, степень ее ригидности при инфильтрации мышечного слоя и перивезикальной клетчатки. При этом визуализация расправления в кинорежиме позволяла еще до этапа постпроцессинговой обработки оценить степень ригидности пузырной стенки и предположить инвазию перивезикальной клетчатки.

Подтвердить или опровергнуть предположение об инвазии позволяла постпроцессинговая обработка, которая состояла из следующих этапов:

- выбор не менее 6 зон интереса (ROI) в околопузырной клетчатке по контуру пораженной стенки в сечении через центр опухоли (рис. 2);
- оценка смещаемости пораженной и интактной стенок со сравнением указанных зон по диаграмме значений интенсивности МР-сигнала в динамике расправления мочевого пузыря (рис. 3);

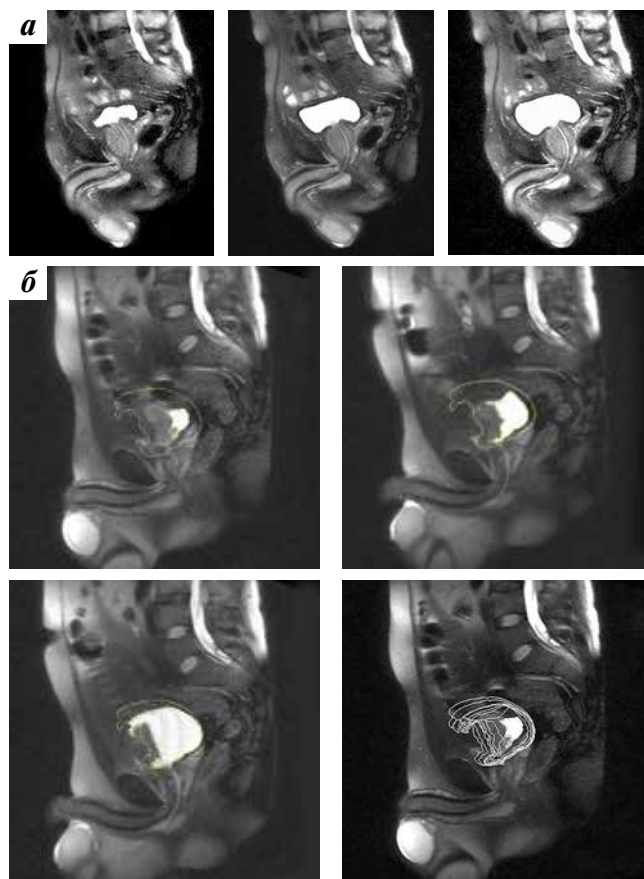


Рис. 1. T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости. Этапы расправления пузырной стенки в норме (а) и при опухолевом поражении (б)

Fig. 1. Sagittal T2-weighted images. Stages of bladder wall expansion when normal (a) and with tumor (b)

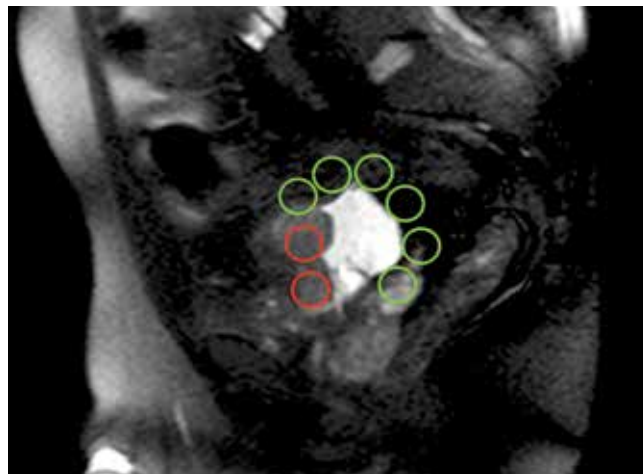


Рис. 2. Выбор зон интереса (ROI)

Fig. 2. Selecting regions of interest (ROI)

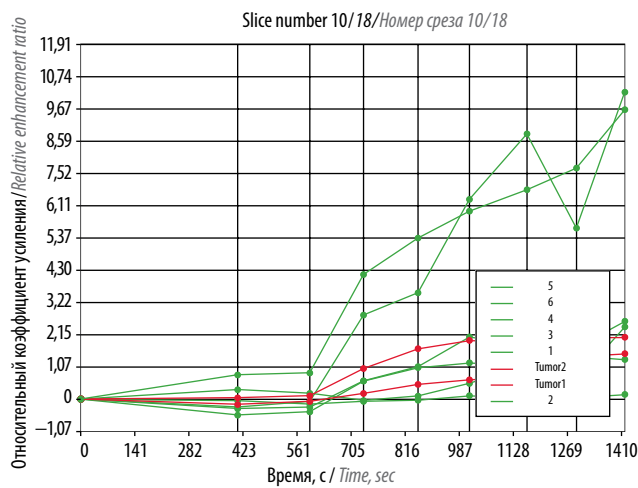
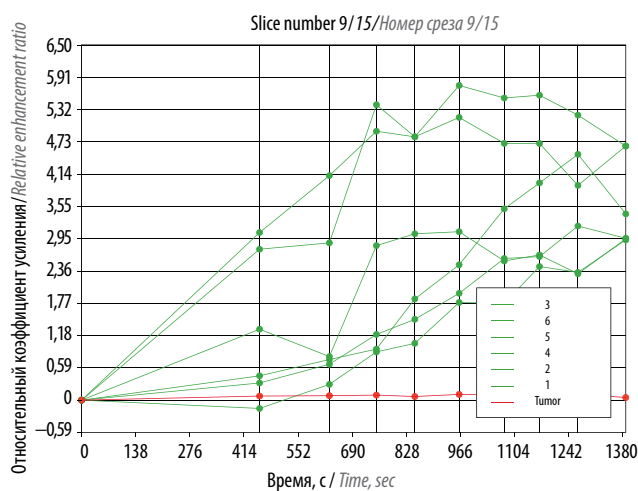
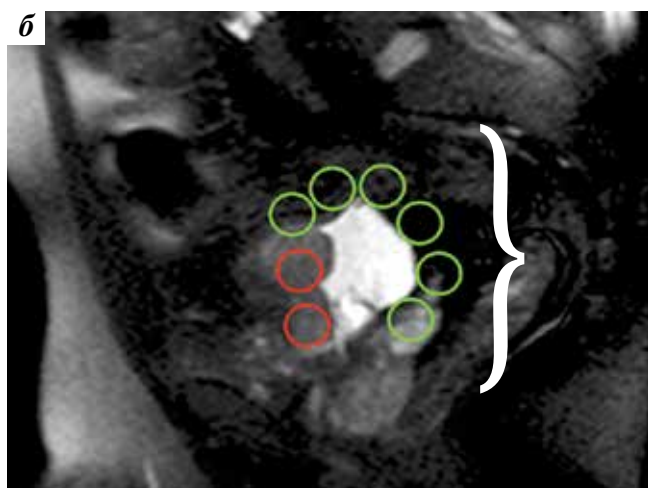


Рис. 3. Оценка смещаемости пораженной и intactной стенок: а — отсутствие изменений магнитно-резонансного сигнала с формированием зоны ригидности пузырной стенки в зоне инфильтрации перивезикальной клетчатки опухолью; б — наличие изменений магнитно-резонансного сигнала вследствие сохранной способности к расправлению пораженной опухолью пузырной стенки

Fig. 3. Measuring displacement of both affected bladder wall and an intact one: a — no MR-signal changes, formed rigidity zones of the bladder wall in the area of tumor infiltrated perivesical tissue; б — MR-signal changes due to the ability to straighten the bladder wall affected by tumor

- оценка смещаемости пузырной стенки по цветовому картированию, которое позволяет визуализировать расправление мочевого пузыря в процессе его наполнения. При этом на карте смещения более эластичные стенки приобретают оттенки от желтого до красного, а более ригидные участки стенок остаются в диапазоне оттенков синего цвета (рис. 4).

Стандартным верифицирующим методом являлось морфологическое исследование операционного материала после проведенного хирургического лечения (предполагающего резекцию пораженной опухоли стенки или радикальную цистэктомию), по данным которого имелось гистологическое заключение,

которое подтверждало или не подтверждало факт инфильтрации опухолью перивезикальной клетчатки (рис. 5).

Опытным путем подбора выявлена граница значений с более вероятным поражением клетчатки, составляющая менее 11 % от изменения значений интенсивности МР-сигнала выбранных ROI в динамике расправления пузырной стенки.

Информативность методики выявления инвазии перивезикальной клетчатки с использованием динамической МР-цистографии оценивалась с помощью определения чувствительности, специфичности и точности по следующим формулам:

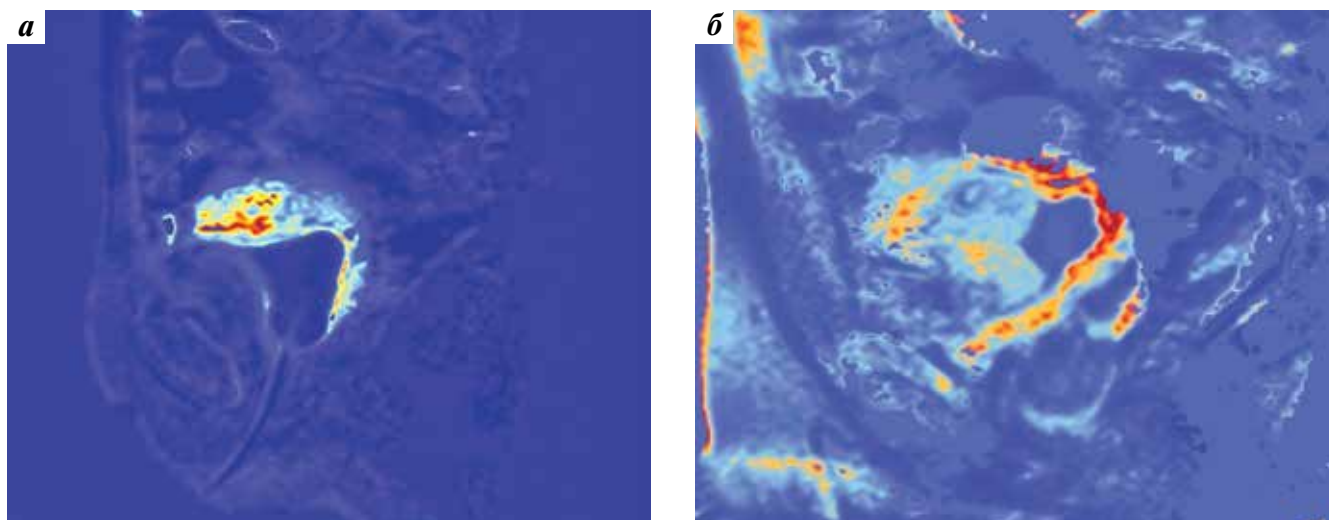


Рис. 4. Цветовое картирование смещаемости пузырной стенки: а — сохранение стабильного магнитно-резонансного сигнала вследствие ригидности передней стенки мочевого пузыря в зоне инфильтрации перивезикальной клетчатки опухолью; б — нестабильный магнитно-резонансный сигнал с повышением в течение времени за счет расправления пузырной стенки свидетельствует об отсутствии инфильтрации перивезикальной клетчатки

Fig. 4. Color mapping of bladder wall displacement: а — maintaining stable MR-signal due to rigid anterior bladder wall in the area of tumor infiltrated perivesical tissue; б — unstable MR-signal, increasing over time due to cystic wall expansion, which indicates the absence of perivesical tissue infiltration

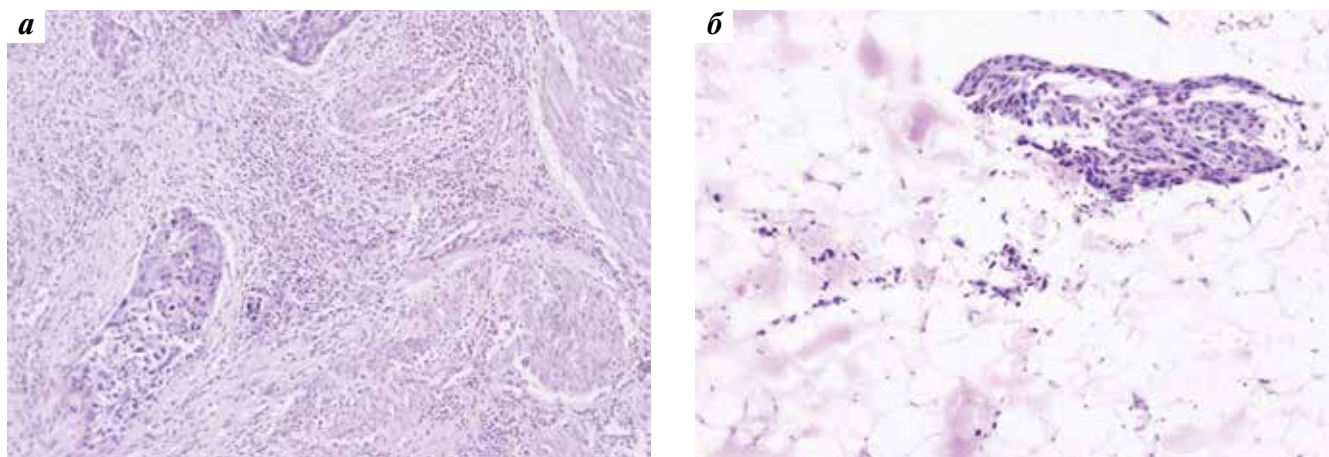


Рис. 5. Морфологическое исследование: уротелиальный рак (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$): а — инвазия в мышечный слой стенки мочевого пузыря; б — инвазия опухоли в паравезикальную клетчатку

Fig. 5. Morphological study: urothelial cancer (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$): а — invaded muscular layer of the bladder wall; б — tumor invasion into paravesical tissue

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%;$$

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100 \%,$$

где ИП — истинно положительные данные (совпадение результатов динамической МР-цистографии и послеоперационного гистологического заключения относительно имеющейся инвазии перивезикальной клетчатки); ЛП — ложноположительные данные (предположение об инвазии перивезикальной клетчатки по данным динамической МР-цистографии с отсутствием ее в послеоперационном гистологическом заключении); ИО — истинно отрицательные данные (совпадение результатов динамической МР-цистографии и послеоперационного гистологического заключения относительно отсутствия инвазии перивезикальной клетчатки); ЛО — ложноотрицательные данные (предположение об отсутствии инвазии перивезикальной клетчатки по данным динамической МР-цистографии, но подтверждение ее в послеоперационном гистологическом заключении).

Результаты методики отражены в таблице.

Таким образом, эффективность динамической МР-цистографии в дифференциальной диагностике инфильтрации перивезикальной клетчатки при РМП характеризуется следующими показателями: чувствительность 90,0 %, специфичность 93,3 % и точность 92,0 %. При этом методика не является самостоятельной, может эффективно дополнить, но не заменить мультипараметрическое МР-исследование данной категории пациентов.

Результаты методики динамической магнитно-резонансной цистографии
The results of the dynamic magnetic-resonance cystography technique

Результат Result	Количество случаев Cases number
Истинно положительный True-positive	9
Ложноположительный False-positive	1
Истинно отрицательный True-negative	14
Ложноотрицательный False-negative	1

Заключение

Предложенная методика динамической МР-цистографии при РМП хорошо переносится пациентами и может быть использована при подозрении на инфильтрацию перивезикальной клетчатки. Преимуществами предлагаемого метода являются хорошая воспроизводимость, безопасный внутривезикальный контрастный агент и отсутствие лучевой нагрузки. Эффективность динамической МР-цистографии в дифференциальной диагностике инфильтрации перивезикальной клетчатки характеризуется высокой точностью (92,0 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol 2016;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
3. Bostrom P.J., van Rhijn B.W.G., Fleshner N. et al. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. Eur Urol Suppl 2010;9(1):2–9. DOI: org/10.1016/j.eur-sup.2010.01.0059.
4. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Величко С.А. Поражение треугольника Льюто и уродинамические нарушения при раке мочевого пузыря по данным МРТ. Вестник рентгенологии и радиологии 2015;(3):31–8. [Grigoriev E.G., Frolova I.G., Velichko S.A. Lieutaud's triangle lesion and urodynamic disorders in bladder cancer according to magnetic resonance imaging data. Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2015;(3):31–8. (In Russ.)].
5. Alfred Witjes J., Lebre T., Comperat E.M. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.
6. Yoshida S., Koga F., Kobayashi S. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in management of bladder cancer, particularly with multimodal bladder-sparing strategy. World J Radiol 2014;6(6):344–54. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.344.
7. Собин Л.Х., Господарович М.К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. 7-е изд. М.: Логосфера, 2011. [Sobin L.K., Gospodarovich M.K. TNM Classification of malignant tumors. 7th ed. Moscow: Logosfera, 2011. (In Russ.)].
8. Фролова И.Г., Григорьев Е.Г., Трухачева Н.Г., Усова А.В. Возможности высокоразрешающих протоколов магнитно-резонансной томографии в диагностике рака мочевого пузыря. Медицинская визуализация 2016;(2):49–56. [Frolova I.G., Grigoriev E.G., Trukhacheva N.G., Usova A.V. Possibilities of high-resolution protocols of magnetic resonance tomography in the diagnosis of bladder cancer. Medical visualization 2016;(2):49–56. (In Russ.)].

- va N.G., Usova A.V. Role of High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder Cancer. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical visualization 2016;(2):49–56. (In Russ.).
9. Takeuchi M., Sasaki S., Naiki T. et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2013;38(6): 1299–309. DOI: 10.1002/jmri.24227.
10. Hafeez S., Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Medicine Springer Science and Business Media LLC 2013;11(1). DOI: 10.1186/1741-7015-11-104. Available at: <https://bmc-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-104>.
11. Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ исследований в онкологии. М.: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2016. [Dolgushin B.I., Tyurin I.E. Standards of ultrasound, CT, MRI and PET/CT studies in oncology. Moscow: FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.Г. Григорьев: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.Г. Фролова: разработка дизайна исследования;
Е.А. Усынин, Н.В. Васильев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.В. Усова, Н.Г. Трухачева, С.А. Величко: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.G. Grigoriev: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.G. Frolova: developing the research design;
E.A. Usynin, N.V. Vasiliev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.V. Usova, N.G. Trukhacheva, S.A. Velichko: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Г. Григорьев/E.G. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-3187-3659>
И.Г. Фролова/I.G. Frolova: <https://orcid.org/0000-0001-5227-006X>
Н.В. Васильев/N.V. Vasiliev: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2688>
А.В. Усова/A.V. Usova: <https://orcid.org/0000-0003-1679-010X>
Н.Г. Трухачева/N.G. Trukhacheva: <https://orcid.org/0000-0001-8114-2200>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 16.09.2019. Принята к публикации: 27.10.2019.

Article submitted: 16.09.2019. Accepted for publication: 27.10.2019.

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной ортотопической цистопластикой

Б.Г. Гулиев^{1, 2}, Б.К. Комяков¹, Р.Р. Болокотов²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievbg@mail.ru

Введение. При радикальной цистэктомии наряду с открытым используются лапароскопический и роботический доступы.

Цель исследования — изучение ближайших результатов робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной ортотопической цистопластикой.

Материалы и методы. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной ортотопической цистопластикой выполнена 15 больным (13 мужчинам, 2 женщинам). Возраст пациентов составил 64–76 лет. У 14 больных показанием к операции был рак мочевого пузыря, у 1 женщины — постлучевой пузырно-сигмовидный свищ, микроцистис. Стадия T2 выявлена у 8 (57,1 %), T3 — у 6 (42,9 %) пациентов. После операции оценивали время операции, объем кровопотери, сроки госпитализации, функциональные и онкологические результаты.

Результаты. Среднее время операции составило 380 (320–560) мин. Объем кровопотери — 80–200 мл, гемотрансфузия не проводилась. Ранние (до 30 дней) осложнения наблюдались у 7 (46,7 %), поздние (90-дневные) — у 6 (40,0 %) больных. Случаев кишечной непроходимости не отмечено. Больным с несостоятельностью мочеточниково-кишечного (n = 2) и резервуарно-уретрального анастомоза (n = 1) проводилось перкутанное дренирование почек. Один пациент умер от острого инфаркта миокарда. Дневная континенция составила 80,0 %, ночная — 53,3 %. За 7,6 мес наблюдения 1 больной умер от прогрессирования заболевания.

Заключение. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной деривацией мочи является современным малоинвазивным методом лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Дальнейшее накопление опыта позволит сократить время операции и минимизировать число осложнений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, робот Da Vinci, роботическая цистэктомия, ортотопическая цистопластика

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Болокотов Р.Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральной ортотопической цистопластикой. Онкоурология 2019;15(4):100–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-100-107

Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal orthotopic cystoplasty

B.G. Guliev^{1, 2}, B.K. Komyakov¹, R.R. Bolokotov²

¹Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

²Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint-Petersburg 191014, Russia

Background. Radical cystectomy uses laparoscopic and robotic approaches along with the open ones.

Objective: to study immediate results of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal orthotopic cystoplasty.

Materials and methods. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal orthotopic cystoplasty was performed in 15 patients (13 male, 2 female), aged 64–76 years. Fourteen patients had bladder cancer, 1 female — a postradiation bladder fistula and microcystitis. T2 stage was detected in 8 (57.1 %) patients, T3 — in 6 (42.9 %). After the operation we evaluated operation time, blood loss volume, hospital stay, functional and oncological results.

Results. Average operation time was 380 (320–560) minutes, blood loss volume — 80–200 ml, blood transfusion was not performed. Early complications (up to 30 days) were observed in 7 patients (46.7 %), late ones (90-days) — in 6 (40.0 %). There were no cases of intestinal obstruction. Patients with ureteral-intestinal (n = 2) and reservoir-urethral (n = 1) anastomosis failure underwent percutaneous renal drainage. One patient died of acute myocardial infarction. Daytime continence was 80.0 %, nocturnal — 53.3 %. One patient died of disease progression within 7.6 observation months.

Conclusion. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urine diversion is a modern and minimally invasive method for patients with muscle-invasive bladder cancer. More experience in this field will allow to reduce surgery time and number of complications.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, Da Vinci robot, robotic cystectomy, orthotopic cystoplasty

For citation: Guliev B.G., Komyakov B.K., Bolokotov R.R. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal orthotopic cystoplasty. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):100–7. (In Russ).

Введение

В настоящее время радикальная цистэктомия (РЦ) с кишечной деривацией мочи остается «золотым стандартом» в оперативном лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [1–3]. В большинстве клиник РЦ выполняется открытым доступом, накоплен и проведен анализ достаточного количества подобных операций [3–5]. За последние десятилетия активно внедряется лапароскопическая и робот-ассистированная РЦ (РАРЦ) [6–10]. Первая РАРЦ была выполнена в 2003 г. [11], и за прошедшие 15 лет наблюдается рост использования роботизированной системы Da Vinci Si при РЦ. Так, количество проведенных РАРЦ в США увеличилось с 0,7 % в 2002 г. до 18,5 % в 2012 г. [12].

Данные нескольких проспективных рандомизированных исследований показали, что РАРЦ позволяет достичь аналогичных с открытой РЦ онкологических и функциональных результатов, но с меньшим числом пери- и послеоперационных осложнений [13–15]. РАРЦ состоит из 2 этапов: удаления мочевого пузыря с расширенной тазовой лимфодиссекцией и кишечной деривации мочи. Основная часть осложнений связана со 2-м этапом РАРЦ и также зависит от метода отведения мочи (ортотопическая цистопластика или илеоконduit). Экстракорпоральное формирование резервуара через минилапаротомный разрез несомненно позволяет сократить время операции. Однако при этом нарушаются принципы малоинвазивности РАРЦ и увеличивается количество осложнений. За последние 5 лет некоторые клиники продемонстрировали возможность интракорпоральной деривации мочи, что избавляет пациента от необходимости минилапаротомии, длительного воздействия на кишечник и выраженной послеоперационной боли [10, 16–18]. Кроме этого, у женщин отсутствует необходимость минилапаротомии для извлечения препарата из брюшной полости, так как он удаляется трансвагинально. При ортотопической деривации мочи после РАРЦ чаще формируется реконфигурированный U-образный резервуар с одним тубулярным сегментом, в который имплантируются мочеточники [8–10, 16, 18–20]. Описаны также методики создания Y- или W-образного мочевого резервуара или ортотопическая цистопластика по методу клиники Padua [21–23].

