ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая онкология

Ежеквартальный тематический журнал

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ



20-й год издания

Android

iOS

Т. 20, №2, 2019



® ТОМ 20, №2, 2019

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
П.В. Балахнин, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
М.Б. Стенина, д.м.н. (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден ООО «Центр ТОММ», директор *Д.В. Пеховский*
Издается по материалам «Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати. № П 4235 от 28 января 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург, Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 18.06.2019.
Тираж 1200 экз. Объем 10,5 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. (по состоянию на 07.06.2017 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1. **ТЕМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ**

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ
П.С. Борисов, Р.В. Орлова, Э.Э. Топузов **85**

ПРИМЕНЕНИЕ НЕРАДИКАЛЬНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОУРОЛОГИИ
Р.В. Леоненков, П.С. Борисов, А.И. Новиков **98**

СИСТЕМНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОЧКИ
И.В. Тимофеев **113**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРОСТАТЫ
А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут **123**

БУДУЩЕЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОУРОЛОГИИ: ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И/ИЛИ ИММУНОТЕРАПИЯ
Ф.В. Моисеенко **137**

Раздел 2. **ВНЕТЕМАТИЧЕСКИЕ ПУБЛИКАЦИИ**

АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА: МНОГООБРАЗИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ
Н.В. Данилова, И.А. Михайлов, Н.А. Олейникова, П.Г. Мальков **144**

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
Г.М. Манихас, Н.А. Майстренко, А.А. Сазонов **155**

РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕЗА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В СВЕТЕ ИДЕЙ С.Н. АЛЕКСАНДРОВА (К 100-летию со дня рождения)
С.Ф. Вершинина **165**

© П.С. Борисов и др., 2019
УДК 616.6-006
ББК 55.694.69
DOI: 10.31917/2002085

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

[1] Городской клинический онкологический диспансер (Россия, Санкт-Петербург)

[2] Санкт-Петербургский государственный университет (Россия, Санкт-Петербург)

П.С. Борисов[1], Р.В. Орлова[1,2], Э.Э. Топузов[1]

BIOLOGY CHRACTERISTICS IN UROLOGICAL CANCERS DEVELOPEMENT

П.С. Борисов[1]
Кандидат медицинских наук, онколог,
главный специалист по стратегическому развитию,
Городской клинический онкологический диспансер,
198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56.

Р.В. Орлова[1,2]
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой онкологии,
медицинский факультет,
Санкт-Петербургский государственный университет;
главный специалист по лекарственному
противоопухолевому лечению,
Городской клинический онкологический диспансер,
198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56.
E-mail: Orlova_rashida@mail.ru,

Э.Э. Топузов[1]
Доктор медицинских наук,
профессор,
главный врач.
E-mail: eltop@inbox.ru,

P.S. Borisov[1]
Candidate of Medicine,
Chief Specialist for Strategic Development,
Oncologist,
City Clinical Oncology Dispensary,
198255, St. Petersburg, Pr. Veteranov, 56.

R.V. Orlova[1,2]
Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Oncology,
Medical Faculty,
St. Petersburg State University;
Chief Specialist in Drug Antineoplastic Treatment,
City Clinical Oncology Dispensary,
198255, St. Petersburg, Pr. Veteranov, 56.
E-mail: Orlova_rashida@mail.ru,

E.E. Topuzov[1]
Doctor of Medicine, Professor,
Chief Physician.
E-mail: eltop@inbox.ru,

Актуальность. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 3-е место среди всех опухолей по числу генетических мутаций. Новые методики генетического типирования позволили выявить точковые генетические мутации, открыв перспективное направление поиска эффективного лечения для данного вида опухоли.

Цель данной статьи – обзор современных представлений о механизме развития РМП и возможности его внедрения в клиническую практику.

В статье представлен обзор литературы, включивший статистические данные опухолей мочеполовой системы, патогенез развития РМП и перспективных методов лечения данной патологии.

Выводы. РМП является опухолью, сопряженной с большим числом мутаций генов. Современные технологии позволили установить и структурировать генетические события, возникающие в уротелиальной карциноме. Данные точковые генные альтерации рассмотрены как потенциальные мишени, как в отношении оценки прогноза течения заболевания, так и подбора таргетной противоопухолевой терапии. Определение мутационной нагрузки и генетическое секвенирование позволили максимально приблизить информацию о генных альтерациях для понимания практических специалистов.

Ключевые слова: *мышечно-инвазивный РМП, немышечно-инвазивный РМП, генетическое секвенирование, канцерогенез, FGFR3, TP53, люминальный подтип, базальный подтип.*

Relevance. Bladder cancer is the 3rd among all tumors by the number of genetic mutations. Implemention of new techniques in routine clinical practice give us an opportunity to identify genetic changes, open up the prospects for effective treatment depending of the tumor type.

Aim. The purpose of this article is to review the current understanding of the mechanism of bladder cancer and the possibility of its implementation in clinical practice.

Description of the object of study. The article provides an overview of the statistics, pathogenesis of the development and treatment of bladder cancer.

Findings. Bladder cancer is a tumor with a large number of gene mutations. Modern technologies have allowed to establish and structure genetic events arising in the development of bladder cancer. These point gene alterations can serve as potential targets for assessing the prognosis of the course of the disease, as well as the selection of targeted antitumor therapy. Determination of the mutational load and genetic sequencing are methods as close as possible to the understanding of practical specialists.

Keywords: *urothelial carcinoma, muscle invasive bladder cancer (MIBC), non-muscle invasive bladder cancer (NMBC), FGFR3, TP53, oncogene, mutation load, genetic profiling.*

Введение

Изучение биологии роста опухолей мочеполовой системы в эпоху современного лекарственного лечения и малоинвазивных хирургических методик является крайне актуальным. За последние 15 лет произошли радикальные перестройки в понимании механизмов возникновения и развития большинства типов опухолей. Так, из 5 видов урогенетальных раков алгоритмы лечения остаются практически неизменными только для рака яичка и рака полового члена. Первый связаны с достигнутыми успехами в лечении в начале 1980-х, когда летальные формы герминогенных опухолей перешли в разряд курабельных с достигнутым уровнем 5-летней выживаемости более 95%. В отличие от рака яичка, лечение рака полового члена является наименее успешным и в эпоху таргетной терапии и терапии ингибиторами «контрольных точек». Показатели выживаемости, в особенности для местно-распространенных и метастатических форм, не превышают 10%. Однако, вероятно, в ближайшее время ожидается «прорыв» в лечении данного вида рака, благодаря описанной в литературе связи плоскоклеточного рака с вирусом папилломы человека и внедрением в рутинную превентивную медицину вакцинации от данного вируса, как у женского населения, в отношении профилактики развития рака шейки матки, так и рака полового члена у мужчин.

Лечение рака предстательной железы (РПЖ), почки (РП) и мочевого пузыря (РМП) в последнюю декаду кардинально изменилось, в связи с полученными данными об увеличении мОВ при использовании современных методик противоопухолевого лечения.

Успех в лечении РПЖ связан с технологиями малоинвазивной хирургии (робот-ассистированная хирургия, стереотаксическая лучевая терапия), сопровождающимися значительным улучшением качества жизни (QoL). Кроме того, выявлены и индолентные формы РПЖ, для которых может использоваться тактика активного динамического наблюдения, не требующая применения противоопухолевых лекарственных препаратов. Успехи лекарственной терапии касаются гормон-чувствительных опухолей с характеристиками высокого риска прогрессирования, а также для кастрационно-рефрактерного РПЖ.

С 2007 года отмечается рост показателей мОВ у больных метастатическим РП. В первую очередь, это связано с внедрением препаратов «таргетной» терапии, способных воздействовать на различные пути канцерогенеза. Однако с течением времени у больных развивалась резистентность к лечению, а эффективность последующих линий терапии была ниже достигнутых показателей времени без прогрессирования (ВБП) в

первой линии. Использование комбинаций таргетных препаратов не увеличивало их эффективность и сопровождалось развитием нежелательных явлений, значимо снижающих QoL больных. Однако, после открытия нового иммуно-опосредованного механизма развития опухоли появились препараты, способные воздействовать на микроокружение опухоли – ингибиторы «контрольных точек». С тех пор активно исследуются комбинации ингибиторов контрольных точек и таргетных препаратов в лечении метастатического и местно-распространенного рака почки.

Для РМП открытие иммуноонкологических препаратов стало наиболее знаковым среди всех опухолей урогенетального тракта. В первую очередь, это было связано с весьма ограниченным спектром эффективных схем полихимиотерапии и высокой долей противопоказаний к назначению платин-содержащих препаратов. Во вторую очередь, РМП, инвазивная его форма, является крайне генетически нестабильной опухолью, что связано и с быстрым ростом опухоли и достижением фатальных характеристик.