Цель исследования — изучение ближайших результатов РАРЦ с интракорпоральной ортотопической деривацией мочи.

Материалы и методы

На базе кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова в центре урологии с робот-ассистированной хирургией Городской Мариинской больницы с июня 2018 г. по май 2019 г. РАРЦ с интракорпоральной ортотопической цистопластикой выполнена 15 больным (13 мужчинам, 2 женщинам). Средний возраст пациентов составил 68,4 (64–76) года. Индекс массы тела — $25,6 \pm 4,5$ кг/м². Предоперационное обследование включало клинко-лабораторные исследования, спиральную компьютерную томографию легких, органов брюшной полости и малого таза. Пациентам с болями в костях или с высокой концентрацией щелочной фосфатазы в сыворотке крови проводили остеосцинтиграфию. Также перед операцией всем пациентам выполняли уретроцистоскопию, которая позволяла уточнить размер и локализацию опухоли, исключить ее наличие в шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, провести биопсию для гистологической верификации. Сведения о пациентах, которым выполняли РАРЦ, представлены в табл. 1.

Робот-ассистированную РЦ выполняли на роботизированной системе Da Vinci Si. В положении Тренделенбурга под 30–45° устанавливали роботические и ассистентские троакары. Их положение приведено на рис. 1. Первый этап РАРЦ включал цистпростатэктомию с расширенной тазовой лимфодиссекцией, техника выполнения которой ранее нами подробно описана [24]. Далее резецировали сегмент подвздошной



Рис. 1. Положение троакаров при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Fig. 1. Trocars position in robot-assisted radical cystectomy

Таблица 1. Сведения о больных, которым выполнялась роботическая радикальная цистэктомия ($n = 15$)

Table 1. Information about patients who underwent robotic radical cystectomy ($n = 15$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	13 (86,7) 2 (13,3)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	68,4 (64–76)
Индекс массы тела (диапазон), $\text{кг}/\text{м}^2$ Body mass index (range), kg/m^2	28,5 (24–35)
Показания к цистэктомии, n (%): Indications for cystectomy, n (%): рак мочевого пузыря bladder cancer микроцистис, пузырно-сигмовидный свищ microcystitis, bladder fistula	14 (93,3) 1 (6,7)
Предоперационная стадия рака мочевого пузыря ($n = 14$), n (%): Bladder Cancer Preoperative Stage ($n = 14$), n (%): T2 T3	8 (57,1) 6 (42,9)
Предоперационная дифференцировка опухоли ($n = 14$), n (%): Preoperative tumor differentiation ($n = 14$), n (%): высокая well-differentiated низкая poorly differentiated	11 (78,6) 3 (21,4)
Неoadъювантная химиотерапия ($n = 8$), n (%): Neoadjuvant chemotherapy ($n = 8$), n (%): частичный ответ partial response без ответа no response	6 (75) 2 (25)

кишки длиной около 45 см. Два его дистальных участка, по 15 см каждый, укладывали U-образно, детубуляризовали и непрерывным швом вначале ушивали задние, затем передние края, тем самым заканчивали формирование резервуара (рис. 2). Левый мочеточник проводили через мезоколон сигмовидной кишки в брюшную полость. Далее мочеточники имплантировали в тубулярный сегмент резецированной кишки по методу Несбита с помощью викрила 4/0, устанавливали стенты double-J (рис. 3). В конце операции резервуар заполняли стерильным раствором для про-

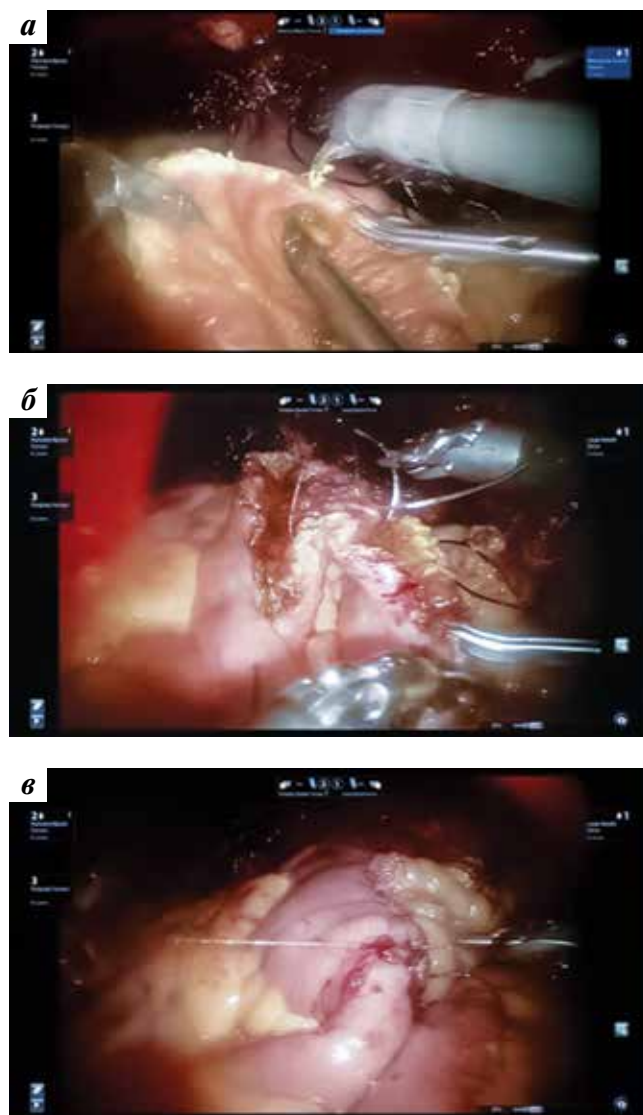


Рис. 2. Этапы робот-ассистированной ортотопической цистопластики: а – выполнен резервуарно-уретральный анастомоз, производится детубуляризация кишки; б – ушивание задней стенки илеорезервуара; в – сформирован мочевой резервуар ушиванием передней стенки

Fig. 2. Stages of robot-assisted orthotopic cystoplasty: а – performed reservoir-urethral anastomosis, intestinal detubularization in progress; б – suturing posterior wall of ileal reservoir; в – formed urinary reservoir by suturing the anterior wall

верки герметичности, в малый таз устанавливали дренаж, извлекали роботические инструменты и отсоединяли робот. В послеоперационном периоде проводили инфузионную и антибактериальную терапию, профилактику тромбоэмболических осложнений. На 8–10-е сутки выполняли ретроградную цистогамму, при герметичности резервуара удаляли стенты и выписывали больных на амбулаторное лечение.

Оценивали такие показатели, как длительность операции, объем кровопотери, количество интра- и послеоперационных осложнений, сроки госпитализации,

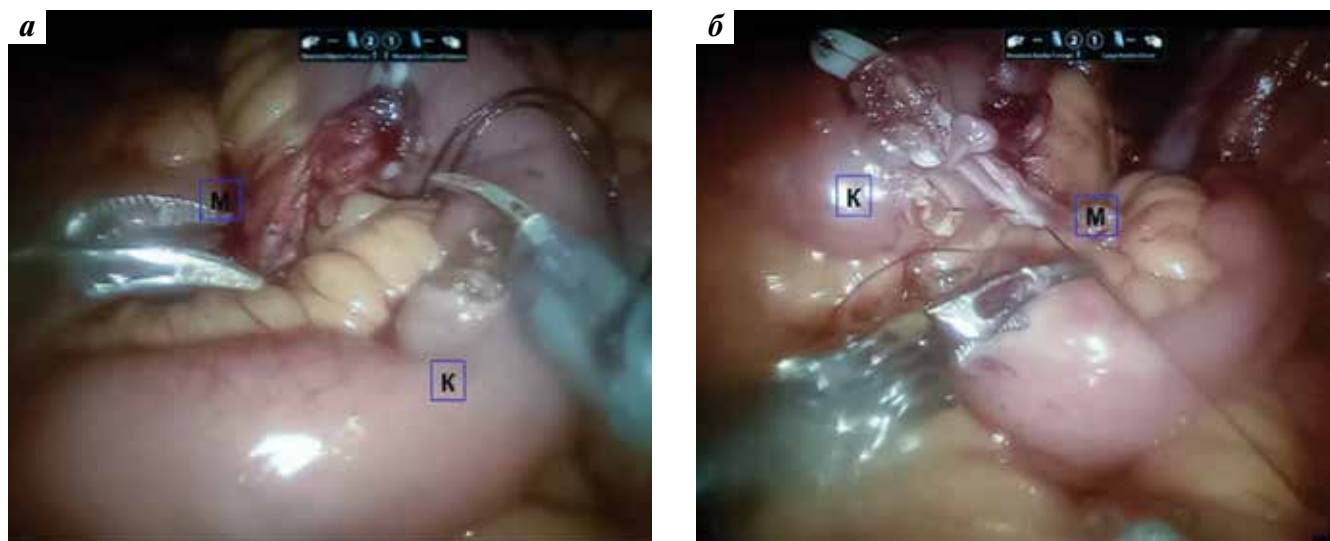


Рис. 3. Имплантация мочеточников в тубулярный сегмент кишки: а — пересадка левого мочеточника; б — пересадка правого мочеточника. К — кишка; М — мочеточник

Fig. 3. Ureters implantation into the tubular intestine segment: а — left ureter implantation; б — right ureter implantation. К — intestine; М — ureter

результаты патоморфологических исследований. Пациенты после выписки находились под динамическим наблюдением, каждые 3, 6 и 12 мес им проводили лабораторные исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Через 6 и 12 мес после операции выполняли компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза для исключения местных рецидивов и отдаленных метастазов. При каждом посещении пациента опрашивали по поводу дневной и ночной континенции, уточняли количество используемых прокладок при наличии недержания мочи. Дневная инконтиненция расценивалась как полное удержание мочи, недержание мочи умеренной (1–2 прокладки), средней (2–3 прокладки) и тяжелой (>3 прокладок) степени тяжести. Ночная инконтиненция расценивалась как полная (сухой, без прокладок), удовлетворительная (сухой, с 1 просыпанием ночью) и плохая (влажный, подтекание мочи во время сна) континенция. Качество жизни больных и уродинамические показатели резервуара в этом исследовании не изучали, так как они являются целью следующей нашей работы по сравнению результатов РАРЦ и открытой РЦ.

Результаты

Робот-ассистированная интракорпоральная деривация мочи была успешно выполнена всем 15 пациентам без конверсии. У 14 из них выполнена ортотопическая илеоцистопластика. У женщины с малым мочевым пузырем и постлучевым везикальным сигмовидным свищем проведена резекция сигмовидной кишки с межкишечным анастомозом и аугментационной илеоцистопластикой. Средняя длительность операции

составила 380 (320–560) мин. Усовершенствование техники выполнения РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи позволило снизить продолжительность последних 4 вмешательств до 320–340 мин. Объем кровопотери колебался от 80 до 200 мл, интраоперационно гемотрансфузия не проводилась. Однако в послеоперационном периоде 1 пациенту в связи желудочно-кишечным кровотечением и снижением уровня гемоглобина потребовалась гемотрансфузия. Патоморфологическое исследование установило стадию pT2 у 6, pT3 — у 7 и pT4 — у 1 пациента. У 3 больных также был выявлен рак предстательной железы, у 1 — положительные лимфатические узлы. Интраоперационные показатели и результаты патоморфологических исследований представлены в табл. 2.

Ближайшие 30-дневные осложнения наблюдались у 7 (46,7 %) больных, из них у 4 (26,7 %) — I–II степени тяжести по классификации Clavien, у 3 (20,0 %) — III–IV степени. Двум пациентам с негерметичностью мочеточниково-илеального анастомоза выполняли пункционную нефростомию, а больному с резервуарно-уретральным анастомозом проводили перкутанное дренирование обеих почек. За 90-дневный срок наблюдения еще у 2 больных зафиксирована инфекция верхних мочевых путей I степени, в связи с чем они были госпитализированы в стационар. Один пациент 76 лет умер от острого инфаркта миокарда, но при патологическом исследовании состояние резервуара и верхних мочевых путей было удовлетворительным. Количество ранних и поздних осложнений РАРЦ приведены в табл. 3. Видно, что ранние осложнения по классификации Clavien ≥III степени тяжести имели место только у 3 больных, и они были связаны с

Таблица 2. Интра- и послеоперационные результаты робот-ассистированной цистэктомии

Table 2. Intra- and postoperative results of robot assisted cystectomy

Показатель Parameter	Значение Value
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operation time (range), min	380 (320–560)
Среднее время деривации мочи (диапазон), мин Mean urine derivation time (range), min	185 (150–320)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	145 (80–200)
Среднее время госпитализации (диапазон), дни Mean hospitalization time (range), days	16,5 (12–25)
Послеоперационное стадирование опухоли, <i>n</i> (%): Postoperative tumor stage, <i>n</i> (%):	
pT2	6 (42,8)
pT3	7 (50,0)
pT4	1 (7,2)
Послеоперационная дифференцировка опухоли, <i>n</i> (%): Postoperative tumor differentiation, <i>n</i> (%):	
низкая poorly differentiated	2 (14,3)
высокая well-differentiated	12 (85,7)
pN стадия, <i>n</i> (%): pN stage, <i>n</i> (%):	
N0	13 (92,8)
N+	1 (7,2)
Количество удаленных лимфатических узлов (диапазон), <i>n</i> Number of removed lymph nodes (range), <i>n</i>	20,5 (12–28)
Положительный край резекции, <i>n</i> Positive resection margin, <i>n</i>	
нет no	14
есть yes	0
Сопутствующая аденокарцинома предстательной железы, <i>n</i> (%): Concomitant prostate adenocarcinoma, <i>n</i> (%):	
сумма баллов по шкале Глисона (3 + 3) Gleason total score (3 + 3)	2 (14,3)
сумма баллов по шкале Глисона (3 + 4) Gleason total score (3 + 4)	1 (7,2)

несостоятельностью уретероилеального ($n = 2$) и резервуарно-уретрального ($n = 1$) анастомозов. Эти осложнения наблюдались у первых 5 больных. Случаев несостоятельности межкишечного анастомоза и спечной кишечной непроходимости, требовавшей оперативного лечения, не было.

Ближайшие функциональные и онкологические результаты представлены в табл. 4. У 12 (80,0 %) из 15 пациентов, перенесших РАРЦ, наблюдалось полное дневное удержание мочи, а ночная континенция составила 53,3 %. За период наблюдения случаев наличия большого количества объема остаточной мочи, требующей периодической катетеризации резервуара, не было. Средний период наблюдения за больными после РАРЦ составил 7,6 (2–13) мес. Случаев местного рецидива опухоли не зафиксировано. Отдаленные метастазы имели место у пациента с положительными лимфатическими узлами после РЦ, он умер спустя 7 мес после операции.

Обсуждение

В настоящее время робот-ассистированная хирургия активно применяется в лечении онкоурологических заболеваний, в том числе у больных раком мочевого пузыря. Первая РАРЦ была выполнена в 2003 г., и за прошедшее время появилось много публикаций, указывающих на безопасность и эффективность данной операции, преимуществами которой являются минимальная кровопотеря, раннее восстановление функции кишечника, короткое время госпитализации и низкий процент стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов [8–10, 16–20]. РЦ с кишечным отведением мочи независимо от используемого доступа (открытый, лапароскопический или робот-ассистированный) остается сложным хирургическим вмешательством с высокой долей ближайших и отдаленных осложнений. Несмотря на улучшение техники и послеоперационных результатов открытой РЦ, смертность колеблется от 0 до 8 %, а процент осложнений – от 48 до 74 % [2, 5, 25]. Канадское общество урологов изучало результаты 2778 РЦ, выполненных с 2000 по 2009 г., и установило, что 30,6 % больных имели по меньшей мере одно, а 12,6 % – более одного послеоперационного осложнения [25].

За последнее десятилетие РАРЦ постепенно становится альтернативой открытой РЦ, так как позволяет снизить ее периоперационную морбидность [8, 9, 11, 12, 22–24]. Высокий процент осложнений РЦ, в том числе и при робот-ассистированном доступе, связан с кишечной деривацией мочи и используемым методом ее отведения. Интракорпоральное формирование илеального резервуара остается технически сложной операцией и имеет достоверно длительную кривую обучения. Данное вмешательство обычно выполняется только в крупных урологических центрах и хирургами с достаточным опытом в кишечной деривации мочи. Периоперационные и онкологические результаты РАРЦ являются многообещающими и сопоставимыми с таковыми при открытой хирургии [6–8]. Несмотря на увеличение количества РАРЦ, большинство центров вначале использовали экстракорпоральную деривацию мочи

Таблица 3. Ранние и поздние осложнения робот-ассистированной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи

Table 3. Early and late complications of robot assisted cystectomy with intracorporeal urine derivation

Степень осложнений по классификации Clavien Clavien complication grade	Ранние (<30 дней) осложнения, n Early complications (<30 days), n	Поздние (31–90 дней) осложнения, n Late complications (31–90 days), n
I	Раневая инфекция – 1 Послеоперационный илеус – 1 Wound infection – 1 Postoperative ileus – 1	Инфекция верхних мочевых путей – 2 Upper urinary tract infection – 2
II	Кровотечение желудочно-кишечного тракта – 1 Gastrointestinal bleeding – 1	Кровотечение желудочно-кишечного тракта – 1 Gastrointestinal bleeding – 1
IIIa	Несостоятельность илеорезервуарного анастомоза – 1 Несостоятельность уретероилеального анастомоза – 2 Ileal reservoir anastomosis failure – 1 Ureteroileal anastomosis failure – 2	Обструкция уретероилеального анастомоза – 1 Ureteroileal anastomosis obstruction – 1
IIIb	–	Урогематома после чрескожной пункционной нефростомии ЧПНС – 1 Urohaematoma after percutaneous puncture nephrostomy NPVS – 1
IVa	Необструктивная почечная недостаточность – 1 Nonobstructive renal failure – 1	–
IVb	–	–
V	–	Острый инфаркт миокарда – 1 Acute cardiac infarction – 1
Общее число осложнений, n (%) Total complications number, n (%)	7 (45,7)	6 (40,0)

из-за трудностей интракорпоральной реконструкции кишечного резервуара и опасения по поводу длительного времени операции по сравнению с открытой РЦ. С накоплением опыта в роботической хирургии появились публикации об интракорпоральной деривации мочи [10, 16–20]. Для повышения эффективности и уменьшения длительности операции авторами предлагались различные модификации илеорезервуара, отличающиеся от стандартных методик. Самый легкий и быстрый способ заключался в использовании нераставоримых титановых степлеров [8], недостатками которого являются снижение объема мочевого пузыря и возможность образования камней. Другая методика подразумевает резекцию сегмента тонкой кишки меньшей длины и модифицированную конфигурацию резервуара, которая может не соответствовать сферической форме, в отличие от применяемых при открытой хирургии способов [16, 19].

L. Lenfant и соавт. исследовали периоперационные результаты и осложнения экстра- и интракорпоральной деривации мочи у пациентов, подвергнутых РАРЦ в 5 центрах Франции. Время операции, сроки госпитализации, процент положительного хирургического края и количество удаленных лимфатических узлов между группами достоверно не различались. Объем кровопотери и процент гемотрансфузии были достоверно выше в группе экстракорпоральной деривации мочи. Ранние и поздние осложнения между обеими группами достоверно не различались [26].

За последние годы было несколько публикаций Международного консорциума по РАРЦ [17, 18]. В первой из них (2014 г.) ретроспективно сравнивали периоперационные результаты РАРЦ у 935 пациентов, у 167 из которых проводилось интракорпоральное отведение мочи и у 768 – экстракорпоральное [17]. Несмотря на то что частота осложнений в течение 90 дней

не была статистически значимой, в 1-й группе наблюдались тенденция к уменьшению количества осложнений (41 % против 49 %; $p = 0,059$), в том числе желудочно-кишечных (10 % против 23 %, $p < 0,001$),

Таблица 4. Ближайшие функциональные и онкологические результаты робот-ассистированной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи

Table 4. Immediate functional and oncological results of robot-assisted cystectomy with intracorporeal urine derivation

Показатель Parameter	Значение Value
Период наблюдения, мес Observation period, months	7,6 (2–13)
Дневная инконтиненция, n (%): Daytime incontinence, n (%):	
отсутствует absent	12 (80,0)
легкой степени mild	1 (6,7)
средней степени moderate	2 (13,3)
тяжелой степени severe	—
Ночная инконтиненция, n (%): Nocturnal incontinence, n (%):	
отсутствует absent	8 (53,3)
удовлетворительная satisfactory	4 (26,7)
плохая severe	3 (20,0)
Местный рецидив Local relapse	—
Отдаленные метастазы*, n (%) Distant metastases*, n (%)	1 (7,7)
Общая выживаемость*, n (%) Overall survival*, n (%)	12 (92,3)

*Среди 13 наблюдаемых пациентов с раком мочевого пузыря.

*Among 13 observed patients with bladder cancer.

и более низкие показатели переливания крови (7 % против 16 %, $p = 0,02$).

В последней статье этого же консорциума проводился ретроспективный анализ РАРЦ у 2432 больных, у 1094 (51 %) из них выполнялась интракорпоральная деривация мочи [18], количество которой увеличилось с 9 % от всех способов деривации в 2005 г. до 97 % в 2016 г. Однако это произошло в основном за счет повышения числа илеокондуитов с 2 до 81 %, а интракорпоральная ортотопическая цистопластика за эти же годы возросла с 7 до 17 %. При сравнении результатов интра- и экстракорпоральной деривации после РАРЦ в 1-й группе отмечены меньшее время операции (357 мин против 400 мин), низкий объем кровопотери (300 мл против 350 мл) и процент гемотранфузии (5 % против 13 %; все $p < 0,001$), но большее число осложнений (57 % против 43 %; $p < 0,001$), особенно в течение 1 мес после РАРЦ (31 % против 19 %; $p < 0,001$). Однако инцидент высокой степени осложнений после интракорпоральной деривации мочи достоверно снизился с 25 % в 2005 г. до 6 % в 2015 г. ($p < 0,001$), в то время как он оставался стабильным после экстракорпорального отведения мочи — 13 % в 2005 г. и 14 % в 2015 г.

Наш опыт РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи лимитирован опытом 15 операций. Однако дальнейшее накопление опыта позволит снизить длительность операции и количество ее осложнений, улучшить функциональные и онкологические результаты. Продолжительность операции можно снизить за счет быстрого выполнения цистпростатэктомии и тазовой лимфодиссекции, а также усовершенствования техники интракорпоральной ортотопической цистопластики.

Заключение

Робот-ассистированная РЦ с интракорпоральной деривацией мочи является современным малоинвазивным методом лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Накопление опыта позволит сократить время операции и минимизировать количество послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stenzl A., Cowan N.C., Santis M. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2009;55(4):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.002.
2. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C. et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 2012;61:1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
3. Gakis G., Efstathiou J., Lerner S.P. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63(1):45–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.009.
4. Kiss B., Burkhard F.C., Thalmann G.N. Open radical cystectomy: still the gold standard for muscle invasive bladder cancer. World J Urol 2016;34(1):33–9. DOI: 10.1007/s00345-015-1729-7.
5. Shabsigh A., Korets R., Vera K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55:164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
6. Kauffman E.C., Ng C.K., Lee M.M. et al. Early oncological outcomes for bladder urothelial carcinoma patients treated with robotic radical cystectomy. BJU Int 2011;107:628–35. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09577.

7. Albisinni S., Oderda M., Fossion L. et al. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology Section of Uro-Technology. *World J Urol* 2016;34:149–56. DOI: 10.1007/s00345-015-1633-1.
8. Pruthi R.S., Nix J., McRackan D. et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 2010;57:1013–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.028.
9. Collins J.W., Tyrirtis S., Nyberg T. et al. Robot-assisted radical cystectomy: description of an evolved approach to radical cystectomy. *Eur Urol* 2013;64:654–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.020.
10. Desai M.M., Gill I.S., de Castro Abreu A.L. et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. *J Urol* 2014;192:1734–40. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.087.
11. Beecken W.D., Wolfram M., Engl T. et al. Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy and intra-abdominal formation of an orthotopic ileal neobladder. *Eur Urol* 2003;44:337–9.
12. Hu J.C., Chugtai B., O'Malley P. et al. Perioperative outcomes, health care costs and survival after robotic-assisted versus open radical cystectomy: a national comparative effectiveness study. *Eur Urol* 2016;70:195–202. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.028.
13. Knox M.L., El-Galley R., Busby J.E. Robotic versus open radical cystectomy: identification of patients who benefit from the robotic approach. *J Endourol* 2013;27:40–4. DOI: 10.1089/end.2012.0168.
14. Bochner B.H., Dalbagni G., Marzouk K.H. et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic results. *Eur Urol* 2018;74:465–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.030.
15. Sathianathan N.J., Kalapara A., Frydenberg M. et al. Robotic assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2019;201:715–20. DOI: 10.1016/j.juro.2018.10.006.
16. Jonsson M.N., Adding L.C., Hosseini A. et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2011;60:1066–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.035.
17. Ahmed K., Khan S.A., Hyan M.H. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2014;65:340–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.042.
18. Hussein A.A., May P.R., Jing Zh. et al. Outcomes of intracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol* 2018;199:1302–11. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.045.
19. Wiklund N.P., Poulakis V. Robotic neobladder. *BJU Int* 2011;107:1514–37. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10307x.
20. Chopra S., de Castro Abreu A.L., Berger A.K. et al. Evolution of robot-assisted orthotopic ileal neobladder formation: a step-by-step update to the University of Southern California techniques. *BJU Int* 2017;119:185–91. DOI: 10.1111/bju.13611.
21. Sim A.L., Todenhofer T., Mischinger J. et al. Y-pouch neobladder – a simplified method of intracorporeal neobladder after robotic cystectomy. *J Endourol* 2015;29(4):387–9. DOI: 10.1089/end.2014.0507.
22. Hussein A.A., Ahmed Y.E., Kozlowski J.D. et al. Robot-assisted approach to “W”-configuration urinary diversion: step-by-step technique. *BJU Int* 2017;120:152–7. DOI: 10.1111/bju.13824.
23. Simone G., Papalia R., Misuraca L. et al. Robotic intracorporeal padua ileal bladder: surgical technique, perioperative, oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2018;73:934–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.10.018.
24. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Болотоков Р.Р., Ильин Д.М. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия (первоначальный опыт). *Вестник урологии* 2018;4:13–20. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-13-20. [Guliev B.G., Komyakov B.K., Bolotokov R.R., Il'in D.M. Robot-assisted radical cystectomy (initial experience). *Urology Herald* 2018;4:13–20. (In Russ.)].
25. Zakaria A.S., Santos F., Dragomir A. et al. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: a population-based analysis during the years 2000–2009. *Can Urol Assoc J* 2014;8:259–67. DOI: 10.5489/cuaj.1997.
26. Lenfant L., Verhoest G., Campi R. et al. Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real-life, multi-institutional french study. *World J Urol* 2018;36(11):1711–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2313-8.

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Б.К. Комяков: написание текста рукописи;
Р.Р. Болотоков: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
B.K. Komyakov: article writing;
R.R. Bolokotov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Г. Гулиев/B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>
Б.К. Комяков/B.K. Komyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>
Р.Р. Болотоков/R.R. Bolokotov: <https://orcid.org/0000-0002-2184-5809>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 23.08.2019. Принята к публикации: 05.10.2019.

Article submitted: 23.08.2019. Accepted for publication: 05.10.2019.

Плоскоклеточная карцинома яичка и паратестикулярных тканей

Э.М. Мамижев¹, В.К. Осетник¹, И.Б. Джалилов¹, Б.И. Асланов², А.С. Артемьева³, А.К. Носов³, Ш.Ш. Гадаев⁴

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;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев tamijev@mail.ru

Опухоли яичка встречаются в 1–1,5 % случаев в структуре общей онкологической заболеваемости у мужчин и составляют 5 % среди опухолей урогенитального тракта. В Западной Европе регистрируется 3–6 новых случаев в год на 100 тыс. мужского населения. При этом у мужчин молодого возраста этот тип новообразований является не только наиболее распространенной онкологической патологией (до 60 % всех новообразований), но и основной причиной смертности от рака. Факторы риска развития рака яичников включают семейный анамнез, предшествующее развитие опухоли в контралатеральном яичке и компоненты синдрома дисгенеза яичка (крипторхизм, гипоспадия, нарушения сперматогенеза, приводящие к бесплодию). Опухоли паратестикулярных тканей встречаются значительно реже, и большинство из них доброкачественные. Плоскоклеточный рак редко развивается как первичная опухоль яичка и/или паратестикулярной ткани, отдельные случаи были описаны в английской литературе. Вторичное повреждение органов мошонки происходит чаще, но такие ситуации обычно встречаются у пациентов старшей возрастной группы.

В данной статье представлены клинический случай и окончательные результаты лечения пациента с диагнозом плоскоклеточного рака паратестикулярных тканей.

Ключевые слова: рак яичка, редкие опухоли яичка, плоскоклеточный рак яичка, опухоль яичка, клинический случай, опухоль паратестикулярных тканей

Для цитирования: Э.М. Мамижев, В.К. Осетник, И.Б. Джалилов и др. Плоскоклеточная карцинома яичка и паратестикулярных тканей. Онкоурология 2019;15(4):108–12.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-108-112

Squamous cell carcinoma of the testis and paratesticular tissue

E.M. Mamizhev¹, V.K. Osetnik¹, I.B. Dzalilov¹, B.I. Aslanov², A.S. Artemyeva³, A.K. Nosov³, Sh.Sh. Gadaev⁴

¹Saint-Petersburg State University; 154 Fontanka Embankment, Saint Petersburg 190103, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;

47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Testicular tumors occur in 1–1.5 % of cases in the structure of the general oncological morbidity among men and constitute 5 % among tumors of the urogenital tract. In Western Europe, 3–6 new cases are recorded a year per 100 thousand male population. Nevertheless, in relation to young men, this particular type of neoplasm is not only the most common oncological pathology (up to 60 % of all neoplasms), but also the main cause of cancer mortality. Risk factors for developing ovarian cancer include a family history, previous development of a tumor in the contralateral testicle, and components of testicular dysgenesis syndrome (cryptorchidism, hypospadias, spermatogenesis disorders leading to infertility). Tumors of paratesticular tissues are much less common and most of them are benign. Squamous cell carcinoma rarely develops as a primary tumor of the testis and/or paratesticular tissue, isolated cases have been described in the English literature. Secondary damage to the scrotum organs is more frequent, but such situations are usually found in patients of an older age group.

This article presents the clinical case and the final results of treatment of a patient with squamous cell carcinoma of paratesticular tissue.

Key words: testicular cancer, rare testicular tumors, squamous cell carcinoma of the testis, testicular tumor, clinical case, paratesticular tissue tumor

For citation: Mamizhev E.M., Osetnik V.K., Dzalilov I.B. et al. Squamous cell carcinoma of the testis and paratesticular tissue. *Onko-urologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):108–12. (In Russ.).

Опухоли яичка встречаются в 1–1,5 % случаев в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и составляют 5 % среди опухолей уrogenитального тракта. В Западной Европе регистрируется 3–6 новых случаев в год на 100 тыс. мужского населения. Тем не менее применительно к мужчинам молодого возраста именно эта разновидность неоплазм является не только наиболее частой онкологической патологией (до 60 % всех новообразований), но и основной причиной онкологической смертности [1]. К факторам риска развития рака яичка относятся семейный анамнез, предшествующее развитие новообразования в контралатеральном яичке, компоненты синдрома тестикулярного дисгенеза (крипторхизм, гипоспадия, нарушения сперматогенеза, приводящие к бесплодию).

Опухоли паратестикулярных тканей встречаются гораздо реже и большинство из них доброкачественные.

Плоскоклеточный рак редко развивается как первичная опухоль яичка и/или паратестикулярных тканей, описаны единичные случаи в англоязычной литературе. Чаще имеет место вторичное поражение органов мошонки, но такие ситуации встречаются, как правило, у пациентов старшей возрастной группы [2].

Клинический случай

Промежуточные результаты были опубликованы в *Journal of Cancer Prevention & Current Research* [3].

Пациент Г., 27 лет, за 6 мес до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова самостоятельно обнаружил образование левого яичка. В медицинские учреждения не обращался, лечения не получал. В течение последних 1,5 мес отмечал увеличение образования яичка в размере. В начале декабря 2017 г. по поводу жалоб на боли в поясничной области слева больной находился на стационарном лечении в отделении неврологии госпиталя, где была выполнена тонкоигольная мультифокальная биопсия образования левого яичка. При цитологическом исследовании в препаратах выявлены атипичные клетки злокачественной опухоли. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: межпозвонковая грыжа позвонков L4 – S1; корешковый синдром; хронический гастродуоденит, ремиссия; деформация желчного пузыря; киста правой почки; эмбриональный рак яичка.

Пациент обратился к онкологу и госпитализирован в отделение онкоурологии для дальнейшего хирургического, лекарственного лечения. В плане дообследования

выполнена компьютерная томография органов грудной, брюшной полости и малого таза. В S2, S6 правого легкого и S1–2, S10 левого легкого выявлены немногочисленные очаги размером до 4 мм, по рентгенологическим данным нельзя исключить их метастатический генез. Обнаружена цепочка увеличенных парааортальных лимфатических узлов каудальнее левой почечной вены размером до 27 × 23 мм, в структуре выявлен участок снижения плотности (вероятнее, некроз). Тазовые лимфатические узлы не увеличены. Изменения расценены как метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, легких (рис. 1, 2). Результат ультразвукового исследования мошонки: правое яичко и придаток без патологии; левое яичко размером 57 × 41 мм, выполнено изоэхогенным образованием 48 × 37 мм, неоднородной структуры за счет гипэхогенных участков с неровными нечеткими контурами; под оболочками определялось умеренное количество жидкости с мелкодисперстной взвесью; в проекции хвоста придатка – анэхогенное образование размером 26 × 23 мм с неоднородным мелкодисперстным содержимым (рис. 3). В анализе крови уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона,

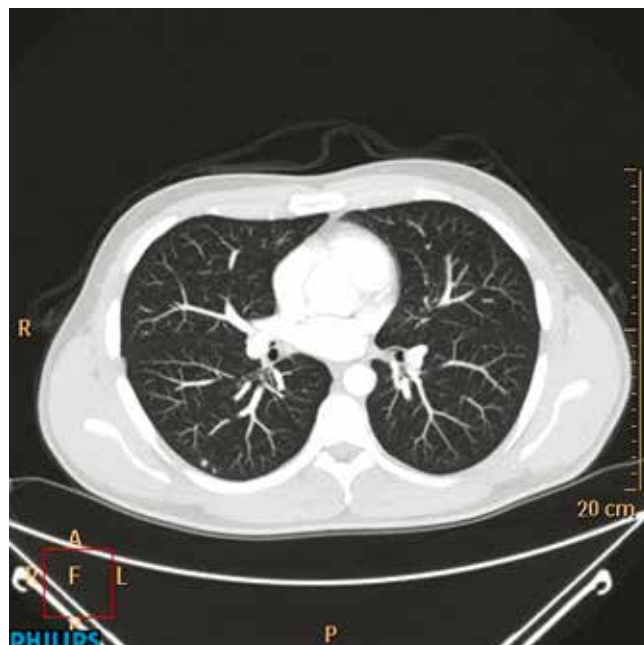


Рис. 1. Компьютерная томография легких. Отмечаются узелки в паренхиме легких

Fig. 1. Computed tomography of the lungs. Nodules in lung parenchyma



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости. Отмечается увеличение забрюшинных лимфатических узлов
Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs. Enlarged retroperitoneal lymph nodes



Рис. 3. Ультразвуковое исследование мошонки: опухоль яичка
Fig. 3. Scrotal ultrasound: testicular tumor

онкомаркеров (альфа-фетопротеина, лактатдегидрогеназы, β -хорионического гонадотропина) в норме. По данным спермограммы у пациента нормоспермия.

В конце декабря 2017 г. пациенту была выполнена орхифунгулэктомия паховым доступом с техническими трудностями, при извлечении препарата повреждена влагалищная оболочка яичка. По данным гистологического исследования макроскопически левое яичко размером $10 \times 6 \times 4$ см, влагалищная оболочка повреждена в проекции опухоли. В разрезе опухоль размером $6,5 \times 4 \times 5$ см с участками некроза и кровоизлияниями, серо-желтого цвета с инвазией во влагалищную оболочку яичка. Придаток не определялся, замещен опухолью. В проекции придатка опухоль врастает во влагалищную оболочку яичка. Микроскопически опухоль представлена низкодифференцированной карциномой, преимущественно солидного строения с участками саркоматозного компонента. В опухоли имеются обширные участки некроза и зоны фиброза. Образование локализуется в области ворот яичка, с инвазией в паренхиму яичка, белочную и влагалищную оболочки, определяется резидуальная ткань придатка яичка с явлениями фиброза, атрофией эпителия, инфильтрирована опухолью. Семенной канатик интактен, край резекции семенного канатика вне опухоли. Лимфоваскулярной инвазии не выявлено. Элементов тератомы, гастроинтестинальной стромальной опухоли

при тщательном исследовании всего объема образования не обнаружено.

Выполнено иммуногистохимическое исследование: МСК, виментин, р53, ЕМА (очагово), СК НМВ, р40 — реакция положительная; Sall4, OCT3/4, D2-40, CD30, GCP3, CD117, кальретицин, S-100, WT-1, PAX-8, CDx2, CK7, p16 — реакция отрицательная; экспрессия Ki-67 — около 90 %; р53 — 90 %.

Отсутствие элементов тератомы и преимущественная локализация опухоли в области придатка яичка позволили сформулировать гистологический диагноз: низкодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак паратестикулярных тканей, вероятно придатка яичка, с инвазией в паренхиму и сеть яичка, влагалищную оболочку яичка (рис. 4, 5).

В целях исключения первичной опухоли вне мошонки больному выполнены следующие диагностические исследования: бронхоскопия, гастроскопия, колоноскопия, цистоскопия. На момент исследований патологии не выявлено. Результат анализа крови методом полимеразной цепной реакции на наличие вирусов папилломы человека 6, 16, 18-го типов отрицательный. Данных о наличии первичной карциномы анального канала, легкого, мочевыводящих путей и полового члена не получено.

По клинико-диагностическим данным установлен диагноз: низкодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак паратестикулярных тканей левого яичка с метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов, легких.

С учетом клинико-инструментальных данных, диагноза и результата патоморфологического исследования пациенту проведено 3 цикла полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин 100 мг/м² + 5-фторурацил 1000 мг/м² 96-часовая инфузия; цикл каждые 3 нед).

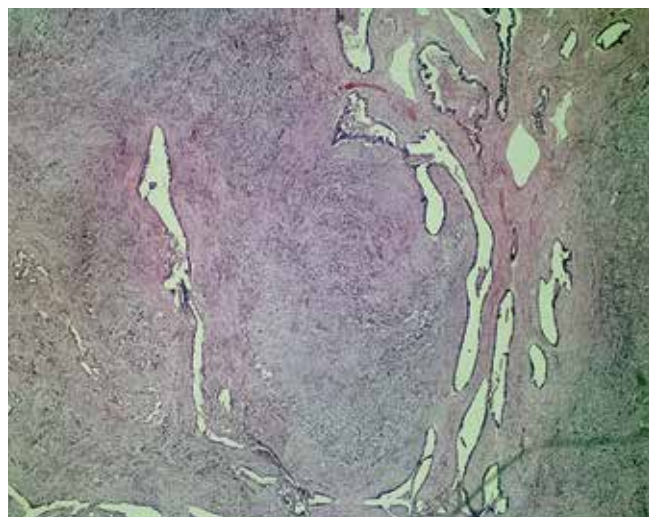


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала: опухоль проникает через яичко (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Fig. 4. Histological examination of the operative material: the tumor penetrates the testicle (hematoxylin and eosin staining, ×200)

После проведенной полихимиотерапии при контрольном осмотре (март 2018 г.) пациент предъявлял жалобы на боли I степени в паховой области слева. Пальпаторно и по данным ультразвукового исследования отмечено уплотнение в ложе удаленного яичка размером до 3 см, расцененное как рецидив опухоли; выявлено увеличение паховых лимфатических узлов до 3 см в наибольшем диаметре слева и метастатических узлов в легких на 20 % по критериям RECIST. С учетом прогрессирования заболевания больному проведен 1 цикл 2-й линии полихимиотерапии по схеме TC (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 6; цикл каждые 3 нед).

Однако на 2-й цикл полихимиотерапии пациент не явился. Со слов родственников, отмечено ухудшение самочувствия (слабость I–II степени, статус по шкале ECOG 2–3, повышение температуры тела до 38 °C).

Пациент скончался в мае 2018 г. через 5 мес от начала лечения.

Плоскоклеточная карцинома органов мошонки встречается крайне редко. Чаще всего это вторичное поражение яичка при опухолях легкого, таза или гениталий, что, как правило, встречается у пациентов старше 50–60 лет [4, 5]. У пациентов молодого возраста, для которых самыми частыми опухолями данной локализации являются герминогенные опухоли, необходимо исключать наличие тератомы с соматическим типом злокачественности. Данный вариант злокачественной трансформации развивается относительно редко, 3–6 % герминогенных опухолей яичка, чаще при прогрессировании на фоне системного лечения, но может возникать и первично в тератоме. Чаще всего злокачественный компонент представлен саркомами, реже аденокарциномой, плоскоклеточный рак встречается крайне редко [6, 7]. Опухоли

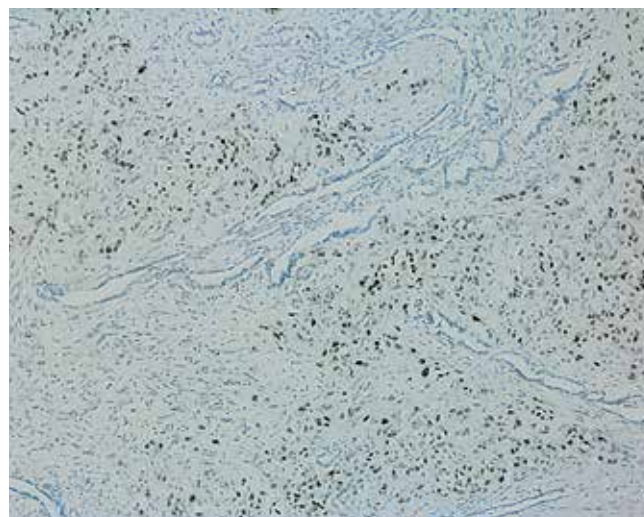


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: опухоль проникает через яичко (окраска p40, ×200)

Fig. 5. Immunohistochemical study: the tumor penetrates the testicle (p40 staining, ×200)

пара-тестикулярных тканей встречаются гораздо реже, чем опухоли яичка, большинство из них доброкачественные. Самая частая опухоль паратестикулярной зоны — аденоматоидная опухоль, имеющая мезотелиальное происхождение. Эпителиальные опухоли непосредственно придатка яичка — цистаденома, папиллярная цистаденома, аденокарцинома. Имеются несколько хорошо документированных случаев плоскоклеточного рака придатка яичка, один из них развившийся на фоне хронического гидроцеле у 86-летнего мужчины [8].

Описанный случай представляет интерес, так как не выявлено фоновых процессов, опухоль на момент установки диагноза имела достаточно большой размер, возможно, полностью заместила изменения, предшествовавшие ее развитию. Клинически данный

случай может быть расценен как ситуация «диагностической задержки»: несвоевременное обращение к онкологу, неправомерность выполнения диагностической биопсии яичка, обследование в неспециализированном учреждении. Своевременно и правильно выполненная операция совместно с химиотерапией позволяет радикально улучшить прогноз больных с опухолями яичка [9]. Пациенты часто пренебрегают обращением к врачу по незнанию или стеснению, что на длительный период может откладывать начало лечения.

Прогноз пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком хуже, чем у пациентов с герминогенными опухолями на аналогичной стадии. Появление и внедрение в практику иммунотерапевтических препаратов, возможно, позволит улучшить ситуацию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев А.В., Носов А.К. Диагности-ка герминогенных опухолей яичка. Практическая онкология 2006;7(1):10–2. [Vorob'ev A.V., Nosov A.K. Diagnosis of germ cell tumors of the testis. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2006;7(1):10–2. (In Russ.)].
2. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Eds.: H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V.E. Reuter. IARC. Lyon, 2016.
3. Artemyeva A.S., Mamizhev E.M., Nosov A.K. et al. A rare case of squamous cell carcinoma of the paratesticular tissues. J Cancer Prev Curr Res 2018;9(2):74–75. DOI: 10.15406/jpcr.2018.09.00323.
4. Ulbright T.M., Young R.H. Metastatic carcinoma to the testis: a clinicopathologic analysis of 26 nonincidental cases with emphasis on deceptive features. Am J Surg Pathol 2008;32(11):1683–93. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181788516.
5. Kaplan M.A., Kucukoner M., Inal A. et al. Testicular mass: an initial sign of squamous cell carcinoma of the lung. World J Oncol 2012;3(6):291–3. DOI: 10.4021/wjon568w.
6. Khan K., Bagchi D. Squamous cell carcinoma arising in a testicular teratoma and presenting as sister Mary Joseph nodule. J Surg Tech Case Rep 2011;3(2):99–101. DOI: 10.4103/2006-8808.92804.
7. Berney D.M., Lu Y.J., Shamash J., Idrees M. Postchemotherapy changes in testicular germ cell tumours: biology and morphology. Histopathology 2017;70(1):26–39. DOI: 10.1111/his.13078.
8. Bryan R.L., Liu S., Newman J. et al. Squamous cell carcinoma arising in a chronic hydrocele. Histopathology 1990;17(2):178–80. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1990.tb00694.x.
9. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer, 2016.

Вклад авторов

Э.М. Мамизев, А.С. Артемьева, А.К. Носов : клиническая работа с пациентом, разработка структуры обзора, написание текста рукописи;
В.К. Осетник, Ш.Ш. Гадаев: написание текста рукописи;
И.Б. Джалилов, Б.И. Асланов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.M. Mamizhev, A.S. Artemyeva, A.K. Nosov: clinical work with the patient, development of the review structure, article writing;
V.K. Osetnik, Sh.Sh. Gadaev: article writing;
I.B. Dzalilov, B.I. Aslanov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Э.М. Мамизев/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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 17.09.2019. Принята к публикации: 06.12.2019.

Article submitted: 17.09.2019. Accepted for publication: 06.12.2019.

ПЭТ/КТ в ранней и дифференциальной диагностике аденокортикального рака

И.А. Абоян¹, К.В. Березин¹, А.В. Хасигов², С.М. Пакус¹, Е.В. Прилепина¹, Н.Б. Волконская¹, В.В. Черноусов¹

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»;

Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Республика Северная Осетия, 362019 Владикавказ, Пушкинская ул., 40

Контакты: Сергей Михайлович Пакус sergejj.pakus@rambler.ru

Цель исследования — разработка критериев ранней и дифференциальной диагностики аденокортикального рака (АКР) при проведении позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ).

Материалы и методы. Диагностические исследования выполнены на аппарате General Electric the Discovery PET/CT 610. После проведения сканирования и введения радиофармацевтического препарата (РФП) через 60–90 мин сформированы изображения ПЭТ, показывающие распределение РФП во всем теле как в физиологических, так и в патологических зонах. С помощью программного обеспечения проводилось автоматическое «слияние» снимков, полученных на ПЭТ- и КТ-сканерах. Первоначально врачом-рентгенологом выполнялся анализ структурных патологических изменений в органах с последующей оценкой уровня накопления РФП и определением КТ-денситометрии образований надпочечников. Метаболическую активность опухолей надпочечников определяли по уровню SUV (стандартизированный показатель накопления РФП).