В данном обзоре будут представлены статистические данные наиболее часто встречающихся раков мочеполовой системы. В дальнейшем, авторы сконцентрируют свое внимание на механизмах патогенеза и его клинической значимости уротелиальной карциномы (УК), как наиболее актуальной формы опухоли, претерпевшей кардинальные изменения, как в отношении этиологии и патогенеза, так и в отношении методов эффективной лекарственной противоопухолевой терапии.

Статистические данные

Рак мочевого пузыря. По распространенности РМП занимает 13-е место среди всех онкологических заболеваний и 9-е место среди онкологических заболеваний у мужчин в России [1]. По количеству смертельных исходов уротелиальный рак (УР) находится на 17-м месте [8]. РМП представляет собой разнородную по своему гистологическому строению группу новообразований. Более 90% опухолей мочевого пузыря представлены переходно-клеточным раком. Меньший процент приходится на плоскоклеточный рак и аденокарциному мочевого пузыря. Опухоли с минимальной инвазией составляют около 75% от всех случаев диагностики РМП и представлены не мышечно-инвазивным РМП (НМРМП), распространяющимся до собственной пластины слизистой стенки пузыря, что соответствует градации Ta, T1, CIS по классификации TNM. В 25% случаев опухоль распространяется вглубь стенки, в мышечный и более глубокие слои. Данный вид РМП в мировой литературе описан как мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) [9]. В 10% случаев НМРМП прогрессирует и переходит в мышечно-инвазивную форму.

Истинно инвазивные новообразования возникают в отсутствие предшествующих опухолевых поражений за исключением высоко злокачественной карциномы in situ (CIS). Первичный МИРМП в сочетании с CIS ассоциируется с летальным фенотипом, при котором более чем у 50% больных развиваются метастазы и наступает смерть от уротелиального рака, несмотря на проводимую современную лекарственную терапию.

Рак почки занимает 3-е место среди опухолей мочеполовой системы, составляя около 3% всех злокачественных новообразований у взрослого населения в мире.

Ежегодно в мире регистрируют около 300 тыс. новых случаев РП и более 134 тыс. смертей от этого заболевания. В последние годы заболеваемость РП в мире ежегодно увеличивается на 3–5%, а смертность уменьшается [10]. С 1990 года заболеваемость данной патологией среди мужчин выросла почти в 4 раза, среди женщин – в 2 раза. В то же время смертность имеет тенденцию к снижению [7].

В России в 2017 году зарегистрированы 13556 заболевших мужчин и 11223 женщины, умерли 5180 мужчин и 3206 женщин [1].

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

Длительное, практически бессимптомное течение является причиной поздней диагностики РП: около 40% пациентов на момент постановки диагноза имеют либо большую первичную опухоль, либо отдаленные метастазы. Кроме того, у 30% пациентов с локализованным процессом метастазы развиваются после хирургического удаления первичной опухоли.

Рак предстательной железы. На сегодняшний день РПЖ является одним из наиболее распространенных среди всех злокачественных новообразований и ведущих причин онкологической смертности у мужчин в России [2].

В 2017 году в России зарегистрировано 40785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает 1-е место среди других онкологических заболеваний у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости составляет 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост показателя заболеваемости в России с 2007 по 2017 год составил 70,61%.

Несмотря на существенный рост ранней диагностики и успехи в лечении пациентов на поздних стадиях заболевания, за последние 10 лет стандартизированный показатель смертности от РПЖ вырос с 10,33 до 11,98 на 100 тыс. мужского населения.

Исследование уровня простатического специфического антигена (ПСА) привело к значимому увеличению первичной диагностики локализованных форм РПЖ, тем не менее, частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Так, в 2017 году IV стадия РПЖ выявлена у 19,1% больных. У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2% случаев, а в возрастной группе >70 лет – в 14–16%, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого. Таким образом, РПЖ остается одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Процессы развития рака мочевого пузыря

Регуляция процесса роста и дифференцировки клеток в организме человека находится под строгим контролем двух разнонаправленных регуляторных систем – протоонкогенов и генов-супрессоров. Первая стимулирует клетки к делению в ответ на внешний сигнал, а продукты генов-супрессоров, наоборот, возвращают ее в состояние покоя после прекращения внешнего стимулирования. Нарушение динамического равновесия между этими системами способно привести к инициации процессов злокачественной трансформации клетки. Превращение нормальной клетки в злокачественную – многостадийный и последовательный процесс. Он включает в себя следующие события:

1. Множественные повреждения генов, контролирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, морфогенетические реакции и апоптоз;

2. Повреждение ключевых перекрестных звеньев сигнальных путей;

3. Нарушение нормального синтеза белка.

В конечном счете, злокачественный фенотип опухоли определяется количественным и качественным изменением профиля белковых молекул, вовлеченных в канцерогенез.

Сегодня в качестве этапов канцерогенеза мочевого пузыря рассматриваются повреждения и поломки, накапливающиеся в ДНК опухолевой клетки, как в виде хромосомных изменений, при которых приобретается или теряется материал от целых хромосом, до точковых мутаций в генах в виде замены одного нуклеотида на другой. Также собраны данные об эпигенетической регуляции генной активности, при которых структура ДНК остается сохранной, но в результате ее химической модификации происходит изменение генной экспрессии и как следствие – РНК и белков.

Особенности клинического течения РМП диктуют необходимость поиска параметров, ассоциированных с ранней диагностикой рецидивов опухоли и неблагоприятным исходом заболевания. Одним из возможных путей является поиск прогностических параметров в отношении исхода течения РМП.

Очевидно, что клинические и морфологические характеристики опухолевого роста обусловлены различиями в генотипе опухолей. Проведенные исследования по определению генетических мутаций в отношении РМП установили факт, что НМРМП и МИРМП развиваются по двум независимым молекулярно-генетическим путям [11].

Для получения прозрачной картины развития РМП необходимо ответить всего на один вопрос – существует ли общий предшественник для поверхностного и инвазивного РМП или они развиваются независимо друг от друга?

Если предшественники разные, то молекулярные события, приводящие к ним, возникают на ранней стадии опухолеобразования и являются ключевыми в процессе злокачественной трансформации клетки. Наличие единого предшественника означает, что критические молекулярные изменения, способные однозначно разделить эти два опухолевых типа, происходят уже после инициации канцерогенеза и выступают пусковым механизмом опухолеобразования.

Современные представления о молекулярных характеристиках НМРМП

НМРМП – наиболее распространенная клиническая форма заболевания. Опухоли этого типа развиваются на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, с возможным прорастанием в подслизистый слой, но без мышечной инвазии (pTa, pT1). Опухоли отличаются частым рецидивированием и мультифокальным типом роста, но более благоприятной и хорошей выживаемостью в сравнении с МИРМП. Общая 5-летняя выживаемость больных НМРМП превышает 70% [3]. Для данной формы опухоли не свойственна прогрессия и мышечная инвазия, тем не менее, примерно 15–20% таких опухолей в процессе рецидивирования могут прогрессировать в инвазивную форму.

Поверхностный РМП развивается, преимущественно через гиперплазию. Потеря длинного плеча 9 хромосомы (9p) является пусковым механизмом развития НМРМП [12].

Ведущую роль в развитии НМИРМП играют выявленные мутации в генах фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и суперсемейства RAS (HRAS). По различным данным, от 50 до 80% первичного уротелиального рака при НМРМП несут мутации гена FGFR3, тогда как в инвазивных опухолях и их метастазах их частота не превышает 10%. В исследованных литературных источниках мутации FGFR3 ассоциируются с развитием НМРМП, ранней стадией заболевания, высокой и умеренной дифференцировкой опухоли, относительно благоприятным прогнозом при оценке выживаемости пациентов РМП.

Миссенс-мутации фосфоинозитид-3-киназы (PIK-3CA) встречаются в 15–25% случаях поверхностного РМП и значительно меньше при инвазивном. Зачастую мутации сопряжены с потерей гетерозиготности

гена PTEN, продукт которого ингибирует сигнальный путь PIK3A/AKT. Данное событие также ассоциируется с низким прогрессированием НМРМП.

Мутации генов FGFR3 и PIK3CA являются независимыми друг от друга событиями, однако в 20% случаев наблюдается сочетание данных мутаций.

Мутация в гене TERT. Абберантная реактивация гена теломеразы TERT наблюдается в 90% злокачественных новообразований, помогая опухолевым клеткам преодолевать лимит делений. Мутации TERT рассматриваются как инициирующие драйверы, встречающиеся на ранних этапах развития РМП, с частотой мутаций до 70% в первичных опухолях, что позволяет рассматривать данные изменения как перспективную прогностическую мишень. Кроме того, мутация TERT может быть определена в осадке мочи на стадии предраковых заболеваний – гиперплазии и дисплазии, что позволяет рассматривать ее как ранний скрининговый маркер.