Результаты. Проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у 50 пациентов с опухолевыми образованиями надпочечников. На основании изученных данных пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 21) с диагностированным в последующем АКР, 2-я группа (n = 29) с доброкачественными новообразованиями надпочечников. Возраст пациентов составил 68 (32–76) лет и статистически не различался в обеих группах (p > 0,05). При изучении параметров образования получены следующие результаты: средний размер опухоли у пациентов 1-й группы составил 4,5 ± 0,75 см, 2-й группы — 4,9 ± 1,1 см, при этом достоверной разницы между группами не выявлено (p > 0,05). Диагностическая модель, полученная при построении и последующем анализе ROC-кривой уровня SUV у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников, показала высокое качество с чувствительностью метода 90 %, специфичностью 95 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,93 при p < 0,0001 (z = 27,37)) и точкой отсечения, равной 3. При изучении КТ-денситометрических показателей опухоли надпочечников у пациентов 1-й и 2-й групп получена прямая корреляционная связь данных параметров с диагностикой злокачественного поражения (Rs = 0,67; коэффициент т Кендалла 0,64; p = 0,001). Интерпретация результатов ROC-анализа уровня плотности опухоли (КТ-плотность в единицах Хаунсфилда (HU)) у пациентов 1-й и 2-й групп показала 80 % чувствительность и 90 % специфичность (AUC 0,89; p < 0,0001) с точкой отсечения, равной 10 HU.

Заключение. Получение интегральной информации по уровню SUV вместе с измерением КТ-плотности опухоли при проведении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ является одним из наиболее современных диагностических методов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику патологического процесса в надпочечниках и на ранних этапах обследования выявлять АКР. Перечисленные выше факторы в настоящее время указывают на высокую диагностическую ценность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и приоритетный характер выполнения данного исследования при подозрении на АКР у пациентов с новообразованиями надпочечников размером 1–5 см.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, SUV, ПЭТ/КТ, новообразование надпочечника, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Абоян И.А., Березин К.В., Хасигов А.В. и др. ПЭТ/КТ в диагностике и дифференциальной диагностике аденокортикального рака. Онкоурология 2019;15(4):113–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-113-119

PET/CT in the early and differential diagnosis of adrenocortical cancer

I.A. Aboyan¹, K.V. Berezin¹, A.V. Hasigov², S.M. Pakus¹, E.V. Prilepina¹, N.B. Volkonskaya¹, V.V. Chernousov¹

¹Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia

The objective of the study was to develop criteria for the early diagnosis and differential diagnosis of adrenocortical cancer (ACC) during positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG).

Materials and methods. Diagnostic tests were performed on a General Electric the Discovery PET/CT 610. After scanning 60–90 minutes after the administration of the radiopharmaceutical, PET-grams were formed showing the distribution of the radiopharmaceutical throughout the body in both physiological and pathological areas. Using software, automatic "fusion" of images obtained on PET and CT scanners was

carried out. Initially, a radiologist performed an analysis of structural pathological changes in organs, followed by an assessment of the level of accumulation and determination of CT densitometry of pathological adrenal formations. Subsequently, metabolic activity was determined by the level of SUV (standart uptake value).

Results. A retrospective analysis of PET/CT data with ^{18}F -FDG was performed in 50 patients with adrenal tumor formations. Based on the data studied, all patients were divided into 2 groups: 1st group ($n = 21$) with a subsequent diagnosis of ACC, 2nd group ($n = 29$) with benign adrenal neoplasms. The age of the patients was 68 (32–76) years and did not statistically differ in both groups ($p > 0.05$). After check up tumor parameters the following results were obtained: the average tumor size in patients of the 1st group was 4.5 ± 0.75 cm, of the 2nd group – 4.9 ± 1.1 cm, no significant difference was found ($p > 0.05$). The diagnostic model obtained by constructing and subsequent analysis of the ROC curve of the SUV level in patients with malignant and benign neoplasms of the adrenal glands showed a high quality model with a sensitivity of 90 %, specificity of 95 % (area under the ROC curve (AUC) 0.93 at $p < 0.0001$ ($z = 27.37$)) and a cut-off point of 3. When studying CT densitometric parameters of a tumor in patients of the 1st and 2nd groups, a direct correlation relationship between these parameters and the diagnosis of malignant lesions was also obtained ($R_s = 0.67$; coefficient τ Kendall 0.64; $p = 0.001$). Interpretation of the results of the ROC analysis of the tumor density level (CT density in Hounsfield units (HU)) in patients of the 1st and 2nd groups showed 80 % sensitivity and 90 % specificity (AUC 0.89; $p < 0.0001$) with clipping point equal to 10 HU.

Conclusion. Obtaining integral information on the SUV level together with the measurement of CT density during PET/CT with ^{18}F -FDG is one of the most modern diagnostic methods that allow both diagnostics and differential diagnosis of ACC in the early stages of the pathological process. The above factors currently indicate the high diagnostic value of PET/CT with ^{18}F -FDG and the priority nature of this study in cases of suspected ACC in patients with adrenal neoplasms of 1–5 cm in size.

Key words: adrenocortical cancer, SUV, PET/CT, adrenal gland neoplasm, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Aboyan I.A., Berezin K.V., Hasigov A.V. et al. PET/CT in the early and differential diagnosis of adrenocortical cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):113–9. (In Russ.).

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечников, которая характеризуется агрессивностью клинического течения и до настоящего момента неблагоприятным лечебным прогнозом. Ежегодно выявляют 0,5–2 случая АКР на миллион населения, что составляет 0,04–0,2 % в структуре онкологической смертности. Эпидемиологические данные по России оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется. Часть случаев АКР может выявляться как инциденталом надпочечника. Редкость АКР обуславливает объективные трудности из-за отсутствия проспективных, рандомизированных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений. Основная задача специалистов на диагностическом этапе — выявление среди инциденталом или симптомных опухолей надпочечников случаев АКР [1, 2].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению АКР Ассоциации онкологов России, а также Российской ассоциации эндокринологов при небольшом размере новообразования и неоднозначных данных компьютерной томографии (КТ) рекомендовано выполнение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [1, 2].

По данным исследований А.Р. Dackiw и соавт., а также L. Ng и соавт., у 80 % пациентов на момент выявления АКР размер опухоли составляет не менее 10 см, у 30–40 % пациентов предоперационно обна-

руживаются метастазы. Вероятность наличия отдаленных метастазов при образованиях размером >10 см по данным послеоперационного наблюдения составляет >80 % [3, 4].

Необходимо отметить, что в применяемых классификациях АКР как по TNM, так и по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors), разграничением между I и II стадиями рака надпочечника является размер новообразования, равный 5 см. При этом в исследовании R. Libe в 2015 г. показана значительная разница в показателях выживаемости пациентов с начальными и «продвинутыми» стадиями заболевания. Так 5-летняя выживаемость при I стадии АКР в среднем составляет 74–82 %, при II стадии — 61–64 % [5].

Таким образом, ранняя диагностика АКР — приоритетная задача в улучшении результатов лечения данной патологии. Одной из наиболее современных диагностических опций в выявлении и стадировании рака коры надпочечников является ПЭТ/КТ.

В наши дни ПЭТ — активно развивающийся диагностический и исследовательский метод ядерной медицины. ПЭТ/КТ (или двухфотонная эмиссионная томография) — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека, представляющий собой комбинацию 2 технологических методов: радиоактивной индикации и КТ. ПЭТ/КТ с меченым аналогом глюкозы ^{18}F -ФДГ, представляющая собой комбинацию функционального и структурного методов визуализации, основана на выявлении повышенного метаболизма глюкозы в злокачественных опухолях. ПЭТ-сканирование

с использованием ^{18}F -ФДГ широко используется в клинической онкологии. Данный трассер представляет собой аналог глюкозы, который поглощается клетками, использующими глюкозу, и фосфорилируется гексокиназой (концентрация митохондриальной формы гексокиназы значительно повышается при быстрорастущих злокачественных опухолях). Поскольку для следующего этапа метаболизма глюкозы во всех клетках необходим атом кислорода, который заменен ^{18}F для синтеза ФДГ, дальнейших реакций с ^{18}F -ФДГ не происходит. Кроме этого, большинство тканей (за исключением печени и почек) не могут удалить фосфат, добавленный гексокиназой. Это означает, что ^{18}F -ФДГ задерживается в любой клетке, которая его поглощает, пока она не распадается, поскольку фосфорилированные сахара из-за ионного заряда не могут выйти из клетки. Данный процесс приводит к интенсивному радиоактивному «мечению» тканей с высоким поглощением глюкозы, таких как мозг, печень и большинство видов злокачественных новообразований и метастазов. В результате ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ используется для диагностики и мониторинга в процессе лечения злокачественных опухолей различных локализаций.

В литературе представлены ограниченные данные о роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике АКР. Как правило, злокачественные новообразования надпочечников хорошо накапливают ^{18}F -ФДГ. Метод позволяет выявить первичную опухоль, местный рецидив и отдаленные метастазы. По данным S. Lebourdieu и соавт., метаболическая активность образования коррелирует с захватом ^{18}F -ФДГ. При этом степень захвата ^{18}F -ФДГ (стандартизированный показатель накопления препарата (SUV) >10 , который представляет собой опухолевую нагрузку), связана с прогнозом заболевания [6]. C. Ansquer и соавт. продемонстрировали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была отрицательной в 31 (97 %) из 32 «нехирургических» образований надпочечников и положительной в 35 (73 %) из 49 потенциально «хирургических» опухолей надпочечников, включая 24 (89 %) из 27 злокачественных поражений и 12 (55 %) из 22 доброкачественных, секреторных поражений [7].

Необходимо отметить, что все проводимые ранее исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при АКР отличались гетерогенностью выборки пациентов относительно размера новообразования, что определяло распределение пациентов в различные стадии патологического процесса при верификации АКР. Кроме этого, различными зарубежными исследованиями так и не были определены показатели, получаемые при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с новообразованиями надпочечников размером <5 см, что может являться крайне важной составляющей в ранней диагностике АКР.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 50 пациентов с опухолевыми образованиями надпочечников. На основании изученных данных все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включен 21 пациент (13 мужчин и 8 женщин) с диагностированным в последующем АКР, во 2-ю — 29 пациентов (16 мужчин и 13 женщин) с доброкачественными новообразованиями надпочечника. Средний возраст пациентов составил 68 (32–76) лет и статистически не различался в обеих группах ($p > 0,05$).

Диагностические исследования проведены на аппарате General Electric the Discovery PET/CT 610. Границы исследования: от орбитомеатальной линии до верхней трети диафизов бедренных костей, с использованием протокола Whole Body. После сканирования и введения радиофармацевтического препарата (РФП) через 60–90 мин проводили формирование изображений ПЭТ, показывающих распределение РФП во всем теле как в физиологических, так и в патологических зонах. С помощью программного обеспечения выполняли автоматическое «слияние» снимков, полученных на ПЭТ/КТ-сканерах. Первоначально врачом-рентгенологом проводился анализ структурных патологических изменений в органах с последующей оценкой уровня накопления РФП и определением КТ-денситометрии патологических образований надпочечников. Метаболическую активность опухолей надпочечников определяли по уровню SUV.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Были использованы категориальные переменные SUV и КТ-плотность опухоли. В целях определения достоверности различий и анализа их сопряжения применяли χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие и коэффициент ранговой корреляции τ Кендалла. Количественные величины представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин количественных факторов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую связь между признаками считали значимой при $p \leq 0,05$.

Оценку чувствительности, специфичности, прогностической значимости, а также оптимальных пороговых уровней показателей осуществляли с помощью составления матрицы решения, формул и построения ROC-кривых.

Результаты

При анализе ПЭТ/КТ-изображений получены следующие данные.

На рис. 1 представлено изображение ПЭТ, на котором определяется гиперфиксация РФП в проекции правого надпочечника. Показатель SUV равен 4. В проекции левого надпочечника гиперфиксации РФП не отмечено. По данным КТ определяются двусторонние образования надпочечников. Плотность образования правого надпочечника 20 единиц Хаунсфилда (HU), размер 4,7 см; левого надпочечника — 5 HU, размер 2,0 см. При «слиянии» изображений определяется характерная картина злокачественного поражения правого надпочечника.

На изображении ПЭТ (рис. 2) определяется гиперфиксация РФП (указано стрелкой). Показатель SUV равен 6. По данным КТ отмечается образование левого надпочечника (указано стрелкой). Плотность образования 20 HU, размер 3,5 см. При «слиянии»

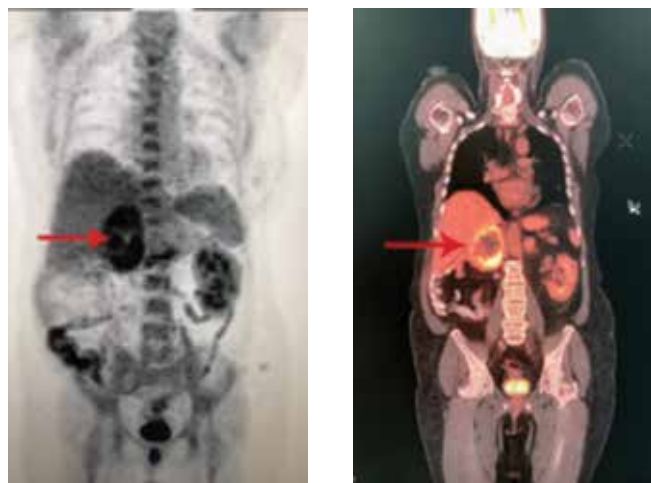


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография: метастатическая опухоль правого надпочечника (указана стрелкой)

Fig. 1. Positron-emission tomography: right adrenal metastatic tumor (indicated by an arrow)

изображений наблюдается характерная картина злокачественного поражения надпочечника.

На изображении ПЭТ (рис. 3) определяется гиперфиксация РФП (указано стрелками) в проекции обоих надпочечников. Показатель SUV равен 5 с обеих сторон. По данным КТ наблюдаются двусторонние образования надпочечников (указано стрелками). Плотность образований с обеих сторон >20 HU, размеры образований справа 4,9 см, слева 3,9 см. При «слиянии» изображений отмечается характерная картина злокачественного поражения надпочечников.

Среди больных АКР у 8 пациентов диагностированы гормонпродуцирующие опухоли. При изучении параметров образования получены следующие результаты: средний размер опухоли у пациентов 1-й группы составил $4,5 \pm 0,75$ см, 2-й группы — $4,9 \pm 1,1$ см, при этом статистически достоверной разницы в размерах образований не выявлено ($p > 0,05$).

В целях совершенствования диагностики АКР, определения доброкачественного или злокачественного поражения ретроспективно проанализированы полуколичественные показатели SUV, а также плотность новообразований по данным КТ. Нами была установлена достоверная разница в уровне SUV у пациентов 1-й и 2-й групп ($p = 0,001$): SUV ≥ 3 наблюдался у 20 (95 %) пациентов 1-й группы и лишь у 4 (13,8 %) пациентов 2-й; SUV < 3 определялся у 1 (5,0 %) и 25 (86,2 %) больных 1-й и 2-й групп соответственно. Кроме этого, выявлена тесная корреляционная связь SUV с диагностикой злокачественного образования ($R_s = 0,71$; коэффициент τ Кендалла 0,68). Диагностическая модель, полученная при построении и последующем анализе ROC-кривой уровня SUV у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников, показала высокий уровень чувствительности (90 %) и специфичности (95 %)



Рис. 2. Рак левого надпочечника указан стрелкой на изображениях позитронно-эмиссионной томографии (а), компьютерной томографии (б) и при их «слиянии» (в)

Fig. 2. Left adrenal cancer, indicated by an arrow on positron emission tomography (a), computed tomography (b) and when both are "fused" (c)

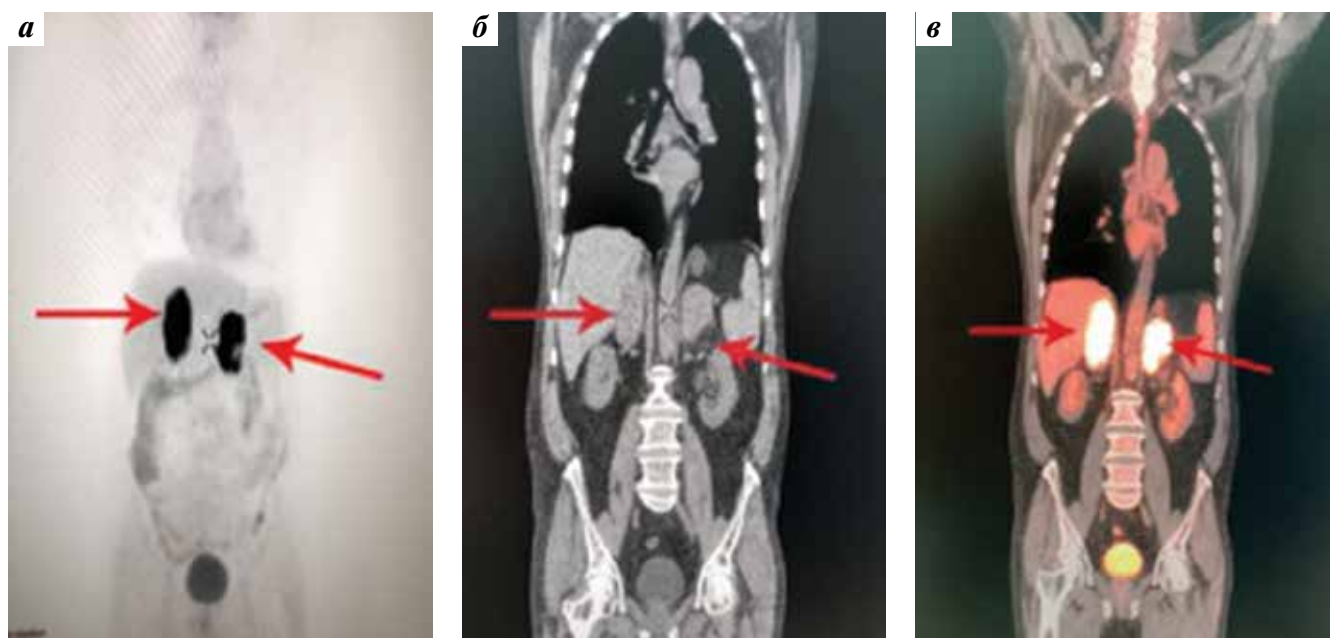


Рис. 3. Билатеральный рак надпочечников указан стрелками на изображениях позитронно-эмиссионной томографии (а), компьютерной томографии (б) и при их «слиянии» (в)

Fig. 3. Bilateral adrenal cancer, indicated by an arrows on positron emission tomography (a), computed tomography (b) and when both are "fused" (c)

метода (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,93 при $p < 0,0001$ ($z = 27,37$)) с точкой отсечения 3 (рис. 4).

При изучении КТ-денситометрических показателей опухоли у пациентов 1-й и 2-й групп была также получена прямая корреляционная связь данных параметров с диагностикой злокачественного поражения ($R_s = 0,67$; коэффициент τ Кендалла 0,64; $p = 0,001$): плотность >10 HU определялась у 18 (85,7 %) и 6 (20,7 %) пациентов 1-й и 2-й групп, <10 HU – у 3 (14,3 %) и 23 (79,3 %) больных соответственно. Интерпретация результатов ROC-анализа по уровню плотности новообразования (КТ-плотность в HU) у пациентов 1-й и 2-й групп показала 80 % чувствительность и 90 % специфичность (AUC 0,89; $p < 0,0001$) с точкой отсечения, равной 10 (рис. 5).

Таким образом, интегральная оценка показателя SUV, равного ≥ 3 , при КТ-плотности новообразования >10 HU, измеряемой в ходе проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, является высокочувствительным и высокоспецифичным методом дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного поражения надпочечника при размере образования 1–5 см.

Обсуждение

Результатами большого количества исследований показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли надпочечника. По данным М. Blake и соавт. [8], ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике образований надпочечника.

При диагностике образований надпочечника с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ определяется такой полуколичественный параметр, как стандартизированный показатель захвата РФП (SUV). Данный показатель представляет собой измеренную активность РФП при накоплении в тканях, нормализованную по массе тела/площади поверхности

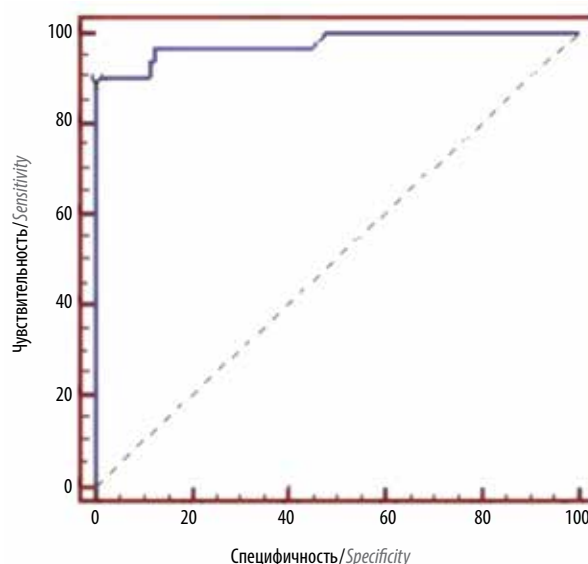


Рис. 4. ROC-кривая стандартизированного показателя накопления (SUV) у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников

Fig. 4. ROC curve of the standardized uptake value (SUV) in patients with malignant and benign adrenal neoplasms

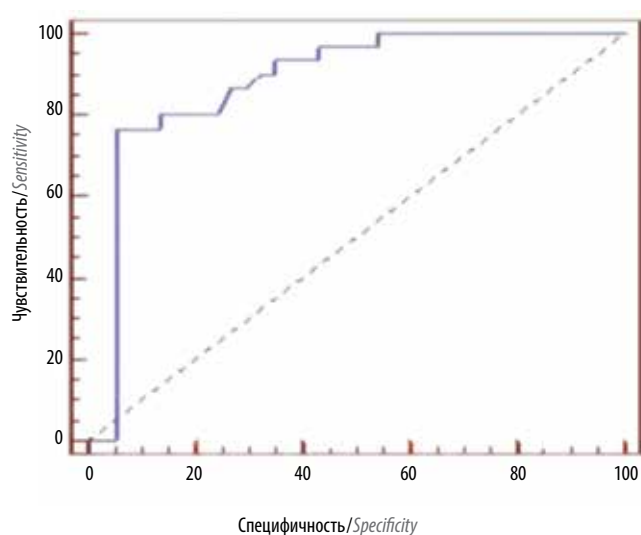


Рис. 5. ROC-кривая уровня плотности опухоли (в единицах Хаунсфилда (HU)) у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников

Fig. 5. ROC curve of tumor density (in Hounsfield units (HU)) in patients with malignant and benign adrenal neoplasms

и введенной дозы препарата. В качестве референсного стандарта в случае равномерно распределенной по всему телу дозы показатель в любом месте составляет 1,0. Таким образом, SUV является относительным критерием захвата РФП тканями. В целях расчета данного параметра при проведении ПЭТ/КТ применяют следующую формулу: $SUV = (\text{активность РФП в области интереса} \times \text{масса тела (г)}) / \text{введенная доза (мCi)}$.

Необходимо отметить, что максимальный SUV образования надпочечника, разделенный на максимальный SUV 8-го сегмента печени, определяется как относительный SUV. По данным различных авторов, этот параметр имеет чувствительность 90,9 % и специфичность 75,6 % в дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований [5, 9].

В исследовании M.L. Nunes и соавт., основанном на анализе 23 клинических случаев, показано что SUV, равный 1,6, демонстрирует наибольшую чувствительность и специфичность в диагностике АКР [10]. В более ранней работе L. Groussin и соавт., проведенной на 77 пациентах, показатель SUV, разграничивающий доброкачественное и злокачественное поражение надпочечников, оказался равен 1,45 [11]. В недавнем мультицентровом исследовании 73 случаев новообразований надпочечников, проведенном N.C. Paladino и соавт. в 2018 г., отмечено что уровень $SUV > 2,7$ коррелировал с наличием злокачественного новообразования [12]. Таким

образом, несмотря на большое количество исследований, в настоящее время не разработано универсального показателя SUV в разграничении доброкачественного и злокачественного поражения надпочечников.

Необходимо также отметить, что во всех исследованиях пациенты были неранжированы относительно размера новообразований, при том что в настоящее время большинство из выявляемых инциденталом надпочечника имеют небольшие размеры. По данным литературы, также отмечается выраженная диспропорция между частотой случайно выявляемых опухолей (инциденталом) и запущенных (местно-распространенных и метастатических) случаев АКР. Данный факт обусловлен тем, что далеко не всегда возможна диагностика злокачественных опухолей надпочечника на ранних стадиях с использованием КТ.

Нами проведено исследование, направленное на дополнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ сочетанным исследованием SUV и КТ-плотности образований надпочечников размером 1–5 см. Целью работы явилось уточнение референсных значений данных показателей для проведения ранней диагностики и разграничения злокачественных и доброкачественных поражений надпочечников.

Полученные данные свидетельствуют о 90 % чувствительности и 95 % специфичности метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, дополненной измерением КТ-плотности образования, в дифференциальной диагностике АКР по уровню SUV, равному ≥ 3 , и по КТ-плотности, равной ≥ 10 HU.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет высокую точность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника путем оценки интенсивности метаболизма в дополнение к анатомическим характеристикам и локализации опухоли по данным бесконтрастной КТ.

Получение интегральной информации по уровню SUV вместе с измерением КТ-плотности при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является одной из наиболее современных диагностических методик, позволяющих проводить дифференциальную диагностику патологического процесса в надпочечниках и на ранних этапах обследования выявлять АКР.

Приведенные выше факторы указывают на высокую диагностическую ценность и приоритетный характер выполнения данного исследования при подозрении на АКР у пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников (размером 1–5 см) и неоднозначными данными визуализирующих исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Горбунова В.А. и др. Клинические рекомендации по лечению рака коры надпочечников. М., 2014. [Beltsevich D.G., Bokhyan V.Yu., Gorbunova V.A. et al. Clinical recommendations for adrenal cortical carcinoma treatment. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Мельниченко Г.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Райхман А.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». М., 2015. [Melnichenko G.A., Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Raikhman A.O. Clinical recommendations for adrenocortical cancer diagnosis and treatment. Public organization "Russian Association of Endocrinologists". Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F., Evans D.B. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25(7):914–26.
4. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169(1):5–11 DOI: 10.1097/01.ju.0000030148.59051.35.
5. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol* 2015;3:45. DOI: 10.3389/fcell.2015.00045.
6. Leboulleux S., Dromain C., Bonniaud G. et al. Diagnostic and prognostic value of 18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):920–5. DOI: 10.1210/jc.2005-1540.
7. Ansquer C., Scigliano S., Mirallie E. et al. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(9):1669–78. DOI: 10.1007/s00259-010-1471-8.
8. Blake M., Prakash P., Cronin C. PET/CT for Adrenal Assessment. *Am J Roentgenology* 2010;195(2):91–5. DOI: 10.2214/AJR.09.3845.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor. Version 1.2014.
10. Nunes M.L., Rault A., Teynie J. et al. ¹⁸F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. *World J Surg* 2010;34(7):1506–10. DOI: 10.1007/s00268-010-0576-3.
11. Groussin L., Bonardel G., Silvéra S. et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1713–22. DOI: 10.1210/jc.2008-2302.
12. Paladino N.C., Guérin C., Lowery A. et al. Characterization of adrenocortical tumors by ¹⁸F-FDG PET/CT: Does steroid hormone hypersecretion status modify the uptake pattern? *Surg Oncol* 2018;27(2): 231–5. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.04.003.

Вклад авторов

И.А. Абойан: разработка дизайна исследования;

К.В. Березин, А.В. Хасигов, Н.Б. Волконская, В.В. Черноусов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

С.М. Пакус, Е.В. Прилепина: написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: developing the research design;

K.V. Berezin, A.V. Khasigov, N.B. Volkonskaya, V.V. Chernousov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

S.M. Pakus, E.V. Prilepina: article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 07.08.2019. Принята к публикации: 05.10.2019.

Article submitted: 07.08.2019. Accepted for publication: 05.10.2019.

Рак почки: что нового в 2019 году

О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Ольга Игоревна Евсюкова dr.samuseva@gmail.com

В настоящем обзоре, посвященном почечно-клеточному раку, описаны новые стандарты диагностики и лечения, новые рекомендации международных профессиональных организаций, а также ключевые исследования в области онкоурологии, представленные в 2019 г.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология 2019;15(4):120–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125

Renal cell carcinoma: what's new in 2019

O.I. Evsyukova, V.B. Matveev

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

This review of renal cell carcinoma describes new diagnostics and treatment standards, new guidelines from international professional organizations and key studies, published in 2019.

Key words: renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Evsyukova O.I., Matveev V.B. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):120–5. (In Russ.).

Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тыс. новых случаев рака почки (2,0 % среди всех злокачественных новообразований, 15-е ранговое место) и 175,1 тыс. случаев смерти от данной патологии (2,0 % среди всех умерших). В России за период с 2012 по 2017 г. стандартизованные показатели заболеваемости увеличились на 13,8 % у мужчин (с 12,3 до 14,0 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) и на 16,4 % у женщин (с 6,7 до 7,8 на 100 тыс. населения). Рост заболеваемости раком почки обусловлен в том числе улучшением ранней диагностики [1].

«Золотым стандартом» диагностики и стадирования рака почки в настоящее время остается мультифазная компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением [2]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с фтордезоксиглюкозой не нашла свое применение в оценке локализованного и местно-распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) ввиду экскреции фтордезоксиглюкозы почками и высокой фоновой почечной активности на ПЭТ-сканах, что затрудняет интерпретацию результатов. Хорошо известна роль ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -простатическим специфическим

мембранным антигеном (^{68}Ga -PSMA) в стадировании рака предстательной железы. Однако PSMA также активно экспрессируется в высоко васкуляризированных опухолях [3, 4], включая ПКР, это послужило стимулом к изучению возможности использования ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ в диагностике и стадировании рака почки.

В небольшой ретроспективной серии наблюдений 38 пациентам с ПКР выполнялась ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ для идентификации первичного рака почки и выявления первичных синхронных опухолей почечной паренхимы, не выявленных по данным КТ, опровержения наличия опухолей почки, выявленных по данным КТ, и совпадения результатов ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ с данными КТ. По результатам исследования в 42,1 % случаев данные ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ изменили подходы к лечению, в 37,5 % — совпали с данными КТ [5].

Результаты крупного мультицентрового исследования [6] свидетельствуют о необходимости пересмотра категории pT2 pT3 в классификации светлоклеточного ПКР. При размере опухолевого узла >7 см (T2) в 40,4 % случаев была выявлена инфильтрация перипельвикальной жировой ткани (pT3a), в 3,9 % — инфильтрация

паранефральной клетчатки (pT3a), в 53,9 % — инфильтрация синусовой и паранефральной жировой клетчатки (pT3a). Только в 1,7 % случаев гистологически доказана истинная стадия pT2. Экстраренальное распространение опухоли строго коррелирует с размером первичной опухоли. Инфильтрация паранефральной и/или перипельвикальной клетчатки (pT3a) встречается в большинстве случаев при опухолях размером >7 см.

W.S. Tan и соавт. провели анализ отдаленных результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки у молодых пациентов. В исследование были включены данные 3009 больных в возрасте 40–47 лет без сопутствующих заболеваний с опухолями почек стадии cT1. При медиане наблюдения 108,6 (80,2–124,3) мес показатели общей выживаемости (ОВ) в группах исследования (радикальная нефрэктомия и резекция почки) не достигли достоверных различий. Таким образом, выполнение резекции почки у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний не улучшает отдаленные показатели выживаемости по сравнению с нефрэктомией [7].

Остается актуальным вопрос возможности применения малоинвазивных аблативных методик при небольших опухолях почечной паренхимы. А. Ресого и соавт. провели анализ данных 5763 пациентов (2004–2015 гг.) с опухолями почек стадии pT1b (242 больным выполнялась криоабляция опухоли, 5521 — резекция почки). Пациенты, перенесшие криоабляцию, были старше, имели опухоль меньшего диаметра, в большинстве случаев с неустановленной степенью злокачественности. При многофакторном анализе независимым предиктором неблагоприятного прогноза явился более старший возраст пациентов. Показатели 5-летней смертности от рака почки оказались в 2,5 раза выше в группе криоабляций ($p = 0,03$). Основным ограничением этого исследования было отсутствие данных о рецидивах и прогрессировании заболевания, однако авторы уверенно заключают, что криоабляция при опухолях почки pT1b не должна рассматриваться в качестве метода выбора [8].

Многочисленные исследования последних лет ведут поиск прогностических факторов, достоверно влияющих на показатели выживаемости больных ПКР. Общепризнанными прогностическими факторами являются соматический статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли, стадия заболевания. Группа исследователей из Китая и США изучили, влияет ли сторона поражения на прогноз пациентов с ПКР. Проанализированы медицинские данные 41 138 больных ПКР, получивших хирургическое лечение в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. Правосторонние опухоли почек имели 50,6 % пациентов, 59,5 % были моложе 65 лет, 63,8 % были мужчины. Правосторонние опухоли были ассоциированы с более ранними стадиями, низкой степенью злокачественности и лучшими показателями опухолевоспецифической выживаемости по сравнению с левосторонними опухолями. В подгруппе

пациентов с опухолями размером >10 см рак левой почки является независимым фактором, ухудшающим показатели опухолевоспецифической выживаемости [9].

В 4–10 % случаев рак почки сопряжен с наличием опухолевого венозного тромбоза в нижней полой вене [10]. Пятилетняя ОВ больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены в лучших сериях наблюдений достигает 63 %. Однако, как показали результаты исследования Y. Freifeld и соавт., ОВ больных с венозным опухолевым тромбозом напрямую зависит от опыта клинического центра, в котором выполняют нефрэктомии с тромбэктомией. В это исследование вошли 2664 пациента со стадией pT3b–с из 573 клинических центров. Клинические центры были распределены на 3 группы: <0,67 случая выполнения нефрэктомии с тромбэктомией в год (низкий опыт), 0,67–2,99 случая в год (средний опыт) и >3 случаев в год (специализированные центры). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество показателей ОВ пациентов, прооперированных в специализированных центрах: медиана ОВ составила 60 мес против 42 и 53 мес в центрах с низким и средним опытом соответственно [11].

Легочной тромбоэмболией осложняется 0,9–2,4 % случаев ПКР с венозным опухолевым тромбозом. G. Serena и соавт. представили свой опыт периоперационного ведения 7 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены, у которых заболевание манифестировало легочной тромбоэмболией. Отдаленных метастазов не зарегистрировано. Во всех случаях наличие легочной тромбоэмболии подтверждено данными КТ-ангиографии органов грудной клетки или транссезофагеальной эхокардиографией. Троим больным симультанно с нефрэктомией и тромбэктомией было выполнено удаление эмболов: в 2 случаях — эмболэктомия из легочной артерии, в 1 случае — резекция нижней доли правого легкого. Во всех случаях в эмболах гистологически подтвержден ПКР. У всех 7 больных развились отдаленные метастазы. Медиана времени до развития прогрессирования заболевания составила 6,5 мес. Таким образом, наличие легочной тромбоэмболии у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом ассоциировано с высоким риском развития метастазов, и эмболэктомия из легочной артерии должна являться частью хирургического вмешательства, когда это возможно [12].

На конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO 2019) Dr. Arnaud Mejean представил обновленные данные нашумевшего в 2018 г. исследования CARMENA. В этом исследовании III фазы изучалось преимущество циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом по сравнению с терапией только сунитинибом у 450 больных метастатическим ПКР (мПКР) групп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Согласно результатам исследования CARMENA, опубликованным в 2018 г., циторедуктивная

нефрэктомия больше не может считаться стандартом лечения пациентов с мПКР [13]. В обновленном анализе пациенты, вошедшие в исследование CARMENA, были рестратифицированы согласно критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Фокус исследования был сосредоточен на пациентах, относящихся к группе промежуточного прогноза по IMDC, которые составили 58,6 %. Также проводился анализ влияния числа локализаций метастазов на показатели ОБ.

При медиане наблюдения 61,5 мес медиана ОБ в группе промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC составила 31,4 мес в руке циторедуктивной нефрэктомии против 25,2 мес в группе сунитиниба (отношение рисков (ОР) 1,29 (0,85–1,98)). Пациенты группы промежуточного прогноза с 2 факторами риска по критериям IMDC в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии уступали в показателях ОБ по сравнению с подгруппой сунитиниба (17,6 мес против 31,2 мес; $p = 0,033$).

При анализе результатов по количеству локализаций метастазов не было обнаружено различий в показателях ОБ между рукавами исследования у пациентов с только одной локализацией метастазов или более одной.

В исследовании CARMENA 40 пациентам в группе сунитиниба с полным ответом или с паллиативной целью выполнялась отсроченная нефрэктомия. Медиана ОБ этих пациентов была значительно выше, чем пациентов, получавших только сунитиниб без нефрэктомии, — 48,5 мес против 15,7 мес (ОР 0,34; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,54).

Таким образом, согласно обновленным данным исследования CARMENA, можно сделать выводы о том, что циторедуктивная нефрэктомия может давать преимущество в показателях ОБ пациентам группы промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC, число локализаций метастазов не влияет на выбор больного для циторедуктивной нефрэктомии, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия у больных с хорошим ответом на системную терапию ассоциирована с улучшением показателей ОБ и может являться полезной терапевтической стратегией [14].

Изучается роль циторедуктивной нефрэктомии у больных с несветлоклеточным вариантом рака почки. Наиболее частым подтипом среди несветлоклеточного ПКР является папиллярный рак почки, который встречается примерно в 10–15 % случаев [15]. J. Graham и соавт. проанализировали данные 353 больных папиллярным ПКР 1-го и 2-го типов с синхронными метастазами любых локализаций. В исследование вошли пациенты всех групп прогноза IMDC: благоприятного — 5,1 и 5,7 %, промежуточного — 47 и 58 %, плохого — 47 и 37 % (в группах системной терапии и циторедуктивной нефрэктомии соответственно). Циторедуктивная нефрэктомия с последующей таргетной терапией выполнялась 244 больным, только системная терапия различными таргетными

агентами — 109 пациентам. Первичной целью явилось сравнение показателей ОБ в 2 группах исследования. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 57,1 (32,9–77,8) мес. Медиана ОБ в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии — 16,3 мес, в подгруппе системной терапии — 8,6 мес ($p < 0,0001$). Показатели выживаемости без прогрессирования также оказались выше в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии — 5,1 мес против 3,4 мес ($p = 0,0344$). Таким образом, папиллярный мПКР имеет более низкий уровень объективных ответов и низкую продолжительность ответа на таргетную терапию. Выполнение циторедуктивной нефрэктомии пациентам с папиллярным мПКР увеличивает ОБ [16].

Терапия ингибиторами иммунных точек в сочетании с циторедуктивной нефрэктомией и метастазэктомией демонстрирует многообещающие результаты. В пилотном исследовании NCT 02210117 104 пациента с мПКР были рандомизированы 2:3:2 на 3 группы: ниволумаб 3 цикла, ниволумаб + бевацизумаб 3 цикла и ниволумаб + ипилимумаб 2 цикла в стандартных дозировках. После проведения запланированных циклов терапии пациентам выполнялась циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия или биопсия опухолевых очагов и затем терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Первичной точкой данного исследования была оценка безопасности данных режимов в 3 рукавах, вторичными целями — оценка наилучшего ответа, который определялся как сумма полных ответов, частичных ответов и хирургического эффекта, оценка ОБ и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в каждой группе исследования, поиск биологических маркеров.

Токсичность III степени была максимальной, зарегистрированной в данном протоколе и составила 47 % в группе ниволумаб + ипилимумаб, 42 % в группе ниволумаб + бевацизумаб, 38 % в группе ниволумаба. Наилучший ответ у пациентов, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии или метастазэктомии, в группе ниволумаб + ипилимумаб составил 69 %, в группе ниволумаб + бевацизумаб — 82 %, в группе ниволумаба — 86 %. При медиане наблюдения 24,6 мес медиана ОБ не была достигнута. В группе ниволумаба 2-летняя ОБ составила 72 %, в группе ниволумаб + бевацизумаб — 60 %, в группе ниволумаб + ипилимумаб — 56 %. Биопсия опухолевых очагов после проведения запланированных циклов терапии ингибиторами иммунных точек показала, что инфильтрация опухолевых тканей CD8 Т-клетками коррелирует с клиническим ответом на ниволумаб и комбинацию ниволумаба с бевацизумабом, но не на комбинацию ниволумаб + ипилимумаб. Не выявлено корреляции PD-L1-статуса с клиническим ответом. Это первое исследование, которое демонстрирует, что циторедуктивная нефрэктомия с применением системной иммунотерапии, основанной на ниволумабе, является безопасным вмешательством [17]. В эру иммунотерапии циторедуктивная

нефрэктомия и метастазэктомия продолжают играть важную роль у пациентов с мПКР.

Метастазэктомия остается методом выбора у пациентов с мПКР. По данным клиники Мэйо, 158 пациентам была выполнена метастазэктомия, 93 % больных не получали системную терапию после метастазэктомии. Двухлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 84 % против 54 % у тех, кому не выполняли метастазэктомию. Полное удаление метастазов рака почки ассоциировано со значительным снижением риска смерти от ПКР (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,65; $p < 0,001$) [18].

Изменились подходы к 1-й линии терапии мПКР в пользу комбинированных режимов. В исследовании KEYNOTE-426861 пациент со светлоклеточным мПКР всех групп прогноза по критериям IMDC был рандомизирован 1:1 в 2 рукава исследования: группа комбинации пембролизумаба 200 мг внутривенно каждые 3 нед 35 циклов + акситиниб 5 мг внутрь 2 раза в сутки и группа монотерапии сунитинибом 50 мг/сут внутрь в течение 4 нед, 2 нед перерыв. Первичными точками исследования были оценка ОВ и БПВ, вторичные цели – оценка частоты объективных ответов (ЧОО) в каждой группе. Комбинация пембролизумаб + акситиниб продемонстрировала увеличение показателей ОВ (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,38–0,74; $p < 0,0001$); БПВ – 15,1 мес против 11,1 мес (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,84; $p = 0,0001$); ЧОО – 59,3 % против 35,7 % ($p < 0,0001$) по сравнению с сунитинибом во всей популяции пациентов и была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве 1-й линии терапии мПКР для пациентов всех групп прогноза [19].

Среди пациентов, включенных в исследование, 68,8 % больных относились к группам промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC – 294 пациента в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 298 – в подгруппе сунитиниба. В группе промежуточно/плохого прогноза по IMDC комбинация пембролизумаб + акситиниб также показала достоверное улучшение показателей ОВ (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,37–0,74; 12-месячная ОВ 87,3 % против 71,3 %), медианы БПВ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,85; 12,6 мес против 8,2 мес) и ЧОО (55,8 % против 29,5 %) [20].

Саркоматоидный компонент в гистологической структуре опухоли имели 18,2 % больных: 51 – в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 54 – в подгруппе сунитиниба. В популяции пациентов с саркоматоидным компонентом опухоли комбинированный режим терапии продемонстрировал улучшение показателей ОВ (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,21–1,59; 12-месячная ОВ 83,4 % против 79,5 %), БПВ (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,29–1,00; медиана не достигнута против 8,4 мес) и ЧОО (58,8 % против 31,5 %). В подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб у 33 % больных было зарегистрировано уменьшение объема опухоли >80 %, полный ответ – у 13 % больных с саркоматоидным компонентом опухоли [20].

В 2018 г. на основании рандомизированного исследования III фазы комбинация иммунологических препаратов ниволумаб + ипилимумаб была рекомендована в качестве 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC [21]. В 2019 г. на ежегодном собрании ASCO был представлен подгрупповой анализ исследования CheckMate 214, а именно эффективность комбинации ниволумаб + ипилимумаб против сунитиниба у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли. В данном исследовании 112 пациентов имели саркоматоидную дедифференцировку опухоли и относились к группам промежуточного и плохого прогноза по IMDC: 60 – в подгруппе комбинации, 52 – в подгруппе сунитиниба. В 47 % случаев в подгруппе комбинации и в 53 % в подгруппе сунитиниба PD-L1-экспрессия в опухоли была >1 %, что выше, чем в общей популяции пациентов групп промежуточного и плохого прогноза, включенных в исследование (26 % в подгруппе комбинации ниволумаб + ипилимумаб против 29 % в подгруппе сунитиниба). При медиане наблюдения 30 мес ЧОО в подгруппе комбинации оказалась значительно выше, по сравнению с монотерапией сунитинибом – 56,7 % против 19,2 % соответственно, при этом в рукаве ниволумаб + ипилимумаб зарегистрировано 18,3 % полных ответов, в группе сунитиниба полных ответов не отмечено. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб демонстрирует преимущества в показателях ОВ и БПВ у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли по сравнению с терапией сунитинибом: медиана ОВ 31,2 мес против 13,6 мес (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,33–0,90), медиана БПВ 8,4 мес против 4,9 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,97) [22].

Через 30 мес после прекращения лечения по протоколу CheckMate 214 38 % больных из группы ниволумаб + ипилимумаб живы и не получали 2-ю линию терапии. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб позволяет части пациентов откладывать или не проводить 2-ю линию системной терапии [23].

В исследовании III фазы IMmotion151 комбинация атезолизумаб + бевацизумаб показала преимущество в показателях БПВ по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. При этом среди популяции пациентов с PD-L1-положительной экспрессией медиана БПВ в подгруппе комбинации была достоверно выше – 11,2 мес против 7,7 мес в подгруппе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96; $p = 0,0217$) [24]. Среди пациентов с саркоматоидным компонентом опухоли (16 % больных) комбинация атезолизумаб + бевацизумаб также продемонстрировала преимущества: медиана БПВ 8,3 мес против 5,3 мес (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,79), медиана ОВ 21,7 мес против 15,4 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,41–1,01).

Определение прогностических биомаркеров позволит персонализировать подход к терапии больных мПКР. На основании образцов ткани опухолей пациентов, участвовавших в исследованиях METEOR и CABOSUN, A. Flaifel и соавт. изучали корреляцию показателей БПВ и PD-L1-статуса у пациентов на терапии кабозантинибом, эверолимусом и сунитинибом. PD-L1-экспрессия $>1\%$ в опухолевых клетках была обнаружена у 29% пациентов в исследовании METEOR и у 23% — в исследовании CABOSUN. В однофакторном анализе пациенты с PD-L1+ имели худшие показатели БПВ и ОВ в обоих исследованиях по сравнению с PD-L1— вне зависимости от проводимой терапии. Кроме этого, PD-L1-экспрессия не явилась предиктором ответа на терапию кабозантинибом [25].

Результаты лечения метастатического папиллярного рака почки остаются неудовлетворительными. Как правило, папиллярный тип рака почки ассоциирован с мутацией в гене MET. В исследовании II CALYPSO изучается комбинация саволитиниба (MET-ингибитор) и дурвалумаба (PD-L1-ингибитор) в терапии диссеминированного папиллярного ПКР. Первичной целью исследования является оценка ЧОО. В данном протоколе 41 пациенту в течение 4 нед вводили саволитиниб 600 мг через день, далее к режиму добавляли дурвалумаб 1500 мг каждые 4 нед. Вследствие прогрессирования на фоне терапии саволитинибом не получили комбинацию 12% пациентов. При медиане наблюдения 8,9 мес ЧОО составила 27% , медиана БПВ — 5,3 мес [26]. CALYPSO демонстрирует еще незрелые, но многообещающие результаты.

L.J. Appleman и соавт. представили результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность адъювантной терапии пазопанибом в сравнении с плацебо у пациентов с мПКР, перенесших метастазэктомию. Пациенты ($n = 128$) после удаления метастазов, без видимых признаков заболевания рандомизировались 1:1 на 2 рукава исследования: группа, получавшая пазопаниб в дозе 800 мг/сут, и группа, получавшая плацебо в течение 52 нед. Пациенты были стратифицированы по количеству локализаций удаленных метастазов (≥ 1), времени до развития отдаленных метастазов (<1 года и >1 года). При медиане наблюдения 30 мес пазопаниб не улучшал показатели ВБР, имелся тренд к большей выживаемости в группе плацебо [27].