Поверхностный РМП развивается на участке поля канцеризации, в том числе как мультифокальная опухоль, ему предшествует фаза гиперплазии уротелия (рис. 1). На стадии гиперплазии происходит делеция 9-ой хромосомы и мутации FGFR3 и HRAS. Мутантные гены запускают процесс злокачественной трансформации, активируя RAS-сигнальный путь и стимулируя фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), а также активаторы сигнальной транскрипции и трансдукции. Мутация PIK3CA является наиболее часто встречаемым событием, достигая уровня в 25%. Отмечены также мутации стромального антигена (STAG) и других генов. Каскад данных генетических изменений приводит к образованию НМРМП. Активация сигнального ETK/RAS/RAF пути играет ведущую роль в обновлении и пролиферации эпителиальных клеток посредством митогенного сигнала, который передается с клеточной поверхности к ядру.

Помимо FGFR3, в НМРМП обнаруживается и гиперэкспрессия других рецепторных тирозинкиназ ERBB2 (также известного как HER2), эпидермального фактора роста (EGFR), PTEN, NRAS. Отдельно следует отметить, что в НМРМП практически не встречаются мутации транскрипционного фактора p53 [6].

Таким образом, развитие НМРМП предполагает преимущественное повреждение системы протоонкогенов и ее последующую активацию для опухолеобразования.

Также в НМРМП идентифицированы и некоторые опухолевые супрессорные гены, принимающие участие в инициации данной формы неагрессивного уротелиального рака. Среди них участвующий в регуляции клеточного цикла ген CDKN2, локализованный в 21 локусе короткого плеча 9 хромосомы (9p21), ген TSC1(9q34), который участвует в регуляции сигнального mTOR пути. Мутация CDKN2A ассоциирована с агрессивным течением опухолевого процесса.

Современные представления о молекулярных характеристиках МИРМП

РМП занимает 3-е место по частоте мутации генов репарации ДНК среди других злокачественных образований.

В отличие от НМРМП, инвазивный РМП является менее частым событием, на его долю приходится до 20% больных. Данный вид РМП характеризуется прорастанием в мышечный слой (pT2, pT3, pT4),

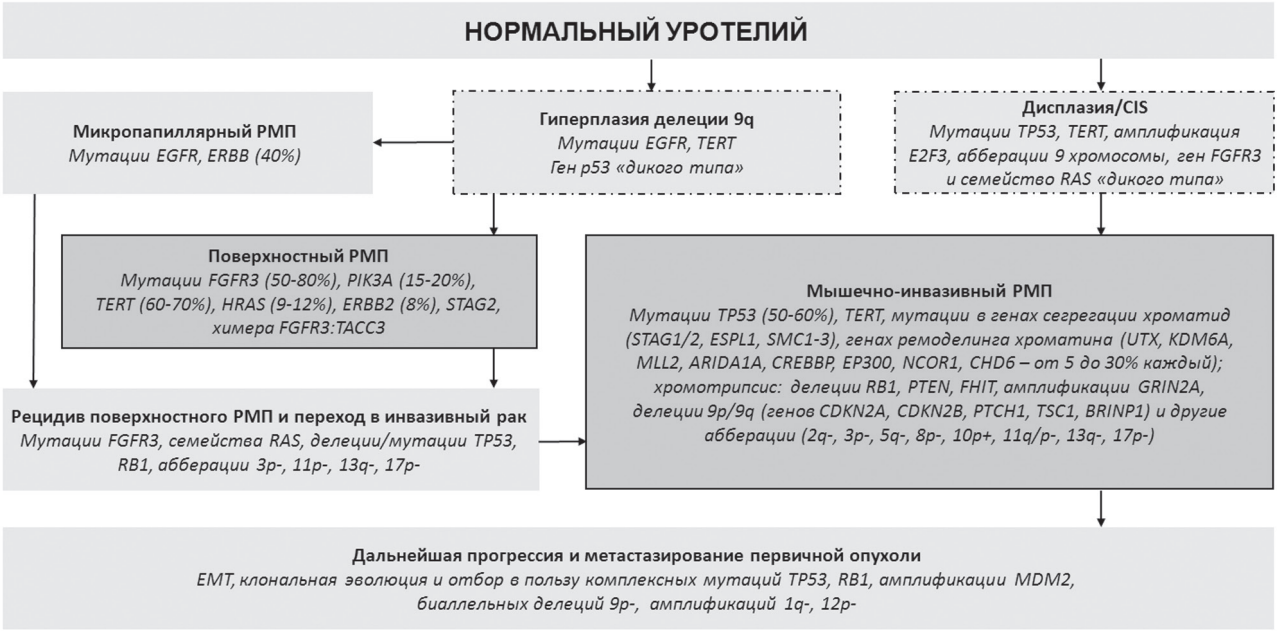


Рис. 1. Схема патогенеза развития не мышечно-инвазивного (НМРМП) и мышечно-инвазивного (МИРМП) рака мочевого пузыря.
CIS – карцинома «in situ», EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация.
Прерывистой линией выделены стадии предраковых изменений (гиперплазия и дисплазия),
толстой линией – два основных типа РМП (поверхностный – НМРМП и инвазивный – МИРМП).

агрессивным течением и значительной смертностью. Пациенты с МИРМП погибают в среднем через 2 года после установления диагноза. А показатель 5-летней выживаемости для пациентов метастатическим РМП составляет менее 6%.

Мутации генов распределяются неравномерно в зависимости от типа повреждения и вида РМП. Подавляющее большинство мутаций происходит именно в первичном МИРМП или в прогрессирующем и метастазирующем РМП, но не в НМРМП. При РМП в геноме опухолевых клеток происходит мутация практически всех известных нам генов. Генетическая и хромосомная нестабильность одна из основных характеристик МИРМП. Инвазивный уротелиальный рак генетически не стабилен и характеризуется одной из самых высоких генетических мутаций (более 300) среди всех онкологических заболеваний (рис. 2).

Как представлено на рисунке 1, предраковые изменения МИРМП включают стадию дисплазии с мутациями TP53, амплификацией E2F3, крупными аберрациями в 9-ой хромосоме в отсутствии активирующих мутаций в FGFR3 и HRAS. После наступает стадия карциномы in situ (CIS) с инактивацией RB1. Затем, на месте CIS развивается инвазивный рак с большим количеством дополнительных аберраций (делеции PTEN, FHIT, потери 2q, 8p, 11q).

Таким образом, в противоположность НМРМП в инвазивной форме чаще выявляется повреждение генов-супрессоров опухолевого роста, T53, RB1 и PTEN. Нарушение функции именно этих основных регуляторов клеточного цикла приводит к развитию нестабильности генома, и, как следствие, к накоплению клеткой множества молекулярно-генетических аберраций и приобретению антиапоптотического фенотипа [4].

Множественным хромосомным аберрациям при МИРМП предшествуют точковые мутации в генах, влияющих на сегрегацию хроматид в митозе (STAG1/2 – гены когезина, а также гены ESPL1, SMC1-3) на структуру хроматина (KDM6A, MLL2). Каждая из них мутирует в МИРМП в 20–30% случаев. Совокупность нарушений генов – хромотрипсис – одномоментное образование множественных хромосомных перестроек.

Так, при экспериментальной гиперэкспрессии SV40, ведущей к инактивации p53 и Rb, у модельных животных при небольшом увеличении числа копий SV40 наблюдали развитие карциномы in situ (CIS), а при значительном увеличении числа копий развивались инвазивные опухоли мочевого пузыря. Предполагается, что, хотя полная инактивация гена p53 при малом количестве копий SV40 ведет к развитию CIS, для дальнейшей прогрессии в инвазивный РМП необходимы другие факторы, среди которых основным считается инактивация функции гена ретинобластомы (Rb) [13].

Развитие опухоли мочевого пузыря, помимо генов p53 и Rb зависит и от состояния других регуляторов клеточного цикла (p21, p27), которые осуществляют контроль пролиферативной активности клетки.

В развитии МИРМП важную роль играет активация пути PTEN/PI3K/AKT/mTOR. Ингибирование p53 и PTEN приводит к развитию CIS с последующей инвазией в мышечный слой. При сравнительном анализе показано, что снижение экспрессии PTEN и гиперактивация AKT-сигнального пути характерны для групп инвазивных опухолей [13]. Клинические различия НМРМП и МИРМП, как и молекулярный патогенез каждой из форм, обусловлен видом повреждения в геноме опухолевых клеток. Пролиферация и дифференцировка клеток контролируется протоонкогенами и генами супрессорами. Однако можно предположить, что сдвиг равновесия в пользу той или иной системы регуляторов, происходящий в ключевой момент канцерогенеза, способен определить дальнейший путь развития опухоли. При этом развитие неинвазивной опухоли происходит преимущественно по пути активации онкогенов, тогда как генез инвазивного рака идет преимущественно по пути инактивации генов-супрессоров [5].

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно представить схему развития РМП. Пусковым механизмом является делеция короткого или длинного плеча 9 хромосомы. Дальнейшая активация РМП определяется наличием мутации в генах FGFR3 или TP53. В первом случае запускается рост опухоли по типу гиперплазии с последующим развитием НМРМП с высокой или умеренной дифференцировкой опухолевых клеток. Повреждение TP53 в результате мутации/ делеции короткого плеча 17 хромосомы (17p) ведет к тяжелой дисплазии и развитию CIS с последующим развитием МИРМП. Однако, остается нерешенным один вопрос, является ли pT1 самостоятельной группой опухолей или представляет собой этап перехода от поверхностного к инвазивному РМП.

Несмотря на значительный прогресс последних лет в изучении развития РМП, до сих пор нельзя однозначно сказать, существует ли общий предшественник для развития обеих форм опухоли.

Для ответа на данный вопрос необходимо рассмотреть данные литературы об уротелиальных стволовых клетках и путях их прогрессирования.

Идея о существовании в организме взрослого человека клеток эмбрионального типа, которые могут давать начало клеткам опухоли, была выдвинута еще в XIX столетии. Гипотезу о возникновении опухоли из специальных клеток высказывал Рудольф Вирхов. Однако, подтверждение данной гипотезы было получено после открытия экспериментальных методов клонирования стволовых клеток нормальной ткани. Существование стволовых клеток (СК), обладающих высоким потенциалом деления и дифференцировки было показано для различных клеточных популяций. СК опухоли крайне чувствительны к сигналам микроокружения и стромальным взаимодействиям. Важную

роль играют сигналы интегриновых взаимодействий с межклеточным матриксом, а также сигнальные пути, которые в нормальных условиях активируются только в процессе эмбрионального развития [14]. Ассиметричное деление СК, в результате которого формируется полная копия СК и клетка, не способная ассиметрично делиться, но обладающая неконтролируемым пролиферативным потенциалом и высокой инвазивностью.

Слизистая оболочка мочевого пузыря состоит из базальных и люминальных клеток, формируя переходно-клеточный эпителий. Степень дифференцировки клеток повышается при удалении от базальной мембраны, при этом изменяется профиль экспрессии цитокератинов и цепей ламинина. В норме базальные клетки мочевого пузыря экспрессируют цитокератины 5 и 17 (СК5 и СК17), составные цепи молекулы ламинина, бетта-интегрины и гиалуроновую кислоту (CD44). Клетки базального слоя делятся, образуя самостоятельно поддерживающуюся популяцию. Промежуточные клетки утрачивают способность экспрессировать ламинины и другие компоненты межклеточного матрикса, они экспрессируют цитокератины СК5 и СК18, а их пролиферативной потенциал ограничен. Зонтичные клетки, представляющие самый верхний ряд слизистого слоя, являются высоко дифференцированными клетками, они неспособны к делению, но экспрессируют уроплакины и СК20.

В последние годы ученые выделили и охарактеризовали стволовые клетки РМП, которые имеют сходство с базальными клетками уротелия по профилю экспрессии описанных выше цитокератинов и цепей ламинина. Большинство изолированных клеток демонстрировали экспрессию Gli1, являющегося мишенью сигнального пути Hedgehog, действующем при эмбриональном развитии. Популяции клеток, определенных как опухолевые стволовые клетки РМП, достаточно гетерогенна.

Таким образом, с одной стороны, сегодня считается общепринятым, что различие между поверхностным и инвазивным РМП осуществляется при появлении одного из двух событий: мутации FGFR3 или инактивации p53/Rb/PTEN. С другой стороны, пока не найдено достоверных свидетельств, определяющих, происходят ли эти события в одной клетке, предположительно базальной или осуществляются в различных клетках предшественниках уротелия.

Определение молекулярных подтипов РМП

В последние несколько лет обсуждается роль экспрессии генов РМП. Генетические нарушения в РМП представляют собой точечные мутации. Настоящей революцией в молекулярной онкологии стала возможность проводить глубокое профилирование соматических мутаций за счет технологии секвенирования

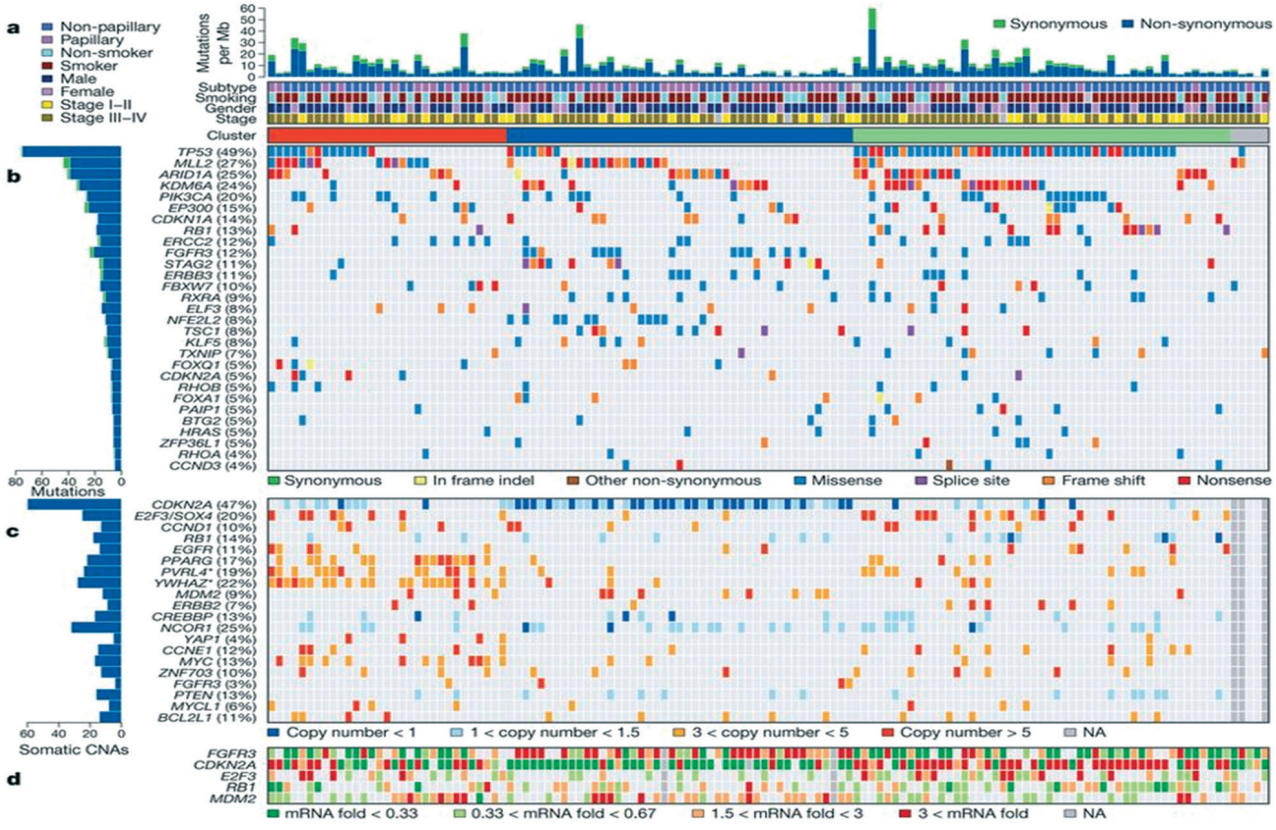


Рис. 2. Мутационная альтерации при раке мочевого пузыря. 2a – подтипы РМП; 2b, c, d – перечень исследуемых мутаций генов; красные локусы – экспрессия генов.

следующего поколения (next generation sequencing (NGS)), которая объединила все возможные мутации в одну схему, представленную на рисунке (рис. 2).

Подобное схематичное изображение генетических событий позволяет выявить и увидеть все генетические альтерации, возникающие при РМП: мы знаем, какие мутации, с какой частотой возникают, сколько мутаций в опухоли и т.п. Вне всяких сомнений, генетические технологии значительно приблизились к практической медицине. В любой момент можно исследовать образец опухоли, секвенировать ее и использовать полученную информацию для планирования тактики лечения. К сожалению, объем информации, возможный для использования в практической медицине, в настоящее время еще слишком мал.

Как говорилось в статье ранее, МИРМП представляет собой опухоль с наибольшим числом генетических изменений. Опухоль является генетически нестабильной и агрессивной практически в самом начале опухолевого процесса. Заболевание развивается с огромной скоростью. И это определяет клинический курс рака мочевого пузыря.