В исследовании JAVELIN Renal 101 комбинация авелумаба с акситинибом показала преимущество БПВ у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 по сравнению с сунитинибом — 13,8 мес против 7,2 мес (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79) [28]. На ежегодном собрании ASCO 2019 Toni Choueiri представил результаты анализа биомаркеров, изученных на материале пациентов, участвовавших в исследовании JAVELIN Renal 101. Экспрессия PD-L1 $>1\%$ в иммунных клетках была ассоциирована с лучшими показателями БПВ в группе авелумаб + акситиниб по сравнению с сунитинибом. Пациенты с опухолями, инфильтрированными CD8⁺-клетками, имели большую БПВ в группе комбинации по сравнению с группой сунитиниба. Получена сигнатура из 26 генов, определяющих активность иммунной системы, экспрессия которых была ассоциирована с увеличением показателей БПВ [29].

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. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2019. P. 5.2.2.
3. Campbell S.P., Baras A.S., Ball M.W. et al. Low levels of PSMA expression limit the utility of F-18-DCFPyL PET/CT for imaging urothelial carcinoma. Ann Nucl Med 2018;32:69–74. DOI: 10.1007/s12149-017-1216-x.
4. Baccala A., Sercia L., Li J. et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. Urology 2007;70(2):385–90. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.025.
5. Raveenthiran S., Esler R., Yaxley J., Kyle S. The use of ⁶⁸Ga-PET/CT PSMA in the staging of primary and suspected recurrent renal cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46(11):2280–8. DOI: 10.1007/s00259-019-04432-2.
6. Delahunt B., Dagher J., Egevad L. et al. Is the UICC/AJCC pT2 staging category for clear cell renal cell carcinoma meaningful? Am J Surg Pathol 2019;43(9):1249–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001308.
7. Tan W.S., Berg S., Cole A. et al. Comparing long-term outcomes following radical and partial nephrectomy for cT1 renal cell carcinoma in young and healthy individuals. Eur Urol Suppl 2019;18(1):1423–4. DOI: 10.1016/s1569-9056(19)31027-9.
8. Pecoraro A., Palumbo C., Knipper S. et al. Cryoablation predisposes to higher cancer specific mortality relative to partial nephrectomy in patients with nonmetastatic pt1b kidney cancer. J Urol 2019;202(6):1120–6. DOI: 10.1097/JU.0000000000000460.
9. Guo S., Yao K., He X. et al. Prognostic significance of laterality in renal cell carcinoma: A population-based study from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. Cancer Med 2019;8(12). DOI: 10.1002/cam4.2484.
10. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. BJU Int 2010;107(9): 1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2010.09661.x.
11. Freifeld Y., Woldu S.L., Singla N. et al. Impact of hospital case volume on outcomes following radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. Eur

- Urol Oncol 2019;2(6):691–8. DOI: 10.1016/j.euo.2018.10.005.
12. Serena G., Gonzalez J., Gaynor J.J. et al. Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: Perioperative management and outcomes J Card Surg 2019;34(10):1018–23. DOI: 10.1111/jocs.14182.
 13. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. NEJM 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/nejmoa1803675.
 14. Méjean A., Thezenas S., Chevreau C. et al. Cyto-reductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on CARMENA trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4508. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4508
 15. Linehan W.M., Spellman P.T., Ricketts C.J. et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374(2):135–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917.
 16. Graham J., Wells J.C., Donskov F. et al. Cyto-reductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: results from the International metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol Oncol 2019;2(6):643–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.03.007.
 17. Gao J., Karam J.A., Tannir N.M. et al. A pilot randomized study evaluating nivolumab (nivo) or nivo + bevacizumab (bev) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) eligible for cytoreductive nephrectomy, metastasectomy or post-treatment biopsy (Bx). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4501. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4501.
 18. Lyon T.D., Thompson R.H., Shah P.H. et al. Complete surgical metastasectomy of renal cell carcinoma in the post-cytokine era. J Urol 2019. DOI: 10.1097/JU.0000000000000488.
 19. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. NEJM 1–12 February 16, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
 20. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol 2019;37(15):4500. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500.
 21. 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: 10.1016/j.eururo.2018.07.019.
 22. McDermott D.F., Choueiri T.K., Motzer J.R. et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4513. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513.
 23. Tannir N.M., Arén F.O., Hammers H.J. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 7:547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547.
 24. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion 151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019;393(10189):2404–15. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30723-8.
 25. Flaifel A., Xie W., Braun D.A. et al. PD-L1 expression and clinical outcomes to cabozantinib, everolimus and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: analysis of the randomized clinical trials METEOR and CABOSUN. Clin Cancer Res 2019;25(20):1135. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-1135.
 26. Powles T., Larkin J.M.G., Patel P. et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of savolitinib and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 7:545. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.545.
 27. Appleman L.J., Puligandla M., Pai S. et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4502. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502.
 28. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
 29. Choueiri T.K., Albiges L., Haanen J.B.A.G. et al. Biomarker analyses from JAVELIN Renal 101: avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019; 37 Suppl. 15:101. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.101.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи;

О.И. Евсюкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme;

O.I. Evsyukova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.И. Евсюкова/O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>

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.

Статья поступила: 16.09.2019. **Принята к публикации:** 18.12.2019.

Article submitted: 16.09.2019. **Accepted for publication:** 18.12.2019.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2018–2019 гг.

О.Б. Карякин

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

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

В обзоре представлены результаты наиболее важных и интересных исследований по диагностике, эпидемиологии и лечению рака мочевого пузыря за 2018–2019 гг. Ряд положений представлен на основании рекомендаций Европейской ассоциации урологов, большинство других — на основании результатов кооперированных исследований. По лечению немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря интерес представляют данные о внутрипузырном использовании химиопрепаратов в случае устойчивости к введению вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена) с лечебной и профилактической целью. Частота ответа и побочные реакции вполне удовлетворительны и позволяют надеяться на дальнейшее улучшение результатов. Результаты исследования по эпидемиологии на больших популяциях показали, что в патогенезе заболевания необходимо учитывать наличие гепатита человека HBAb, а также вируса папилломы человека 6-го типа. В связи с активным применением иммунотерапевтических препаратов у пациентов с онкоурологическими заболеваниями проводят исследования этих лекарств при немышечно-инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря. Полученные результаты показали эффективность пембролизумаба при внутрипузырном его введении, рефрактерности к БЦЖ. Использование этого же препарата в неоадьювантном режиме продемонстрировало увеличение числа pT0 после радикальной цистэктомии. Сравнительное исследование пембролизумаба и атезолизумаба с традиционной химиотерапией показало преимущество в частоте полных регрессий, а также в показателях выживаемости до прогрессирования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, трансуретральная резекция, цистэктомия, пембролизумаб

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2018–2019 гг. Онкоурология 2019;15(4):126–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-126-134

Bladder cancer: what's new in 2018–2019

O.B. Karyakin

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

The review presents the results of the most important and interesting studies on diagnosis, epidemiology and treatment of bladder cancer within 2018–2019. Some regulations are based on the recommendations of the European Association of Urology, while others — on the results of mutual studies. As for treating non-muscle-invasive bladder cancer, data of particular interest pertain to intravesical chemotherapy in case of BCG resistance (Calmet—Guerin Bacillus) for therapeutic and prophylactic purposes. Response rate and number of adverse reactions are satisfactory and allow to hope for better results in future. The results of epidemiological studies on large populations showed that considering the disease pathogenesis it is necessary to take into account the presence of human hepatitis HBAb, as well as human papillomavirus type 6. As immunotherapeutic drugs are widely used in patients with oncological and urological diseases, their action is studied in patients with non-muscle-invasive, locally advanced bladder cancer. The results showed the effectiveness of pembrolizumab when administered intravesically in BCG refractory cancer. The same drugs used in the neoadjuvant mode showed an increase of pT0 number after radical cystectomy. A comparative study of pembrolizumab and atezolizumab versus traditional chemotherapy showed their advantage in the frequency of complete regressions and survival rates to progression.

Key words: bladder cancer, incidence, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, transurethral resection, cystectomy, pembrolizumab

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2018–2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):126–34. (In Russ.).

Читателям предлагаются наиболее новые сведения по проблемам диагностики и лечения рака мочевого пузыря (РМП). Обзор включает новые методы диагностики, лечения немышечно-инвазивного, инвазивного и метастатического РМП.

Основные диагностические изменения изложены в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2019 (EAU 2019) [1]. Здесь представлены главные дополнения, которых следует придерживаться в практической работе.

Резюме в разделе «Немышечно-инвазивный РМП (НИ РМП)» (5.4.3) — роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике и стадировании. Ценность методики должна быть определена в последующих исследованиях. В настоящее время применять этот метод в повседневной практике преждевременно.

Трансуретральная резекция в настоящее время является основным лечебным и диагностическим методом при НИ РМП. В литературе уделяется большое внимание совершенствованию трансуретральной резекции в целях повышения радикальности и информативности для последующего морфологического исследования.

В разделе 5.10.2.1 указано, что полная резекция опухоли обеспечивает хороший прогноз заболевания. Резекция может осуществляться 2 методами: «по частям» или en-bloc. Резекция «по частям» обеспечивает хорошую информацию о вертикальном и горизонтальном расположении опухоли. Резекция «en-bloc» проводится монополярным и биполярным методами. Используется лазер Thulium-YAG или Holmium-YAG у больных с экзофитными опухолями. Выполнение такой резекции обеспечивает высокое качество материала для исследования с наличием мышечной стенки у 96–100 % пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется оценке эффективности и прогнозированию течения заболевания. В разделе 6.3 рекомендаций EAU 2019 включены новые данные. В подразделе 6.3.2.1 сделана попытка классифицировать РМП на основе молекулярных данных. Экспертами в настоящее время предлагается поделить их на 2 подтипа: базальный РМП с базальным и клаудин-низким типом и люминальный РМП с люминальным и p53-подобным типом. Базальный подтип имеет саркоматоидные и p53-аспекты, предусматривает гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 3 (EGFR3) и является химиочувствительным. Люминальный подтип показывает гиперэкспрессию рецептора фибробластов 3 (FGFR3) и является резистентным к химиотерапии (ХТ). Однако полученные данные пока не могут считаться окончательными и использоваться в повседневной клинической практике.

В настоящее время отсутствуют какие-либо коммерческие маркеры для использования в клинической практике в плане прогноза заболевания, хотя исследования в этом направлении продолжаются. Также нет убедительных данных об использовании в клинической практике маркера p53 у больных мышечно-инвазивным РМП высокого риска и в случаях индивидуального прогноза.

Сделаны изменения в разделах 7.1, 7.2 (неоадъювантная терапия) и 7.4.7 (значение опыта хирурга и клиники в выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ)).

В связи с тем, что эти данные имеются в печати, рекомендуем самостоятельно ознакомиться с ними.

Несмотря на кажущееся полное знание анатомии мочевого пузыря и лимфатических сосудов, исследования в этом направлении периодически продолжают. Так, N. Hinata и соавт. исследовали распространение и плотность лимфатических сосудов мочевого пузыря, полученных у трупов 12 мужчин, с использованием иммуногистохимических методов [2]. Исследовано более 10 блоков из: 1) основания мочевого пузыря; 2) шейки; 3) треугольника Лъето; 4) предстательной железы и уретры; 5) семенных пузырьков; 6) стенки прямой кишки. Сделано 20 срезов в каждом блоке. Результаты проведенных исследований показали более плотное экстравезикальное направление лимфатических сосудов в области шейки мочевого пузыря и треугольника Лъето. Такое распространение совпадало с продольными гладкими мышцами. Эти данные с учетом предыдущих могут объяснить биологическую основу того, что опухоль шейки и треугольника Лъето может иметь различные формы и распределение метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) по сравнению с основанием мочевого пузыря.

В последние годы, к сожалению, проведено не так много исследований по эпидемиологии и этиологии РМП, хотя данные по таким направлениям могли бы улучшить результаты лечения и внести новые сведения по этиопатогенезу этого заболевания. Результаты исследования K. Shee и соавт. показали значение наличия гепатита В как нового фактора риска развития РМП [3]. Использованы данные National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database за период более чем 4 года. Исследована популяция населения в 287 300 485 случаях, РМП выявлен у 447 694. НВAbC найден значительно чаще у лиц кавказской принадлежности по сравнению с контролем (94,7 % против 63,3 %). Это первое исследование в данном направлении, которое показывает, что НВAb, который является серологическим маркером гепатита В, в значительной степени связан с диагнозом РМП. Возможно, эти данные в дальнейшем придется учитывать в эпидемиологии и профилактике РМП. В этом же направлении проведено исследование вируса папилломы человека (ВПЧ) и РМП (L.S. Reinstatler и соавт.) [4]. Изучена популяция 155 650 000 жителей США. Распространенность положительной серологии составила: ВПЧ18 — 5,5 %, ВПЧ16 — 13,2 %, ВПЧ11 — 6,4 %, ВПЧ6 — 17,4 %. Было выявлено 443 948 случаев РМП. Мужчин было 80 %, женщин — 17 %. Положительная серология ВПЧ6 — 18,1 %. Регрессионный анализ показал, что пол, курение, увеличение массы тела, положительная серология ВПЧ6 приводят к увеличению частоты возникновения РМП.

Регрессия опухоли и прогрессирование после иммунотерапии остаются предметом исследования

I. Hwang и соавт. [5]. Гиперпрогрессирование определялось как увеличение более чем на 50 % границ опухоли по данным компьютерной томографии до лечения и более чем в 2 раза увеличение скорости роста опухоли по сравнению с предыдущим. Оценивали по критериям RECIST на основании 2 сканов компьютерной томографии до лечения и через 2 мес с момента начала лечения. В исследование были включены 102 пациента с опухолью почек и 101 больной уротелиальным раком. Средний возраст составил 64 года, 70 % мужчин. Очаги метастазирования: ЛУ (66 %), легкие (51 %), кости (34 %). Гиперпрогрессирование наблюдалось у 13 (5,7 %) из 203 больных. Средняя общая выживаемость при прогрессировании и гиперпрогрессировании соответственно составила 7,3 и 3,5 мес. Гиперпрогрессирование чаще наблюдалось при уротелиальном раке, чем при опухолях почек (11 % против 0,9 %; $p = 0,01$). Мультивариационный анализ показал, что при уротелиальном раке метастазы в печени, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и гипоальбуминемия были независимыми факторами прогноза.

Профилактическое введение вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена) длительное время остается стандартом терапии, однако имеются противопоказания и побочные реакции, не всегда позволяющие закончить намеченное лечение. Продолжается поиск альтернативных лекарств для снижения риска развития рецидива. Так, L. Thomas и соавт. изучали БЦЖ-профилактику и сравнивали только с одним из химиопрепаратов [6]. Целью этой работы явилось изучение эффективной последовательности введения гемцитабина и доцетаксела у БЦЖ-чувствительных больных. Проводили 6 недельных инстилляций гемцитабина (1 г в 50 мл физиологического раствора) с последующим немедленным введением доцетаксела (37,5 мг в 50 мл физиологического раствора). Затем пациентам проводили ежемесячную поддерживающую терапию. Отсутствие новых образований и проведение цистэктомии (ЦЭ) считались положительным эффектом лечения. Из 30 больных 24 (80 %) имели высокий риск прогрессирования заболевания. Через 3 мес успех лечения составил 96 %, через 1 год — 89 %, через 2 года — 89 %. Отмечалась удовлетворительная переносимость лечения, все пациенты кроме одного закончили лечение. Наблюдались следующие побочные эффекты: поллакиурия — 30 %, дизурия — 26 %, гематурия — 23 %, редукция дозы или отсрочка потребовалась в 16 % случаев.

Эффективность митомицина С изучалась у 2243 больных НИ РМП в ближайшие и отдаленные сроки в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании J. Bosschiet и соавт. [7]. Инстилляций митомицином С проводили в течение 24 ч и через 2 нед после трансуретральной резекции у больных НИ РМП низкого, промежуточного и высокого

риска. Для больных групп промежуточного и высокого риска изучена 3-летняя безрецидивная выживаемость, у больных группы низкого риска — 5-летняя. Для пациентов всех групп частота риска рецидива составила 27 % при немедленном введении и 36 % в отсроченном введении. Частота побочных эффектов при немедленном и отсроченном введении составила соответственно 25 и 22 %. Сделан вывод о том, что немедленная инстиляция снижает частоту риска развития рецидива и должна использоваться в клинической практике.

Более трудная ситуация отмечается в случаях резистентности к БЦЖ-терапии у больных НИ РМП. Поиск новых препаратов или их комбинаций является актуальной задачей. Для решения этой проблемы G. DeCastro и соавт. представили результаты исследования I фазы внутривезикулярного введения кабазитаксела, гемцитабина и цисплатина для лечения пациентов с НИ РМП, не ответивших на БЦЖ-терапию [8]. Гемцитабин и кабазитаксел вводили каждую неделю, цисплатин — через неделю; цикл 6 нед. Полная регрессия определялась как полное отсутствие опухоли и отрицательный результат анализа мочи на цитологию. Этим больным через 1 или 2 мес проводили поддерживающую терапию в 1-й и 2-й годы, в целом до 24 мес. До лечения период наблюдения составил 13 мес. Все больные получали не менее 2 курсов БЦЖ-терапии, и 17 (94 %) из 18 пациентов были рефрактерны к ней. Все больные имели низкую степень дифференцировки (high grade) опухоли, 9 (50 %) из 18 — стадию T1, 12 (67 %) из 18 — карциному *in situ*. Дозолимитирующей токсичности не отмечено. Первоначальная полная регрессия составила 94 %, по окончании срока наблюдения 4 (22 %) больных имели рецидив в среднем через 9,5 мес. У 2 пациентов зафиксирован рецидив в задней уретре, 3 (17 %) больных через 12 мес выполнена ЦЭ, 14 (78 %) пациентов к концу наблюдения не имели рецидива.

Активно изучаются новые иммунотерапевтические препараты для лечения больных, не ответивших на внутривезикулярную БЦЖ-терапию. A.V. Balaz и соавт. провели исследование пембролизумаба [9]. Препарат вводили по 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед в течение 24 мес или до развития рецидива, прогрессирования, или неприемлемой токсичности (протокол KEYNOTE-057). У 103 (71,8 %) больных была только карцинома *in situ*. Среднее количество инстилляций БЦЖ составило 12. Полная регрессия через 3 мес — 38,8 %. Среди 40 больных с полной регрессией в срок 3 мес у 72,5 % проведена поддерживающая терапия в среднем в течение 14 мес, у 80,2 % — в течение ≥ 6 мес. У 10 (25,0 %) пациентов развился рецидив заболевания после полной регрессии в период наблюдения. До завершения исследования не отмечено прогрессирования в мышечный слой или появления метастазов.

Побочные эффекты зафиксированы у 65 (63,1 %) больных. Чаще всего наблюдались зуд (10,7 %), усталость (9,7 %), диарея (8,7 %), гипотиреозидизм (5,8 %) и сыпь (5,8 %). Побочные эффекты III–IV степеней тяжести зарегистрированы у 13 (12,6 %) пациентов, иммуноопосредованная реакция – у 19 (18,4 %).

Иммунотерапевтические препараты также изучаются при рецидивах НИ РМП. В исследование I фазы оценки безопасности и переносимости внутривенного введения пембролизумаба при рецидивном НИ РМП (V.K. Woodcock и соавт.) были включены больные со статусом активности 0–1 по шкале ECOG и адекватной функцией почек и печени. Пембролизумаб вводили 1 раз в неделю в течение 6 нед. Начальная доза составила 50 мг и возрастала до 100 мг, в последующем – до 200 мг. Доза 200 мг не требовала прекращения лечения. Приемлемая токсичность позволила авторам рекомендовать препарат для исследования II фазы [10].

Цистэктомия остается наиболее радикальным методом лечения РМП. Широкое внедрение роботической техники находит все больше сторонников выполнения этой операции с помощью менее инвазивной технологии. Продолжаются дебаты «за» и «против» по сравнению методов оперативных вмешательств. В рамках международного исследования эффективности робот-ассистированной (РАЦЭ) и открытой (ОЦЭ) ЦЭ в современной когорте больных РМП [11] оценены результаты 2713 больных в разных центрах Европы и США в период с 2006 по 2018 г. РАЦЭ перенес 971 (36 %) пациент, ОЦЭ – 1705 (64 %). В период 2006–2007 гг. частота выполнения РАЦЭ составляла – 14 %, в 2016–2018 гг. – 58 %. Больные, которым выполняли РАЦЭ, были моложе, чем леченные ОЦЭ. При РАЦЭ мужчин было больше, стадия pT ниже, а также меньше выявлено поражений ЛУ. Время выполнения операции составило 360 мин. При РАЦЭ больше удалялось ЛУ. При РАЦЭ были значительно меньшие кровопотеря (400 мл против 800 мл) и длительность госпитализации (9 дней против 19 дней). Не выявлено различий по частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде – повторные операции или периоперационная смерть. После РАЦЭ чаще требовалась повторная госпитализация ($p = 0,002$).

Прогнозирование течения заболевания, осложнений после оперативных вмешательств постоянно является предметом исследований. А. Pinto и соавт. представили факторы прогноза до операции как предиктор развития рецидива и выживаемости после ЦЭ [12]. Изучались хирургические факторы, которые коррелировали с риском рецидива и выживаемостью (без ХТ). Проведен анализ лечения 158 больных. Средняя общая выживаемость составила 51 мес, средняя выживаемость без рецидива – 39 мес. Факторами, которые влияли на безрецидивную выживаемость,

явились: статус ECOG (0 против 1; 72 мес против 20 мес; $p = 0,014$), уровень гемоглобина (нормальный против низкого; 144 мес против 21 мес; $p = 0,001$), хирургический край (есть против нет; 39 мес против 11 мес; $p = 0,004$), статус ЛУ (pN0 против pN+; 119 мес против 18 мес; $p < 0,001$) и стадия pT (pT2 против pT3–4; 167 мес против 20 мес; $p < 0,001$). Другие факторы (уровень нейтрофилов/лимфоцитов, тромбоцитоз, клиренс креатинина, наличие гидронефроза) были незначимыми. По данным мультивариантного анализа статус ECOG (hazard ratio (HR) 2,32), статус ЛУ (HR 2,0) и уровень гемоглобина (HR 1,71) были независимыми факторами прогноза.

Усилия хирургов постоянно направлены на снижение частоты послеоперационных осложнений. Борьба с инфекцией до РЦЭ и после нее является приоритетной задачей. Н.М. Veano и соавт. изучали влияние длительности стояния стентов на частоту повторных госпитализаций и мочевых затеклов [13]. Сравнивались 2 группы больных ($n = 177$): в 1-й группе ($n = 102$) выполняли раннее удаление (на 4-й день) стента из уретероилеального анастомоза, во 2-й ($n = 75$) – позднее (на 14-й день). С точки зрения выполнения анастомозов обе группы не различались, за исключением большего числа формирования интракорпоральных кондуитов при раннем удалении стента. Анализ показал значительно большее число 90-дневных повторных госпитализаций во 2-й группе в связи с развитием сепсиса.

Близкое и часто сопровождающее осложнение – стриктура уретральных анастомозов после ОЦЭ и РАЦЭ. N. Patel и соавт. сравнили 332 РАЦЭ и 1449 ОЦЭ в период с 2009 по 2014 г. [14]. Авторы оценивали развитие стриктур за 6 мес, 1 и 2 года после ЦЭ. Стриктуру определяли как необходимость проведения интервенционных мероприятий после ЦЭ. Частота встречаемости стриктур через 6 и 12 мес была выше при РАЦЭ, чем при ОЦЭ – 12,1 и 7,0 % ($p < 0,01$), 15,0 и 9,5 % ($p = 0,01$) соответственно. В период наблюдения 2 года частота развития стриктур не отличалась и составила 14,6 и 11,4 % ($p = 0,29$). Анализ показал, что частота развития стриктур ассоциировалась с предоперационным гидронефрозом.