В зависимости от особенностей генетического повреждения были сформированы так называемые молекулярные классы РМП, играющие ключевую роль как в прогнозе, так и в планируемом лечении МИРМП.

В мировой научной литературе представлено 4 ведущих классификации, которых объединяет деление опухоли на 2 основных подтипа – люминальный и базальный: классификация UNC (Университет Северной Каролины), TCGA (The Cancer Genome Atlas, «Атлас генома рака»), MDA (классификация клиники MD Anderson) и LUND [15].

Разделение на классы или типы напрямую связано с особенностями строения уротелия, представленного в виде люминальных и базальных клеток. Классы, в свою очередь, представлены подтипами (рис. 3А) [16].

Люминальный папиллярный подтип представляет РМП, который прогрессировал в МИРМП из НМРМП. В случае если опухоль изначально инвазивная, то речь идет уже о люминальном инвазивном раке. Его характеристика отражена в виде выраженной инфильтрацией иммунными и стромальными клетками. Указанный факт позволяет предположить наличие чувствительности данного типа опухоли в отношении применения ингибиторов контрольных точек в отношении данного подтипа.

Система классификации UNC выделяет 2 класса опухолей мочевого пузыря: люминальный и базальный, внутри которого отдельно представлен базальный подтип с низкой экспрессией клаутдина («Claudin-low»). Данный подтип РМП характеризуется отсутствием четкой дифференцировки эпителия и высоким уровнем иммунной инфильтрации.

Классификация MDA дополнительно выделяет люминальный тип с экспрессией p53, как отдельный вид люминального типа РМП.

Классификация TCGA выделяет 4 основных класса: базальный класс, кластер I и II и люминальный класс, кластер III и IV.

Скандинавская классификация Lund выделяет 5 подтипов РМП – базальный-URO-B и базальную опухоль, подобную сквамозной карциноме (SCC-подобный базальный), люминальный Uro-A и генетически нестабильный люминальный, а также люминальный инфильтративный.

Для каждого подтипа РМП имеются определенные генетические мутации, которые схематично представлены на рисунке (рис. 3В). На рисунке 3В отражена карта генетических альтераций, характерных для каждого типа РМП: так, отмечается высокая экспрессия маркеров пролиферативной активности в генетически нестабильном подтипе базального типа РМП. Базальный подтип claudin-low и кластер IV показывают высокую экспрессию Т-лимфоцитов и миелоидных клеток, в то время как UroA тип сопровождается экспрессией FGFR3. Гены, которые экспрессируются в околоклеточном матриксе, определяются в p53 и инфильтративных подтипах.

При анализе данных исследованной литературы установлено, что базальный подтип с низкой экспрессией клаутдинов («Claudine Low») ассоциирован с выраженной иммунной инфильтрацией и более агрессивным течением процесса. В базе данных международного онкологического консорциума содержатся сведения об имеющихся точковых мутациях, изменениях и экспрессии структурных генов и регуляторных РНК, аберрантном метилировании генов в разных типах опухолей человека [17].

Клиническая значимость механизмов образования РМП, точковых мутаций и генетического типирования

Проведенный в статье анализ механизмов генетических изменений РМП несет и высокую клиническую ценность, которую можно объединить в 3 пункта:

1. Оценка прогноза течения опухоли;
2. Ответ на неоадъювантную ХТ;
3. Ответ на терапию ингибиторами «контрольных точек»:
   a. Anti-PD-1,
   b. Anti-PD-L1.

Особой прогностической значимостью обладают маркеры, которые позволяют уточнить прогноз при пограничных стадиях первичной опухоли (Т) и степенях дифференцировки опухоли (G) Так, например, в результате проведенного исследования течения больных НМИРМП с характеристиками T1N0M0G3 (T1G3) по классификации TNM. Авторы обнаружили полярное течение заболевания в зависимости от присутствия отдельных видов мутаций генов. В исследовании выделили четыре группы больных T1G3, по возрастанию степени злокачественности:

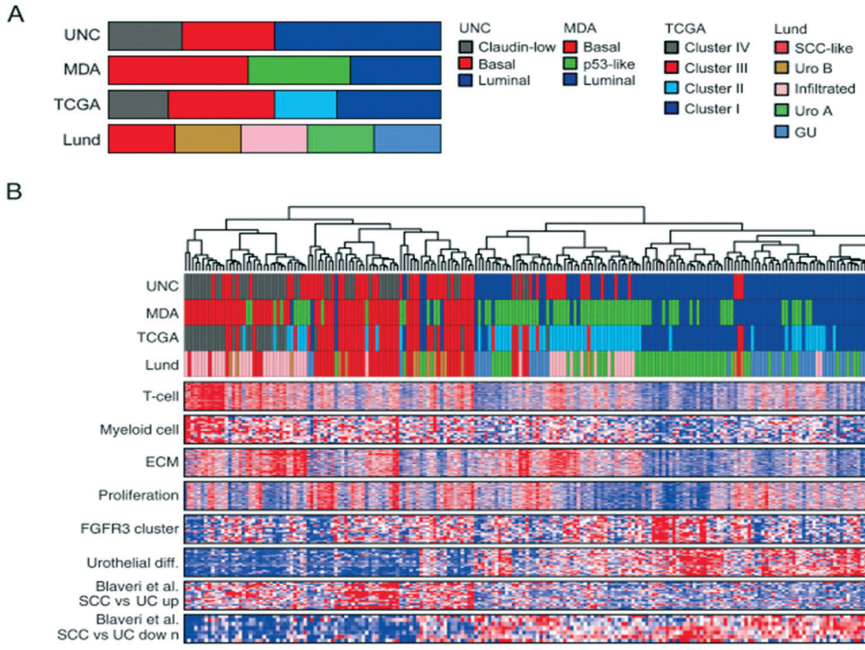


Рис. 3А. Основные молекулярные классы и подтипы РМП на основании ведущих классификаций – UNC, MDA, TCGA, Lund. Молекулярные подтипы в образцах ТУР мочевого пузыря до выполнения НАТ в отношении оценки дальнейшей эффективности НАТ(А).

Рис. 3В. Карта генетических мутаций. Данные мутаций биологически обоснованных генетических изменений образцов выполненного ТУР до начала выполнения НАТ. Отмечается высокая экспрессия Т-лимфоцитов и миелоидных клеток. Высокая экспрессия маркеров пролиферативной активности определялась в генетически нестабильных опухолях: подтип с низкой экспрессией клаудина и кластер IV, в то время как UroA тип сопровождается экспрессией FGFR3. Гены, которые экспрессируются в околоклеточном матриксе, определяются в p53 и инфильтративных подтипах.

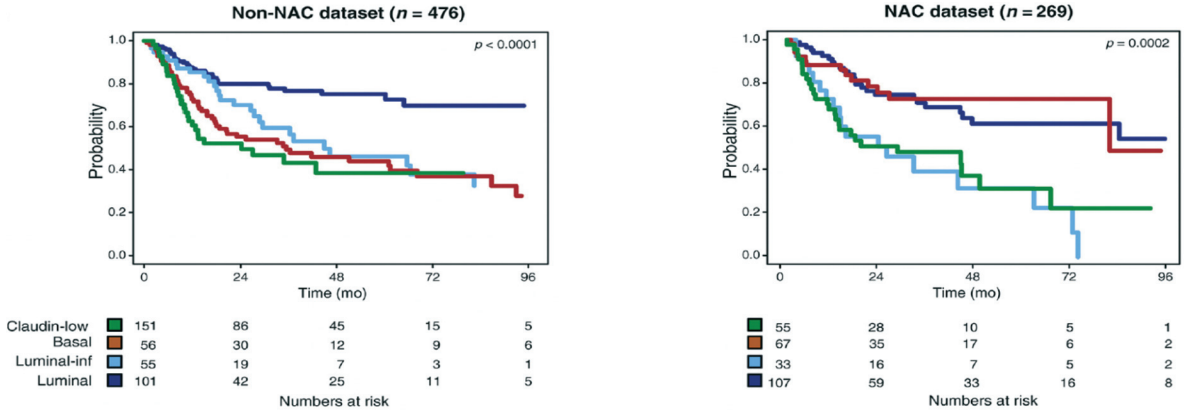


Рис. 4. Сравнительные данные применения неоадъювантной терапии (НАТ). 4А – без использования НАТ. 4Б – с применением НАТ. Зеленый – базальный тип с низкой экспрессией клаудинов, красный – базальный тип, голубой – люминальный инвазивный, темно-синий – люминальный.

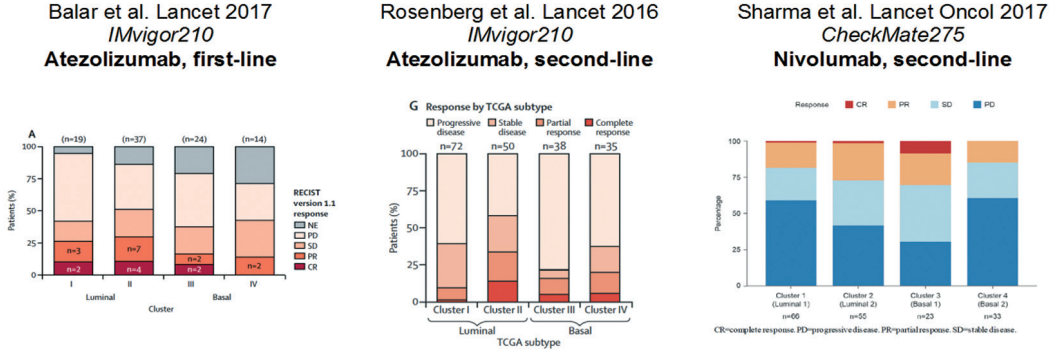


Рис. 5. Сравнительная оценка ответов на лечение ингибиторами «контрольных точек» в зависимости от подтипа опухоли.

Кластер I – мутации FGFR3, отдельные участки LOH 17p и 9p без хромотрипсиса;

Кластер II – амплификация участков 1q, 7 и 15 хромосом;

Кластер III – мутации TP53 (19% на стадии T1a и более 50% – на поздних стадиях), отсутствие мутаций FGFR3, хромотрипсис (но с относительно низкой частотой потери хромосомы 9);

Кластер IV – ярко выраженный хромотрипсис.

В статье авторами также было отмечено, что высокий метастатический потенциал РМП наблюдается в случае обнаружения делеций 10q (LOH в области локализации гена-супрессора PTEN), 16q и 22q, амплификациями 10p, 1q, 12p и 19 хромосом [18].

Значимость мутации генов, как прогностических маркеров, отражены в исследовании Sanguedokce F., выполненном в 2018 году. В работе исследован материал 67 больных. Проведена оценка прогностической значимости экспрессии ключевых участников системы репарации ДНК, выявленной иммуногистохимическим методом у больных низкодифференцированным НМРМП: MLH1, MSH2 и ERBB2. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем экспрессии исследованных в работе генов и показателями выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемостью НМРМП [19].

Мутации генов супрессоров несут потенциальную роль в оценке прогноза течения заболевания. Так, снижение экспрессии и функции протеина гена Rb сочетается с формированием агрессивных форм опухоли. Появление мутантных и измененных форм белка p53 в опухоли мочевого пузыря на фоне недостаточности белка p21 являются независимыми предикторами прогрессирования заболевания и снижения показателей выживаемости [20].

В исследовании 2017 года Seiler с соавторами показал убедительные данные зависимости лечебного ответа на неоадъювантную химиотерапию (НАТ) в зависимости от молекулярного подтипа РМП [21]. В работу было включено 269 больных МИРМП, которые получили специфическое противоопухолевое лечение с включением препаратов платины. Также был проведен и анализ выживаемости 476 больных РМП, получивших только хирургическое лечение, без НАТ.

Основываясь на полученных данных, преимущество НАТ обнаружено только для базального типа МИРМП. Незначительное улучшение результатов лечения при использовании НАТ достигнуто и в случае инфильтративно-люминального МИРМП (рис. 4). Для остальных подтипов МИРМП различий в показателях выживаемости получено не было.

Ограничивающим фактором значимости данного исследования был ретроспективный характер его выполнения. Для более четкого понимания целесообразности практического использования типов РМП требуются проспективные исследования.

Дополнительно, авторами было отмечено, что при наличии объективного ответа на лечение (патологический «downstaging») на фоне НАТ показатели выживаемости были значимо выше, вне зависимости от подтипа РМП.

С помощью применения классификаций подтипов МИРМП можно прогнозировать резистентность к химиотерапии: так, у p53-подобного РМП выявлена устойчивость к терапии схемами, содержащими цисплатин.

Технологии NGS позволяют оценить и прогноз ответа на иммунотерапию ингибиторами «контрольных точек». Различные подтипы РМП отличаются друг от друга степенью инфильтрации иммунными или стромальными клетками. В представленных 3-х крупных рандомизированных исследованиях (рис. 5) эффективности препаратов Атезолизумаб, в первой и второй линиях, и Ниволумаб, во второй линии, обнаружена зависимость частоты объективных и общих ответов от класса РМП [24, 25, 26]. Так, наивысший ответ на лечение получен при кластер I люминального подтипа I РМП. Наибольшее число прогрессирования при проведении терапии ингибиторами «контрольных точек» обнаружено в базальном типе, кластер IV.

Тем не менее, как представлено на рисунке, в каждом из подтипов РМП были зафиксированы как общие, так и объективные ответы (рис.5).

Основываясь на данных литературы, представленных в статье выше, сигнальный путь PIK3CA/AKT1/mTOR является наиболее активным в метастатической МИРМП. В связи с этим рассматривается возможность применения ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус, ингибитор AKT-MK2206) как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами.

В 6–10% случаев прогрессирования НМИРМП характерна активация HER2 вследствие амплификации гена ERBB2. На основании многочисленных сведений о лечении рака молочной железы при обнаружении мутаций данного гена активно и успешно используются ингибиторы HER2 (трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб), которые уже используются при лечении других онкологических заболеваний.

Потенциально, в отдельных случаях могут оказаться полезными ингибиторы FGFR3 (Пазопаниб) и FGFR1 (Патопаниб) [22].

Экспериментальный препарат MK-2206 направленно ингибирует PIK3CA с миссенс-мутациями в спиральном домене. Действие лекарственной молекулы направлено на лечение больных НМРМП с выявленными мутациями E542K и E545K [23].

Заключение

Рак мочевого пузыря представляет собой гетерогенное заболевание с множественными генетическими мутациями, развивающийся, в зависимости от формы опухоли (НМРМП или МИРМП), по двум

путям патогенеза. Неинвазивный РМП характеризуется высокой выживаемостью и малой долей (до 20%) прогрессирования с переходом в инвазивную форму РМП. В свою очередь, МИРМП представляет собой генетически нестабильную опухоль с низкими показателями выживаемости.

Развитие технологии секвенирования следующего поколения (NGS – next generation sequencing) привело к настоящей революции в молекулярной онкологии и позволило проводить глубокое профилирование соматических мутаций. Благодаря этой методике были дифференцированы 2 типа РМП – не мышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный, как 2 отдельных заболевания с различными механизмами возникновения.

Генетические мутации, характерные для различных видов РМП, довольно разнообразны и представлены всеми типами структурно-функциональных нарушений генома человека при канцерогенезе. Они несут высокую потенциальную прогностическую ценность, являясь мишенями для применения современных таргетных противоопухолевых препаратов.

Перечень сокращений:

РПЖ – рак предстательной железы
РП – рак почки
РМП – рак мочевого пузыря
мОВ – медиана общей выживаемости
Qol – качество жизни
ВБП – время без прогрессии
УК – уротелиальная карцинома
УР – уротелиальный рак
CIS – carcinoma in situ
TNM – Международная классификация опухолей Tumpr, Nodulus, Metastases
МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
НМРМП – не мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
скПКР – светлоклеточный вариант почечноклеточного рака
ПСА – простатический специфический антиген
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК – рибонуклеиновая кислота
FGFR3 – рецептор фактора роста фибробластов 3
PIK3CA – фосфоинозитид-3-киназа
EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
Rb – ретинобластома
NGS – секвенирование следующего поколения
НАТ – неоадъювантная химиотерапия

Список литературы

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) // Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 250 с.

2. *Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С.* Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России // Вопросы онкологии. – 2018. – №64(5). – С. 578–91.

3. *Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н.* Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии не мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2018. – №4. – С. 124–137.

4. *Бабаян А.Ю., Карякин О.Б., Теплов А.А.* Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря // Молекулярная биология. – 2011. – №45(6). – С. 1012–6.

5. *Немцова М.В., Кушлинский Н.Е.* Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря // Альманах клинической медицины. – 2015. – №41. – С. 79–88.

6. *Михайленко Д.С., Немцова М.В.* Токовые соматические мутации в развитии рака мочевого пузыря: ключевые события канцерогенеза, диагностические маркеры и мишени для терапии // Урология. – 2016. – №1. – С. 16–22.

7. *Zaridze D.G., Maksimovich D.M.* Prevention of malignant neoplasms // Advances in molecular oncology. – 2017. – Vol. 4(2). – P. 8–25.

8. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R.* Cancer Incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, №5. – P. 359–86.

9. *Comperat E., Larre S., Roupret M.* Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less then 30 years old // Virchows Arch. – 2015. – Vol. 466(5). – P. 589–94.

10. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics // CA Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66(1). – P. 7–30.

11. *Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T.* Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice // Hum Pathol. – 2011. – Vol. 42(4). – P. 455–81.
12. *Jones P.A., Droller M.J.* Pathways of development and progression in bladder cancer: new correlations between clinical observations and molecular mechanisms // Semin Urol. – 1993. – Vol. 11(4). – P. 177–92.
13. *Cheng J., Huang H., Pak J.* Allelic loss of p53 gene is associates with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63(1). – P. 179–85.
14. *He S., Nakada D., Morrison S.J.* Mechanisms of stem cells renewal. Notch, Wnt, Hedgehog, BMPs/ TGF-beta // Annu Rev Cell Dev Biol. – 2009. – Vol 25. – P. 377–406.
15. *Knowles M.A., Hurst C.D.* Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity // Nat Rev Cancer. – 2015 – Vol. 15(1). – P. 25–41.
16. *Ackerman C., Mariathasan S., Nickles D.* Molecular subtyping of metastatic urothelial bladder cancer // ASCO. – 2017. – Abstract 326.
17. *Ren R., Tyryshkin K., Graham C.H.* Comprehensive immune transcriptomic analysis in bladder cancer reveals subtype specific immune gene expression patterns of prognostic relevance // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8(41). – P. 70982–71001.
18. *Hurst C.D., Platt F.M., Taylor C.F., Knowles M.A.* Novel tumor subgroups of urothelial carcinoma of the bladder defined by integrated genomic analysis // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18(21). – P. 5865–5877.
19. *Sanguedolce F., Cormio A., Massenio P.* Altered expression of HER-2 and the mismatch repair genes MLH1 and MSH2 predicts the outcome of T1 high-grade bladder cancer // J Cancer Res Clin Oncol. – 2018. – Vol. 144(4). – P. 637–44.
20. *Grivas P.D., Melas M., Papavassilou A.G.* The biological complexity of urothelial carcinoma: insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches // Semin Cancer Biol. – 2015. – Vol. 35. – P. 125–32.
21. *Seiler R., Ashab H., Ercho N.* Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72. – P. 544–554.
22. *Sathe A., Guerth F., Cronauer M.V., Heck M.M.* Mutant PIK3CA controls DUSP1-dependent ERK1/2 activity to confer response to AKT target therapy // Brit J Cancer. – 2014. – Vol. 111. – P. 2103–2113.
23. *Chell V., Balmanno K., Little A.S.* Tumor cell responses to new fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and identification of a gatekeeper mutation in FGFR3 as a mechanism of acquired resistance // Oncogene. – 2013. – Vol. 32. – P. 3059–3070.
24. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 67–76.
25. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1909–20.
26. *Sharma P., Retz M.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // The Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18(3). – P. 312–322.

References

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). M: Moscow Research Institute for them. P.A. Herzen – Branch of the FSBI "NMITS of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2018; 250. (In Russ)
2. *Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S.* Dynamics of incidence of malignant neoplasms and mortality from them in Russia. Questions of Oncology. 2018; 64(5): 578-91. (In Russ)
3. *Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N.* The role of molecular genetic changes in the prediction of the effectiveness of adjuvant intravesical therapy for non-muscular-invasive bladder cancer. Oncourology. 2018; 4: 124-137. (In Russ)
4. *Babayan A.Yu., Karyakin O.B., Teplov A.A.* Molecular genetic changes that determine the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer. Molecular Biology. 2011; 45(6): 1012-6. (In Russ)
5. *Nemtsov M.V., Kushlinsky N.E.* Molecular pathogenesis of bladder cancer. Almanac of clinical medicine. 2015; 41: 79-88. (In Russ)
6. *Mikhaylenko D.S., Nemtsova M.V.* Somatic current mutations in the development of bladder cancer: key carcinogenesis events, diagnostic markers and treatment targets. Urology. 2016; 1: 16-22. (In Russ)
7. *Zaridze D.G., Maksimovich D.M.* Prevention of malignant neoplasms. Advances in molecular oncology. 2017; 4(2): 8-25.
8. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R.* Cancer Incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
9. *Comperat E., Larre S., Roupret M.* Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less then 30 years old. Virchows Arch. 2015 May; 466(5): 589-94. doi: 10.1007/s00428-015-1739-2.
10. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb; 66(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21332.

11. *Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T.* Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. Hum Pathol. 2011 Apr; 42(4): 455-81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.

12. *Jones P.A., Droller M.J.* Pathways of development and progression in bladder cancer: new correlations between clinical observations and molecular mechanisms. Semin Urol. 1993 Nov; 11(4): 177-92.

13. *Cheng J., Huang H., Pak J.* Allelic loss of p53 gene is associates with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder. Cancer Res. 2003; 63(1): 179-85.

14. *He S., Nakada D., Morrison S.J.* Mechanisms of stem cells renewal. Notch, Wnt, Hedgehog, BMPs/ TGF-beta. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009; 25: 377-406.

15. *Knowles M.A., Hurst C.D.* Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. Nat Rev Cancer. 2015 Jan; 15(1): 25-41. doi: 10.1038/nrc3817.

16. *Ackerman C., Mariathasan S., Nickles D.* Molecular subtyping of metastatic urothelial bladder cancer. ASCO. 2017; Abs. 326.

17. *Ren R., Tyryshkin K., Graham C.H.* Comprehensive immune transcriptomic analysis in bladder cancer reveals subtype specific immune gene expression patterns of prognostic relevance. Oncotarget. 2017 Aug 9; 8(41): 70982-71001. doi: 10.18632/oncotarget.20237.

18. *Hurst C.D., Platt F.M., Taylor C.F., Knowles M.A.* Novel tumor subgroups of urothelial carcinoma of the bladder defined by integrated genomic analysis. Clin Cancer Res. 2012 Nov 1; 18(21): 5865-5877. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1807.

19. *Sanguedolce F., Cormio A., Massenio P.* Altered expression of HER-2 and the mismatch repair genes MLH1 and MSH2 predicts the outcome of T1 high-grade bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2018 Apr; 144(4): 637-644. doi: 10.1007/s00432-018-2593-9.

20. *Grivas P.D., Melas M., Papavassilou A.G.* The biological complexity of urothelial carcinoma: insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. Semin Cancer Biol. 2015 Dec; 35: 125-32. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.08.006.

21. *Seiler R., Ashab H., Ercho N.* Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2017 Oct; 72(4): 544-554. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.

22. *Sathe A., Guerth F., Cronauer M.V., Heck M.M.* Mutant PIK3CA controls DUSP1-dependent ERK1/2 activity to confer response to AKT target therapy. Brit J Cancer. 2014 Nov 25; 111(11): 2103-13. doi: 10.1038/bjc.2014.534.

23. *Chell V., Balmanno K., Little A.S.* Tumor cell responses to new fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and identification of a gatekeeper mutation in FGFR3 as a mechanism of acquired resistance. Oncogene. 2013 Jun 20; 32(25): 3059-70. doi: 10.1038/onc.2012.319.

24. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.

25. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

26. *Sharma P., Retz M.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncol. 2017; 18(3): 312-322.

© Р.В. Леоненков и др., 2019
УДК 616.6-006-089.197.2
ББК 55.694.69-59
DOI: 10.31917/2002098

[1] Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Санкт-Петербургский Городской клинический онкологический диспансер (Россия, Санкт-Петербург)

ПРИМЕНЕНИЕ НЕРАДИКАЛЬНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОУРОЛОГИИ

Р.В. Леоненков[1], П.С. Борисов[2], А.И. Новиков[1]

USE OF NON-RADICAL CYTOREDUCTIVE SURGERY IN ONCOUROLOGICAL TUMORS

Р.В. Леоненков[1]
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
онкологическое урологическое отделение,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: rovile@bk.ru.
SPIN-код: 6603-4090.

П.С. Борисов[2]
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
главный специалист по стратегическому развитию,
Городской клинический онкологический диспансер,
Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56.
E-mail: dr.borisov@inbox.ru.

А.И. Новиков[1]
Доктор медицинских наук, профессор,
врач-онколог,
заведующий онкологическим урологическим отделением.
E-mail: novikov_urol@mail.ru.

R.V. Leonenkov[1]
Candidate of Medicine,
Oncologist,
Department of Oncourology,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: rovile@bk.ru.
SPIN code: 6603-4090.

P.S. Borisov[2]
Candidate of Medicine,
Oncologist,
Chief Specialist of Strategy Development,
City Clinical Oncology Dispensary,
St. Petersburg, Pr. Veteranov, 56.
E-mail: dr.borisov@inbox.ru.

A.I. Novikov[1]
Doctor of Medicine,
Professor, Oncologist,
Chief of Department of Oncourology.
E-mail: novikov_urol@mail.ru.