Анализ показал, что в связи с особенностью распространения опухоли мочевого пузыря у 30–50 % пациентов заболевание сопровождается в той или иной степени нарушением функции почек. Наиболее эффективной схемой лечения метастатического РМП является комбинация с цисплатинсодержащими препаратами. Основной побочный эффект цисплатина – почечная токсичность. При определении неподходящих для платины больных метастатическим уротелиальным раком приходится заменять препараты платины на другие, что резко снижает эффективность проводимого лечения. В связи с этим нужны четкие

критерии определения когорты больных, которым нельзя проводить ХТ цисплатином. В 2019 г. на ASCO (American Society of Clinical Oncology) было дано определение больных метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для платины [15]. В связи с тем, что место препаратов платины в настоящее время занимают иммунотерапевтические препараты, это имеет большое практическое значение. Авторы опросили 56 медицинских онкологов в США, используя единые параметры (1-й раунд) и основываясь на ответах, провели 2-й раунд. Эксперты предложили использовать для определения неподходящих для платины больных 1 из 5 параметров: статус активности ECOG >3; клиренс креатинина <30 мл/мин; периферическая нейропатия >III; сердечная недостаточность по классификации NYHA >3; статус активности ECOG 2 и клиренс креатинина <30 мл/мин.

Появление на рынке новых иммунотерапевтических препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического уротелиального рака.

Е. Zaffuto и соавт. изучили влияние неоадьювантной терапии пембролизумабом на интра- и периоперационные осложнения после РЦЭ [16]. В исследование были включены 802 пациента, которым выполнена радикальная операция, 61 больному проведена неоадьювантная ХТ по схеме M-VAC, 52 больным — неоадьювантная терапия пембролизумабом, у 689 больных отсутствовало лечение. Среднее время операции при неоадьювантной ХТ составило 379 мин, при неоадьювантной терапии — 401 мин, при отсутствии лечения — 372 мин. Послеоперационные осложнения развились в 45,4; 45,9 и 63,6 % случаев соответственно. Мочевые осложнения, потребовавшие проведения нефростомии, были отмечены у 3,6; 6,6 и 15,4 % пациентов соответственно. В заключении авторы отметили, что применение пембролизумаба обеспечивает высокую частоту рТ0 после РЦЭ и не увеличивает частоту пери- и послеоперационных осложнений.

Все больше возрастает использование ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, что требует постоянного анализа и в ряде случаев пересмотра позиций этих препаратов в клинической практике. R.B. Parikh и соавт. приводят данные США по этому вопросу [17]. Национальное руководство США не рекомендует проводить ХТ в случае близкого (6 мес) окончания жизни при прогрессировании заболевания. В большинстве случаев онкологи имеют низкий порог возможности для начала ХТ в конце жизни из-за статуса больного и токсичности препаратов. Использовалась база данных Flatiron Health для изучения тенденций назначения иммунотерапевтических препаратов, химиопрепаратов и системной терапии. Соотношение этих видов

терапии в последние 30 и 60 дней жизни для ХТ и системной терапии соответственно составило 17,0 и 29,8 %. Ежеквартальная пропорция иммунотерапевтических препаратов в течение 60 дней возрастала от 1 до 23 %. В период исследования отмечено снижение частоты назначения ХТ и системной терапии. Зарегистрирован резкий рост назначения иммунотерапевтических препаратов в группе больных со статусом ECOG ≥ 2 , но не изменилось их применение у пациентов со статусом ECOG 0–1. Отмечен рост использования системной терапии и иммунотерапии с 17,4 до 34,8 %, особенно назначение последних в конце жизни. Авторы считают, что эти данные по диспропорции назначения иммунотерапевтических препаратов должны быть внесены в рекомендации по лечению больных с этой патологией.

Лечение РМП должно охватывать различные сферы здоровья пациентов. Только радикальное хирургическое лечение не позволяет полностью восстановить физические и психические функции организма. Даже после излечения и при наблюдении в отдаленные сроки реабилитация больных остается социальной проблемой. О. Ayyash и соавт. использовали Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) — Medicare data [18]. Изучены данные больных МИ РМП в период с 2008 по 2013 г. с целью — выявить психиатрический диагноз, а также определить его влияние на выживаемость пациентов. По критериям включения в исследование вошли 4247 больных, у 1510 (35 %) из них были выявлены психиатрические заболевания после установления диагноза РМП. Основными диагнозами были депрессия (13 %), злоупотребление алкоголем и наркотиками (12 %), тревожность (11 %). Больные РМП с психиатрическим диагнозом имели более высокую смертность — до 60 %. Проводимая паллиативная терапия у этих больных не улучшала качества жизни. В заключении подчеркивается, что необходимо обратить внимание на проведение социально-адаптированной терапии после лечения РМП.

Наиболее сложной проблемой является лечение распространенного РМП. В таблице представлены рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 по лечению РМП [19].

Как видно из представленных в таблице данных, рекомендации группы препаратов различаются в зависимости от подходящих и неподходящих для цисплатина. Также учитывается экспрессия PD-L1.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по сравнительной эффективности различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов и химиопрепаратов. На рис. 1 представлен дизайн исследования KEYNOTE-045 по сравнительной эффективности пембролизумаба и различных химиопрепаратов [20].

Рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 по лечению рака мочевого пузыря
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 for bladder cancer treatment

Линия терапии Therapy line	Стандартные режимы Standard regimen
1-я (подходящая для цисплатина) 1 st (compatible with cisplatin)	Гемцитабин + цисплатин (категория 1) DD-MVAC + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (категория 1) Gemcitabine + cisplatin (category 1) DD-MVAC + granulocyte-colony stimulating factor (category 1)
1-я (неподходящая для цисплатина) 1 st (incompatible with cisplatin)	Гемцитабин или карбоплатин Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Другие режимы: Гемцитабин Гемцитабин + паклитаксел Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции) Gemcitabine or carboplatin Atezolizumab (only with high expression of PD-L1) Pembrolizumab (only with high expression of PD-L1) Other regimens: Gemcitabine Gemcitabine + paclitaxel Ifosfamide + paclitaxel + gemcitabine (with satisfactory renal function)
1-я (неподходящая для карбоплатина) 1 st (incompatible with carboplatin)	Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Atezolizumab (regardless of PD-L1 expression) Pembrolizumab (regardless of PD-L1 expression)

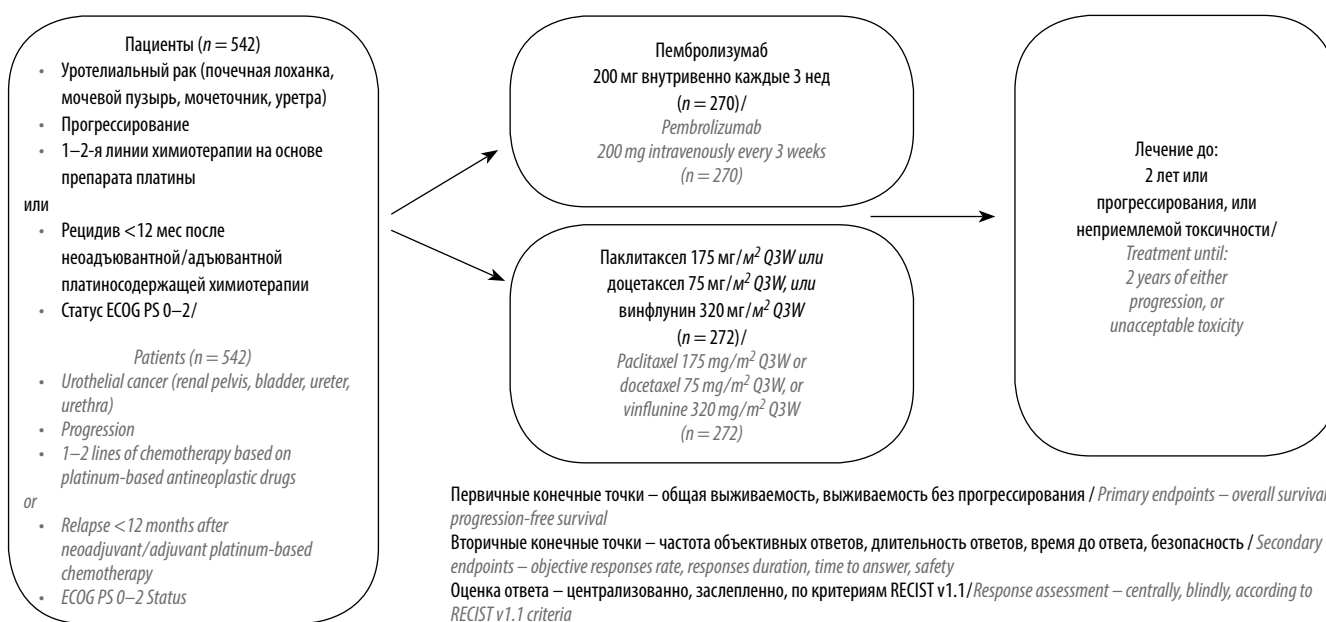


Рис. 1. Дизайн рандомизированного, открытого исследования III фазы KEYNOTE-045

Fig. 1. Design of KEYNOTE-045, randomized, open study phase III

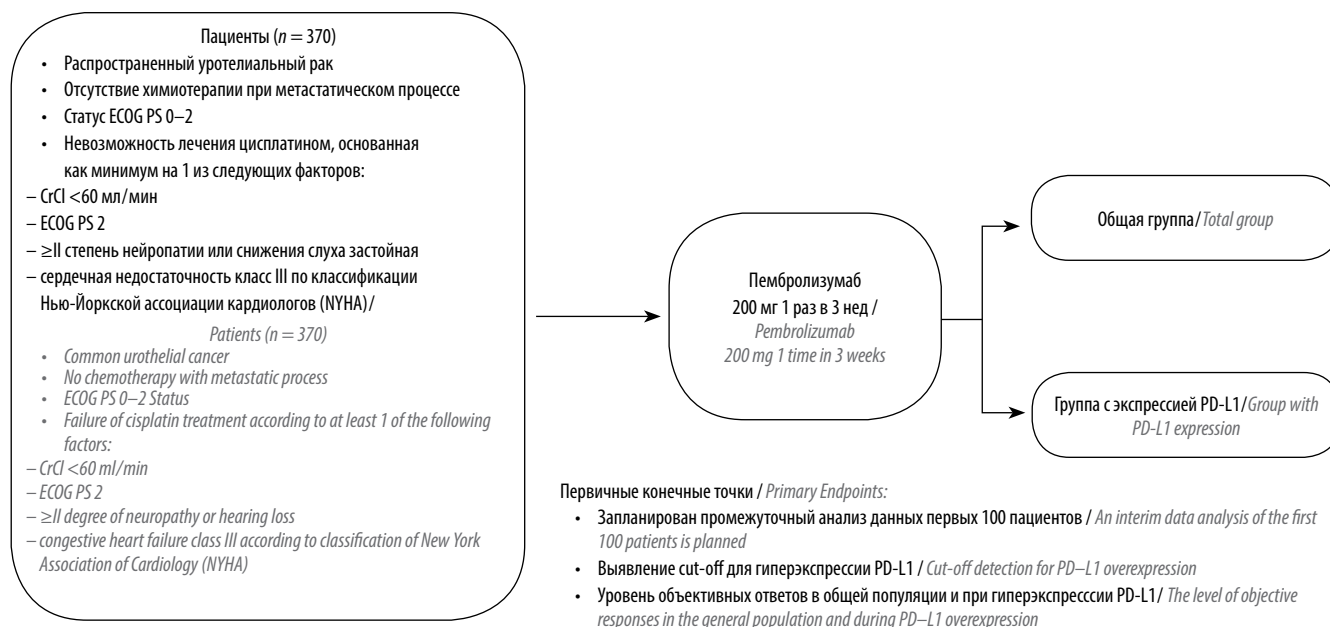


Рис. 2. Дизайн исследования KEYNOTE-052 пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью лечения цисплатином

Fig. 2. KEYNOTE-052 design, studying pembrolizumab as the 1st line treatment in patients with failed cisplatin treatment

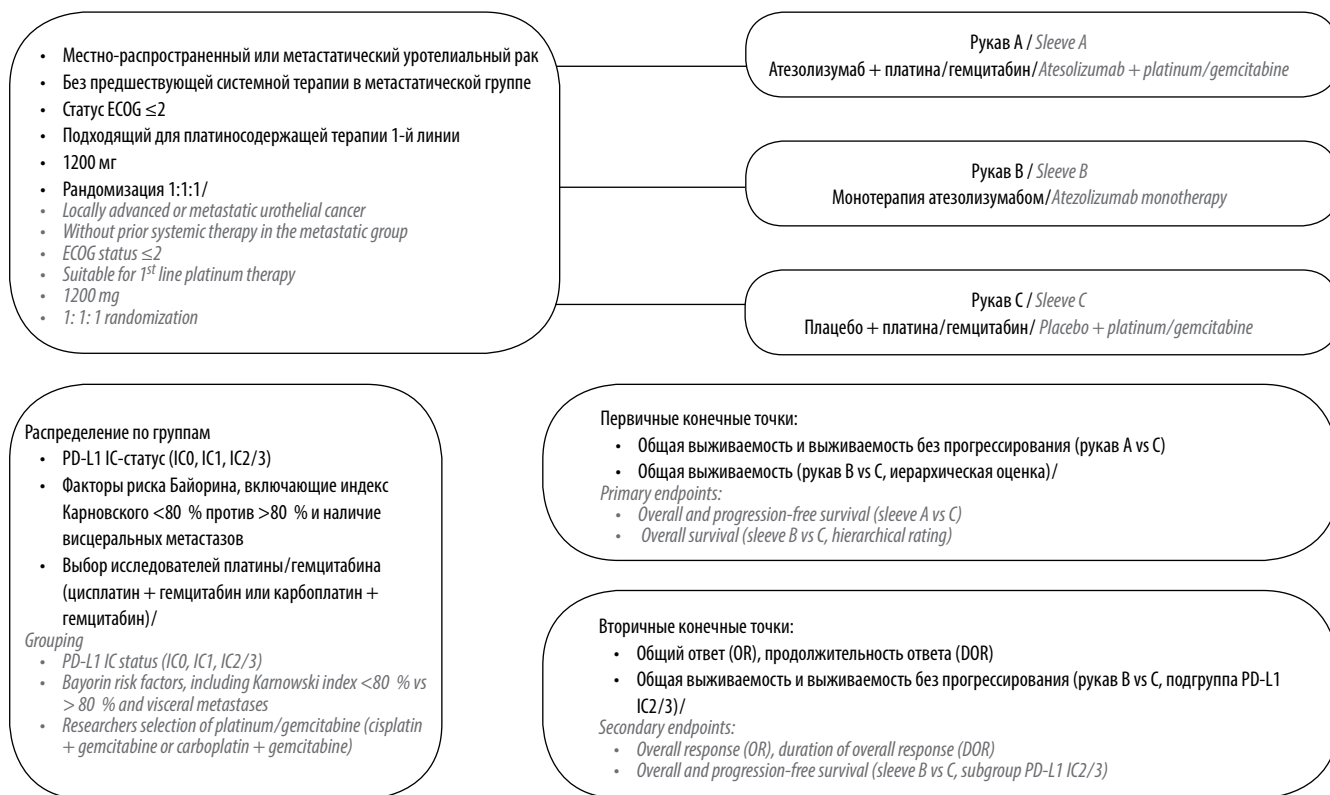


Рис. 3. Дизайн исследования IMvigor130

Fig. 3. IMvigor130 study design

В исследованиях пембролизумаба для оценки экспрессии PD-L1 применяется показатель CPS (combine positive score) — число клеток, имеющих на поверхности

PD-L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги), от общего числа клеток, выраженное в единицах. Уровень экспрессии определялся централизованно

иммуногистохимически с использованием антител 22C3 (Daco) и CPS. Доказана важная прогностическая роль экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках. Несмотря на то что включение иммунных клеток в алгоритм подсчета уровня экспрессии PD-L1 добавляет определенные сложности, это может быть актуально для клинических исследований и клинической практики. При уротелиальном раке оценка экспрессии PD-L1 иммунными клетками в дополнение к опухолевым может улучшить возможности предсказания ответа на иммунотерапию.

Полученные данные показали, что использование пембролизумаба эффективнее, чем ХТ, по всем показателям, в частности по общей выживаемости (медиана 10,3 мес против 7,4 мес, 24-месячная 27 % против 14 %), выживаемости без прогрессирования (18-месячная 15 % против 5 %), частоте объективных ответов (21 % против 11 %) и длительности ответа. Таким образом, применение пембролизумаба имеет преимущество в профиле безопасности и качестве жизни.

Другое исследование KEYNOTE-052 было направлено на изучение эффективности пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью проведения лечения цисплатином (рис. 2) [21].

Помимо объективного ответа изучались частота и длительность ответов в зависимости от количества

иммунных клеток, покрывающих опухоль. Выявлено, что длительность ответа на проводимое лечение строго коррелировала с показателем CPS [22]. В общей популяции 370 больных медиана наблюдения составила 30,1 мес. При CPS <10 длительность ответа составила 18,3 мес, при CPS ≥10 медиана наблюдения не достигнута. При CPS ≥10 у половины пациентов отмечен объективный ответ на проводимое лечение, у каждого 5-го пациента — полный ответ.

Данные по исследованию другого ингибитора контрольных точек атезолизумаба представлены в исследовании IMvigor130 (рис. 3) [23].

Проведено сравнительное исследование атезолизумаба в сочетании с химиопрепаратами против плацебо и монотерапии атезолизумабом. Медиана наблюдения во всех группах составила 11,8 мес. Полученные данные подтвердили преимущество в выживаемости без прогрессирования в группе, где в комбинации участвовал атезолизумаб. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению эффективности иммунотерапевтических препаратов в различных комбинациях. Актуальным является изучение доз, последовательности и оптимального сочетания препаратов с различным механизмом деятельности, что позволит улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines 2019 edn.
2. Hinata N., Bando Y., Fujisawa M. MP32-03 Histological investigation of the lymphatic vessel configuration in the human male urinary bladder anatomical basis for metastatic disease. *J Urol* 2019;201(4):442. DOI: 10.1097/01.JU.0000555888.35481.9d.
3. Shee K., Reinstatler L., Stensland K. MP05-13 Hepatitis B serology is a novel risk factor for bladder cancer. *J Urol* 2019;201(4):44. DOI: 10.1097/01.JU.0000555888.35481.9d.
4. Reinstatler L.S., Shee K., Stensland K.D. et al. Re-examining an old trend: the association of human papillomavirus and bladder cancer. *ASCO* 2019, suppl 362. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.362.
5. Hwang I., Park I., Yoon S.K. et al. Hyperprogressive disease (HPD) in genitourinary (GU) cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *ASCO* 2019, suppl 369. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.369.
6. Thomas L., Steinberg R., Nepple K.G. et al. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in the treatment of BCG-naïve patients with non-muscle invasive bladder cancer. *ASCO* 2019, suppl 469. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.469.
7. Bosschier J., Nieuwenhuijzen J.A., van Ginkel T. et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73(2):226–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.038.
8. DeCastro G., Anderson C., Pak J. et al. MP43-14 A phase I trial of intravesical cabazitaxel, gemcitabine, and cisplatin (CGC) for the treatment of non-muscle invasive BCG unresponsive urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2019;201:e623. DOI: 10.1097/01.JU.0000556237.51948.9a.
9. Balar A.V., Kulkarni G.S., Uchio E.M. et al. Keynote 057: Phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *ASCO* 2019, suppl 350. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.350.
10. Woodcock V.K., Purhouse K., Butche C. et al. A phase I study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *ASCO* 2019, suppl 406. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.406.
11. Zamboni S., Soria F., Mathieu R. et al. MP32-10 Comparative effectiveness of robotic assisted and open radical cystectomy in contemporary cohorts of bladder cancer patients: an international multicenter collaboration. *J Urol* 2019;201(4):e446. DOI: 10.1097/01.JU.0000555883.61031.df.
12. Pinto A., García L.E., García E. et al. Presurgical anemia as a predictor of relapse and survival in bladder carcinoma treated with cystectomy. *ASCO* 2019, suppl 382. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.382.
13. Beano H.M., He J., Hensel C. et al. Decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy decreases readmissions and urinary infectious complications. *ASCO* 2019, suppl 366. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.366.
14. Patel N., Mark Alshak M.A. et al. Contemporary analysis of ureteroenteric strictures after open and robot-assisted radical cystectomy: a population-based study. *ASCO* 2019, suppl 484. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.484.
15. Gupta S., Sonpavde G., Grivas P. et al. Defining “platinum-ineligible” patients

- with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO 2019, suppl 451. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.451.
16. Zaffuto E., Moschini M., Burgio G. et al. MP32-06 Impact of neoadjuvant pembrolizumab on intra and perioperation complication after radical cystectomy: a comparison with both standard chemotherapy and no adjuvant treatment. J Urol 2019;201:e444. DOI: 10.1097/01.JU.0000555858.32322.f9.
 17. Parikh R.B., Galsky M.D., Gyawali B. et al. Trends in checkpoint inhibitor therapy for advanced urothelial cell carcinoma (aUC) at the end of life: Insights from real-world practice. ASCO 2019, suppl 395. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.395.
 18. Ayyash O., Yabes J., Hugar L. et al. MP05-17 New psychiatric diagnosis is a poor prognostic factor for patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2019;201(4):e45. DOI: 10.1097/01.JU.0000554988.69310.58.
 19. NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder cancer.
 20. Bajorin D.F., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2017, suppl 4501. DOI: JCO.2017.35.15_suppl.4501.
 21. Balar A., Bellmunt J., O'Donnell P.H. et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. ESMO. Ann Oncol 2016;27(6). DOI: 10.1093/annonc/mdw435.25.
 22. Vuky J., Balar A.V., Castellano D.E. et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2018, suppl 4524. DOI: JCO.2018.36.15_suppl.4524.
 23. Grande E., Galsky M., Arranz Arija J.A. et al. IMvigor130: efficacy and safety from a Phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). ESMO. Ann Oncol 2016;27(6). DOI: 10.1093/annonc/mdz394.047.

ORCID автора/ORCID of author

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 20.11.2019. **Принята к публикации:** 16.12.2019.

Article submitted: 20.11.2019. **Accepted for publication:** 16.12.2019.

Реконструктивная пластика при метастазе рака мочевого пузыря в уретру (случай из практики)

М.Н. Тилляшайхов, Е.В. Бойко, Н.Т. Рахимов, Л.П. Корень, Ш.Т. Хасанов, Н.Т. Абдусаматов, А.Х. Атабоев

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Елена Владимировна Бойко boykoelena82@mail.ru

В связи с малым количеством наблюдений стандартная тактика лечения метастатического рака в мочеиспускательный канал все еще не разработана. Однако в настоящее время стало очевидно преимущество комбинированного подхода с применением неоадьювантной лучевой или химиолучевой терапии и хирургического удаления опухоли с учетом ее локализации, размера, степени местной распространенности и наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы. В статье описан клинический случай вторичного поражения уретры метастатического характера из мочевого пузыря.

Ключевые слова: опухоль мочеиспускательного канала, метастатический рак мочеиспускательного канала, имплантационный метастаз, рак мочевого пузыря, резекция уретры, буккальная пластика уретры

Для цитирования: Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Рахимов Н.Т. и др. Реконструктивная пластика при метастазе рака мочевого пузыря в уретру (случай из практики). Онкоурология 2019;15(4):135–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-135-139

Reconstructive plastic surgery for bladder cancer metastasis into urethra (case report)

M.N. Tillyashaykhov, E.V. Boyko, N.T. Rakhimov, L.P. Koren', Sh.T. Khasanov, N.T. Abdusamatov, A.Kh. Ataboev

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan;
383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

Due to few observations, a standard treatment scheme for metastatic cancer into urethra has not been developed yet. However it has become evident, that combined approach using neoadjuvant radiation or chemoradiotherapy together with surgical tumor removal, taking into account its location, size, local prevalence and metastases to regional lymph nodes, is much more effective. The article describes a clinical case of a secondary urethra metastatic lesion from bladder.

Key words: urethra tumor, metastatic urethra cancer, implant metastasis, bladder cancer, urethral resection, urethral buccal plastic

For citation: Tillyashaykhov M.N., Boyko E.V., Rakhimov N.T. et al. Reconstructive plastic surgery for bladder cancer metastasis into urethra (case report). Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):135–9. (In Russ.).

В повседневной клинической практике широкому кругу врачей встречаются так называемые «редкие болезни», о которых мало известно или вообще неизвестно. В литературе о таких заболеваниях часто невозможно найти обобщающую информацию, ранняя диагностика представляет большие трудности, а результаты лечения остаются неудовлетворительными. Поэтому приходится тратить много времени и сил для поиска причин возникновения этих патологий.

К злокачественным опухолям мочеиспускательного канала относятся первичный рак уретры, имплантационный метастатический рак уретры, а также редкие злокачественные новообразования, такие как меланома, рабдомиосаркома и др. Рак уретры является редкой опухолью, на которую приходится менее 1 % всех новообразований мочевыводящих путей.

Был выполнен поиск публикаций на эту тему в Кокрейновской библиотеке, базах данных Medline и Embase с использованием ключевых слов: urethral metastasis. В доступной нам литературе удалось обнаружить упоминания лишь о 600 случаях и 33 индексированные онлайн-статьи. Однако представленные данные, как правило, имеют описательный характер.

Метастатический рак мочеиспускательного канала встречается еще реже. При поражении полового члена метастазирование в кавернозное тело встречается чаще, чем в уретру [1–3]. Метастазирование в половой член в 28 % случаев обусловлено раком предстательной железы, а уретра считается имплантационным метастазом рака мочевого пузыря в 22 % случаев [4, 5]. Вторичное поражение мочеиспускательного канала злокачественными опухолями встречается редко

(0,01–0,05 %), если только не происходит прямого проникновения из первичных новообразований соседних органов [6]. Уретральный метастаз составляет менее 0,02 % всех урологических онкологических заболеваний. Уретральные метастазы были зарегистрированы из толстой кишки, легких, почек и предстательной железы [7]. Стандартизация метастатического поражения раком уретры очень сложна из-за низкого уровня заболеваемости и плохого прогноза. Тем не менее это требует своего решения.

Большинство исследователей в странах СНГ и за рубежом располагают лишь единичными наблюдениями. Поэтому стандартная тактика лечения метастатического рака в мочеиспускательный канал не разработана. Однако в настоящее время стало очевидно преимущество комбинированного подхода с применением неоадьювантной лучевой или химиолучевой терапии и хирургического удаления опухоли с учетом локализации, размера, степени местной распространенности опухоли и наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы [8, 9].

Представляем клиническое наблюдение вторичного поражения уретры метастатического характера из мочевого пузыря.

Клинический случай

Больной С., 45 лет, находился на лечении в отделении онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 25.03.2019 по 15.04.2019. При поступлении предъявлял жалобы на рези при мочеиспускании, слизистые выделения из уретры, периодическое выделение капель крови в начале акта мочеиспускания.

В июне 2017 г. больной начал отмечать периодическую гематурию. Обратился в онкологический диспансер по месту жительства, где по данным цистоскопии по правой стенке мочевого пузыря вблизи устья правого мочеточника было обнаружено образование размером 4,0 × 4,5 см на плотном основании. По результатам ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено, что образование имеет признаки инвазии в мышечные слои, без изменений паравезикальной клетчатки. Данных о наличии вторичных регионарных и отдаленных изменений не получено. Больному поставлен диагноз С-г мочевого пузыря T2N0M0, в связи с чем 26.06.2017 ему была выполнена гемирезекция правой половины мочевого пузыря с уретероцистнеоанастомозом, подвздошно-обтураторная лимфодиссекция. Результат гистологического исследования: уретелиальный рак мочевого пузыря G₃, инвазия в мышечный слой. В лимфатических узлах реактивные изменения. В послеоперационном периоде пациент получал лучевую терапию в общей дозе 40 Гр и 5 курсов адьювантной химиотерапии гемцитабином по 2000 мг (в 1-й и 8-й дни) и карбоплатином в дозе 150 мг. Со слов

больного, от рекомендованной органоуносящей операции он категорически отказался.

При появлении жалоб больной обратился в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, активный. Общий осмотр без особенностей. Локально имеется послеоперационный рубец в надлобковой области. Пальпаторно определяется уплотнение в верхней трети передней уретры. Мочится свободно.

По данным ультразвукового исследования зоны интереса наблюдаются эхокартина доброкачественной гиперплазии предстательной железы, утолщение стенок мочевого пузыря. Данных о наличии опухоли ткани мочевого пузыря не получено. Уретерогидронефроз справа I степени. При сканировании стволочной и головчатой части полового члена в проекции пенильной части уретры определяется солидное образование с неровным, местами нечетким контуром. При продольном сканировании отмечено, что образование занимает примерно 50 мм длины уретры (рис. 1). Дифференцировать спонгиозное тело уретры не представляет возможности. Кавернозные тела по данным эхограмм не заинтересованы в неопроцесс. При доплерографическом усилении в проекции опухолевых масс определяется усиленный сосудистый рисунок (рис. 2). Подвздошные лимфатические узлы не увеличены. Паховые лимфатические узлы размерами 5 × 10 и 6 × 12 мм с сохранением кортикомедулярной дифференцировки.

Больному 27.03.2019 под спинальной анестезией проведена уретероцистоскопия. Вход в уретру свободен. На 3 см от наружного отверстия мочеиспускательного канала определяется рыхлое образование, при контакте легко кровоточит. Уретра в перепончатой и простатической частях без особенностей. Цистоскопическая

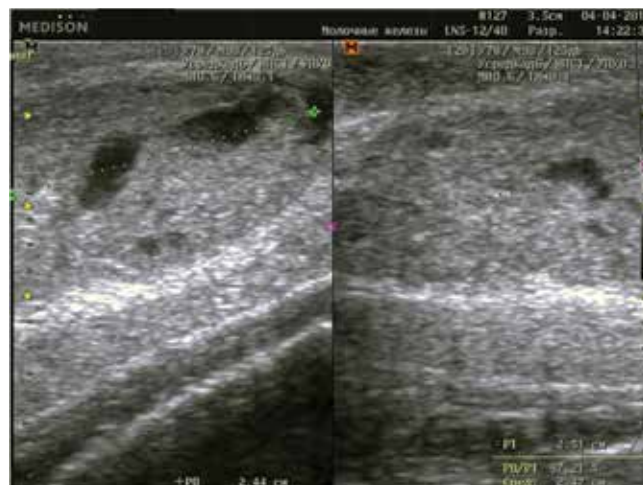


Рис. 1. Продольное ультразвуковое сканирование передней (пенильной) уретры: эхокартина солидного образования уретры

Fig. 1. Longitudinal ultrasound scan of an anterior (penile) urethra: echocardiography of an urethral solid formation

картина мочевого пузыря без признаков рецидива опухоли. Выполнена биопсия из опухоли уретры. Патогистологическое заключение: уротелиальный рак.

По данным магнитно-резонансной томографии в дистальных отделах уретры по левой боковой стенке на расстоянии 18 мм от головки полового члена определяется участок патологической интенсивности размером $61 \times 23 \times 18$ мм с гипоинтенсивными сигналами характеристиками в режимах T2- и T1-ВИ. Перепончатая и предстательные сегменты канала сохранены (рис. 3).

По решению консилиума больному 05.04.2019 проведена операция в объеме: меатомия, резекция

уретры, буккальная пластика уретры. После установления мочевого катетера Фолея № 18 под общим интубационным наркозом выполнена меатомия, уретротомия. При ревизии по передней окружности уретры за головчатой частью отмечается опухолевая ткань мягкой консистенции, занимающая длину 50 мм (рис. 4). Проксимальная часть уретры чистая. Проведена плоскостная резекция измененной части уретры в пределах здоровых тканей (рис. 5). Макроскопически опухоль имеет неинфильтративный характер роста. При ревизии признаки инфильтрации белочной оболочки кавернозных тел не определяются. Решено было

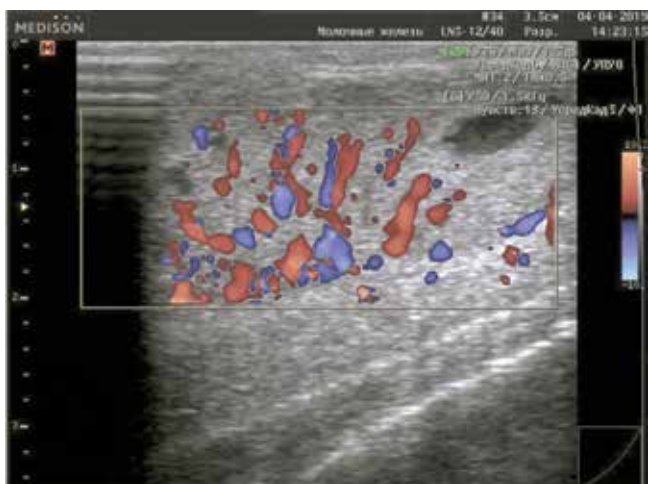


Рис. 2. Усиленный кровоток в проекции опухолевого узла при ультразвуковой доплерографии

Fig. 2. Ultrasound dopplerography of the increased blood flow in tumor node projection

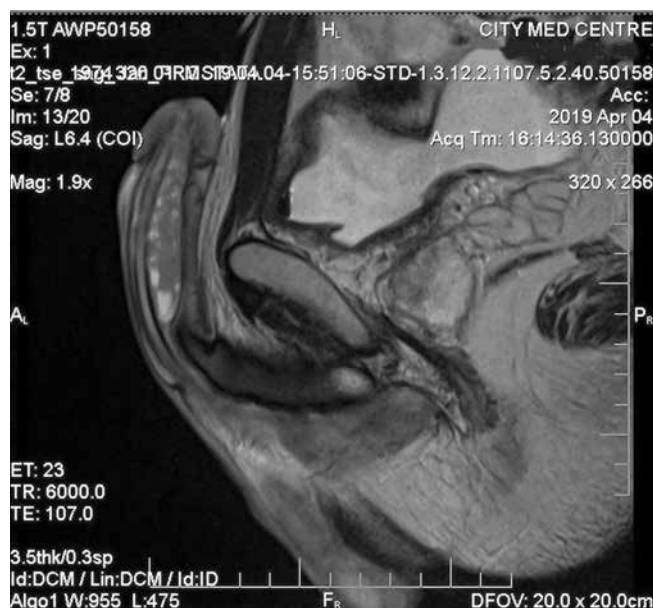


Рис. 3. Магнитно-резонансная картина опухоли уретры

Fig. 3. Magnetic resonance result of an urethral tumor



Рис. 4. Этап операции: уретротомия; визуализируется опухоль по передней окружности губчатой части уретры

Fig. 4. Stage of an operation: urethrotomy; a tumor is visualized along the anterior circumference of the spongy urethra

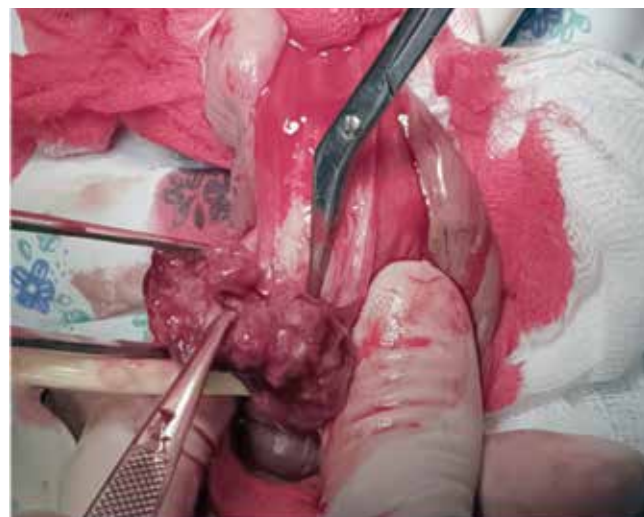


Рис. 5. Этап операции: плоскостная резекция уретры с опухолью

Fig. 5. Stage of an operation: planar resection of urethra with tumor

выполнить буккальную пластику. Для этого иссечен участок щечной области слизистой оболочки с подслизистым слоем размером 7×2 см (рис. 6). Дефект слизистой оболочки щеки восстановлен атравматическими узловыми швами. После этого дефект уретры был укрыт трансплантатом и фиксирован рассасывающимися узловыми швами (рис. 7). На мочевом катетере и дренажной трубке sh3 проведена послойная пластика задней стенки уретры и кожи (рис. 8).

Удаленная опухоль серо-бурого цвета, мягкой консистенции, имеет размер 5×2 см (рис. 9). Длительность операции составила 75 мин. Патогистологическое заключение: уротелиальный рак G₃.

Послеоперационный период протекал гладко. Раны ротовой полости и уретры зажили первично. После удаления уретрального катетера пациент в течение 7 дней



Рис. 6. Этап операции: иссечение участка слизистой оболочки щечной области

Fig. 6. Stage of an operation: dissection of buccal mucous membrane



Рис. 7. Этап операции: покрытие трансплантатом дефекта уретры

Fig. 7. Stage of an operation: covering urethral defect with a graft

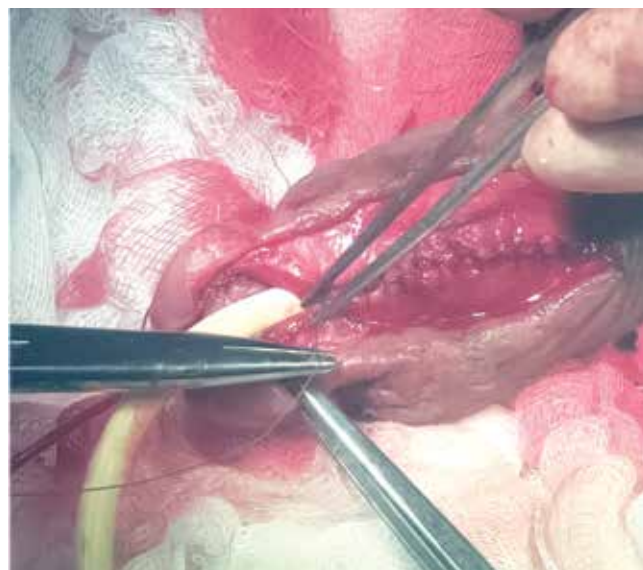


Рис. 8. Этап операции: восстановление уретры

Fig. 8. Stage of an operation: urethral reconstruction



Рис. 9. Макропрепарат удаленной опухоли

Fig. 9. Gross specimen of the removed tumor

наблюдался амбулаторно (мочеиспускание свободное, безболезненное). Больному была назначена химиотерапия по схеме: цисплатин в дозе 100 мг однократно в 1-й день, гемцитабин в дозе 2000 мг в 1-й и 8-й дни. В послеоперационном периоде пациенту проведены 4 курса полихимиотерапии по указанной схеме.

При последнем обращении через 4 мес после хирургического лечения пациент жалоб не предъявляет, мочится адекватно. В динамике данных о рецидивировании процесса не получено.

Представлен редкий случай периодической инициальной гематурии, вызванной метастатическим одиночным узлом в уретре, как результат имплантационного метастазирования рака мочевого

пузыря. Диагноз вторичного поражения уретры был установлен по клиническим подозрениям, на основании анамнеза пациента и с изучением морфологии опухоли. Метастазирование рака мочевого пузыря в уретру встречается редко. Лечение должно быть междисциплинарным с индивидуальным подходом. Хирургическое вмешательство — вариант лечения, но решения должны приниматься на основании

результатов обследования, наличия объема местного поражения тканей метастатического узла, а также признаков отдаленного метастазирования.

Это 2-й случай в нашей практике с применением ступенчатой диагностики и хирургическим лечением. Мы считаем, что это эффективный способ лечения пациентов, у которых прогноз в среднесрочной перспективе положительный.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Blocksom B.H. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. *J Urol* 1957;78(4):398–401.
2. Chitale S.V., Burgess N.A., Sethia K.K. et al. Management of urethral metastasis from colorectal carcinomas. *ANZ J Surg* 2004;74(10):925–7. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03081.x.
3. Hung C.F., Lee C.H., Hung S.W. et al. Invasive adenocarcinoma of the prostate with urethral tumor. *J Chin Med Assoc* 2010;73(2):101–3. DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70010-1.
4. Abeshouse B.S., Abeshouse G.A. Metastatic tumors of the penis: a review of the literature and a report. *J Urol* 1961;86:99–112. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)65117-6.
5. Blanco Díez A., Ruibal Moldes M., Rodríguez-Rivera García J. et al. Metastasis of prostatic carcinoma to the urethra: report of a case. *Actas Urol Esp* 2003;27(9):735–8. DOI: 10.1016/s0210-4806(03)73006-x.
6. Tefilli M.V., Gheiler E.L., Shekarriz B. et al. Primary adenocarcinoma of the urethra with metastasis to the glans penis: successful treatment with chemotherapy and radiation therapy. *Urology* 1998;52(3):517–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00224-6.
7. Fukata S., Inoue K., Moriki T., Shuin T. A solitary metastasis of renal cell carcinoma to the urethra. *J Urol* 2000;163(4):1245–6.
8. Iverson A.P., Blackard C.E., Schulberg V.A. Carcinoma of the prostate with urethral metastases. *J Urol* 1972;108(6):901–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)60902-9.
9. Zardawi I., Chong P. Metastatic prostate cancer to the urethra masquerading as urothelial carcinoma. *Urol Case Rep* 2016;7:33–6. DOI: 10.1016/j.eucr.2016.03.007.

Вклад авторов

М.Н. Тилляшайхов: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных;
Е.В. Бойко: сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Н.Т. Рахимов: написание текста рукописи;
Л.П. Корень, А.Х. Атабоев: разработка концепции и дизайна исследования;
Ш.Т. Хасанов, Н.Т. Абдусаматов: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

M.N. Tillyashaykhov: developing the research concept and design, analysis of the obtained data;
E.V. Boyko: material collection and processing, article writing;
N.T. Rakhimov: article writing;
L.P. Koren', A.Kh. Ataboev: developing the research concept and design;
Sh.T. Khasanov, N.T. Abdusamatov: collection and processing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 24.08.2019. Принята к публикации: 26.09.2019.

Article submitted: 24.08.2019. Accepted for publication: 26.09.2019.

В России одобрено новое показание для пембролизумаба в комбинации с акситинибом в терапии 1-й линии больных распространенным почечно-клеточным раком

In Russia, a new indication for pembrolizumab in combination with axitinib in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma has been approved

3 декабря 2019 г. компания MSD объявила о том, что Минздравом России одобрено новое показание для пембролизумаба. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком всех групп риска IMDC.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является важной медико-социальной проблемой в России. Рак почки составляет около 4,7 % в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в России регистрируется более 23 тыс. случаев данной патологии, при этом IV стадия заболевания отмечается у каждого 5-го пациента с вновь установленным диагнозом, одногодичная летальность в 2018 г. составила 14,5 %, число умерших в 2018 г. — 8448 человек. За период с 2008 по 2018 г. заболеваемость ПКР в России выросла на 38 %, среднегодовой темп прироста составил 3,18 %. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 60–69 лет, средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ПКР — 62,8 года. По данным на конец 2018 г. на учете в онкологических учреждениях страны состояло более 177 тыс. пациентов с ПКР [1]. К факторам риска заболевания относятся курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте (прежде всего красителей и растворителей), а также высокое артериальное давление.

Последние открытия в области иммуноонкологии привели к новым возможностям лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и увеличения их продолжительности жизни. Иммуноонкологические препараты усиливают естественную способность иммунной системы бороться с опухолью. В отличие от химиотерапии (которая ингибирует клеточное деление быстрорастущих опухолевых клеток) и таргетной терапии (воздействующей на различные молекулярные мишени на опухолевых клетках) иммуноонкологические препараты воздействуют на различные компоненты иммунной системы, в том числе на точки иммунного контроля, в норме отвечающие за регулирование работы иммунной системы.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1

на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 г. в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии.

В России препарат был зарегистрирован в ноябре 2016 г. В настоящее время он одобрен к применению по 14 показаниям для лечения пациентов с различной локализацией опухолевого процесса.

Показания для применения пембролизумаба:

- **меланома:**
 - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой,
 - в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения;
- **немелкоклеточный рак легкого:**
 - в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (*EGFR*) или киназы анапластической лимфомы (*ALK*),
 - в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого,
 - в качестве монотерапии 1-й линии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или *ALK*,

- в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах *EGFR* или *ALK* пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде чем им будет назначено лечение препаратом;

- **рак головы и шеи:**

- для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины;

- **классическая лимфома Ходжкина:**

- для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после 3 и более предшествующих линий терапии;

- **уротелиальная карцинома:**

- для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности CPS (combined positive score) ≥ 10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1,
- для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины;

- **рак желудка:**

- для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения 2 и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu;

- **злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности:**

- для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию;

- **гепатоцеллюлярная карцинома:**

- для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ;

- **рак шейки матки:**

- для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Минздравом России одобрено новое показание для пембролизумаба. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР всех групп риска IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium — прогностическая модель для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных ПКР). Пембролизумаб и акситиниб — первая доступная в России комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно увеличить показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоту объективного ответа по сравнению с сунитинибом для пациентов всех групп риска ПКР. Комбинированная терапия позволяет одновременно подавлять ангиогенез опухоли (эффект применения ингибитора тирозинкиназ — акситиниба) и предотвращать уклонение опухоли от иммунного контроля организма (использование PD-1 ингибитора — пембролизумаба).

Регистрация нового показания основана на результатах клинического исследования III фазы KEYNOTE-426, в котором пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с распространенным ПКР в 1-й линии терапии [2]. Комбинированный режим продемонстрировал снижение риска смерти на 47 %, значительно увеличивая общую выживаемость, а также снижение риска прогрессирования заболевания на 31 % по сравнению с использованием сунитиниба. Частота объективных ответов у пациентов, получающих пембролизумаб в комбинации с акситинибом, составила 59,3 % по сравнению с 35,7 % в группе сунитиниба, при этом полный ответ наблюдался у 5,8 и 1,9 %, а частичный — у 53,5 и 33,8 % пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом медиана продолжительности ответа не была достигнута. Полученные различия были статистически значимы во всех прогностических группах, включая группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза, независимо от экспрессии PD-L1. Профиль нежелательных явлений оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении пембролизумаба и акситиниба.

Новое показание пембролизумаба высоко востребовано и ожидается специалистами-онкоурологами. Профессор В.Б. Матвеев, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий отделением урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Российского общества онкоурологов, так прокомментировал новость: «Регистрация в России первого режима комбинированной терапии ингибитором PD-1 (пембролизумаб) и ингибитором VEGFR (акситиниб) позволит практикующему онкоурологу применять самые современные, патогенетически обоснованные подходы к терапии метастатического ПКР. Российское общество онкоурологов поддерживает внесение данного режима терапии в рекомендации по лечению распространенного ПКР, а также его внедрение в широкую клиническую практику».

Регистрация в России получена вслед за одобрением данного показания в США (апрель 2019 г.) и странах Европейского Союза (сентябрь 2019 г.). Короткие сроки одобрения связаны с активным участием российских клиник в регистрационном исследовании KEYNOTE-426.

«Основанием для регистрации режима комбинированной терапии 1-й линии (пембролизумаб +

акситиниб) стали результаты крупного международного клинического исследования KEYNOTE-426. Мы гордимся, что в России были одни из самых крупных клинических сайтов данного исследования. Участие российских клиник в исследовании KEYNOTE-426 позволило увеличить доступность данной терапии для наших пациентов, а специалисты получили опыт применения новой комбинированной схемы. Регистрация комбинации пембролизумаб + акситиниб открывает возможность назначения самого современного лечения еще большему числу больных распространенным ПКР», — отметил профессор Алексеев Б.Я., д.м.н., заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии, ученый секретарь Российского общества онкоурологов.

Наряду с применением при уротелиальной карциноме новое показание пембролизумаба в терапии 1-й линии ПКР значительно расширит использование иммунотерапии в повседневной онкоурологической практике. Обновленная инструкция по медицинскому применению препарата одобрена Минздравом России и размещена на сайте Государственного реестра лекарственных средств.

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: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. 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.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.