В связи с внедрением в широкую клиническую практику современных таргетных и иммуноонкологических противоопухолевых препаратов актуальным остается вопрос о повышении эффективности лечения метастатических форм рака с использованием комбинации данных препаратов с хирургическим удалением первичной опухоли и метастатических очагов. В статье произведен обзор ключевых исследований по данной проблеме при основных метастатических опухолях мочеполовой системы.

Вопрос циторедуктивных операций достаточно хорошо изучен при почечноклеточном раке. По результатам многих исследований показана выгода в выживаемости при удалении первичного очага и метастатических очагов, однако, на выбор пациента для данного вида вмешательства в комбинации с системным лечением влияет прогноз, который зависит от различных факторов риска.

Значительно меньше исследован вопрос о циторедуктивных операциях при уротелиальном раке. Однако в имеющихся работах продемонстрировано положительное влияние на онкологические результаты удаления первичного и метастатических очагов у пациентов с данным заболеванием.

Также несколькими небольшими ретроспективными исследованиями подтверждается выгода от циторедуктивных простатэктомий и удалении метастазов при олигометастатическом раке предстательной железы.

Ключевые слова: *циторедуктивная операция, метастазэктомия, почечноклеточный рак, уротелиальный рак, рак предстательной железы.*

In connection with the introduction of modern targeted and immuno-oncological antitumor drugs into wide clinical practice, the question remains of increasing the effectiveness of treating metastatic forms of cancer using a combination of these drugs with surgical removal of the primary tumor and metastatic lesions. Our article reviewed the key trials on this problem in the main metastatic tumors of the genitourinary system.

Cytoreductive operations have been well studied in renal cell carcinoma. According to the results of many trials, the benefit in survival is shown when removing the primary tumor and metastatic lesions, however, the patient's selection for this type of intervention in combination with systemic treatment is influenced by the prognosis, which depends on various risk factors.

The question of cytoreductive operations in urothelial carcinoma is significantly less studied. However, the available trials have demonstrated a positive role on the oncological results of the removal of primary and metastatic tumors.

Also several retrospective studies confirm the benefit from cytoreductive prostatectomy and the removal of metastases in oligometastatic prostate cancer.

Keywords: *cytoreductive operation, metastasectomy, renal cell carcinoma, urothelial cancer, prostate cancer.*

Введение

На сегодняшний день, современная медицина вступила в эру новых эффективных противоопухолевых агентов, в том числе таргетных и иммуноонкологических препаратов, поэтому все более актуальным становится сочетание данных лечебных стратегий с хирургическим методом, а именно с циторедуктивными вмешательствами, направленными на максимальное хирургическое удаление опухолевой массы с последующей лекарственной терапией вышеупомянутыми препаратами, что позволяет не только улучшить качество, но и существенно продлить жизнь пациентам. Одним из направлений являются циторедуктивные вмешательства при опухолях мочеполовой системы, в частности, почечноклеточного (ПКР), уротелиального и рака предстательной железы (РПЖ). В зависимости от объема удаленных опухолевых очагов хирургические вмешательства разделяют на радикальные (удаление первичного очага и всех метастатических) и нерадикальные (частичное удаление опухолевых очагов или удаление первичного очага без удаления метастатических).

Циторедуктивные операции при почечноклеточном раке (ПКР)

ПКР отличается наибольшими показателями смертности среди всех злокачественных новообразований мочеполовой системы. На сегодняшний день, примерно у одной трети пациентов наблюдается метастатическое заболевание, а у более 30% пациентов с локализованным заболеванием после нефрэктомии (НЭ) развиваются отдаленные метастазы [54, 78]. Несмотря на успехи в таргетной терапии и иммунотерапии [11] при метастатическом ПКР, НЭ остается основным методом лечения независимо от применения лекарственного лечения. В некоторых исследованиях представлена и обоснована эффективность метастазэктомиии. Улучшение показателей терапевтического контроля (время до прогрессирования) и, как следствие, продолжительности жизни больных метастатическим ПКР ассоциировано с активной работой специалистов в нескольких направлениях: персонализированный подход, определение факторов прогноза, оптимизация последовательности использования противоопухолевых препаратов и других имеющихся методик лечения (хирургическое и лучевое лечение). Предварительное разделение больных на группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза по критериям Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) или Международного консорциума баз данных метастатического рака почки (IMDC) в исследованиях привело к значимому увеличению медианы времени до прогрессирования с 7 до 14 месяцев [55]. В настоящее время циторедуктивную НЭ большинство

исследователей считают ключевым фактором в прогностическом моделировании ПКР при выборе оптимальной линии противоопухолевой терапии. В связи с этим, целями использования различных моделей прогноза в клинической практике для определения тактики лечения стали необходимость выполнения циторедуктивной НЭ, выбора оптимального противоопухолевого препарата в различных линиях терапии.

На сегодняшний день, при метастатическом ПКР выделяют 2 варианта хирургического лечения первичной опухоли: паллиативная и циторедуктивная НЭ. Первая предполагает удаление почки для уменьшения симптомов без дальнейшего противоопухолевого лечения. Циторедуктивная НЭ – удаление почки с последующей системной терапией. Некоторые авторы выделяют так называемую консолидативную НЭ, когда почка удаляется после проведения нескольких курсов противоопухолевой терапии.

Паллиативная нефрэктомия

Основными показаниями для паллиативной НЭ считались тяжелое кровотечение, боль или выраженный паранеопластический синдром. Поскольку перечисленные синдромы в настоящее время успешно купируются с помощью артериальной эмболизации, паллиативная НЭ не является рутинно выполняемой процедурой [17]. В исследовании, проведенном Национальным институтом рака было показано, что паллиативная НЭ позволяет контролировать паранеопластические симптомы у пациентов с метастатическим ПКР и гиперкальциемией и приводит к коррекции сывороточного кальция [73, 74].

Циторедуктивная нефрэктомия

Первым одобренным препаратом для лечения метастатического ПКР в 1992 году стал интерлейкин-2, который позволил улучшить результаты циторедуктивной НЭ. Ранние исследования показали, что при выполнении предварительной НЭ ответ на лечение интерлейкином-2 улучшался по сравнению с пациентами без предшествующей НЭ [61]. Последующие исследования показали, что в редких случаях НЭ может вызывать спонтанную регрессию метастатических поражений при отсутствии какого-либо другого лечения [41, 43]. Вместе эти наблюдения побудили оценить НЭ в сочетании с системной терапией.

В первом крупном сообщении о циторедуктивной НЭ оценивали 28 пациентов, которые перенесли данную операцию до получения интерлейкина-2 [24]. Критериями включения являлась возможность удаления более 75% опухолевой массы, отсутствие метастазов в головной мозг, кости и печень, статус ECOG 0-1 и преобладание светлоклеточного компонента в опухоли. Из 28 пациентов 26 продолжили получать интерлейкин-2 в среднем через 1,5 месяца после операции. Общий уровень ответа составил 39%, 5 (18%) пациентов достигли полного ответа, а 6 (21%) – частичного ответа. Медиана выживаемости составила 20,5 месяцев. Два проспективных рандомизированных исследования продемонстрировали превосходство циторедуктивной НЭ в сочетании с интерфероном альфа-2b по сравнению с иммунотерапией без НЭ. В исследовании SWOG-8949 был рандомизирован 241 пациент с метастатическим ПКР, которые были разделены на 2 группы: НЭ с интерфероном или только интерферон. Было продемонстрировано улучшение общей выживаемости на 3 месяца (11,1 против 8,1 мес., p=0,012) [25]. В аналогичном исследовании EORTC-3047 у 85 пациентов с НЭ с и без интерферона или только с интерфероном [48]. В результате было показано как увеличение времени до прогрессирования (5 мес. против 3 мес. (HR 0.6, 95%CI 0.36–0.97), так и медианы общей выживаемости (17 против 7 мес. (HR 0.54, 95%CI 0.31–0.94) при проведении комбинации циторедуктивной НЭ и терапии интерфероном по сравнению с терапией интерфероном без НЭ. Комбинированный анализ 2-х исследований (331 пациент) продемонстрировал улучшение общей выживаемости (13,6 против 7,8 мес.) [25]. Поскольку эти 2 исследования представили доказательства уровня 1, подтверждающие преимущества от циторедуктивной НЭ в комбинации только с интерфероном, данная концепция была экстраполирована и на другие системные методы лечения, появившиеся позже. Кроме того, прогностические модели для метастатического ПКР часто включают предшествующую НЭ как один из факторов расчета прогноза. К наиболее широко используемым моделям относятся: модель MSKCC [49] и прогностическая модель IMDC [31], которые разделяют пациентов на категории благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Они основаны на нескольких переменных, включая предшествующую НЭ, которая являлась фактором благоприятно прогноза.

С переходом от иммуно- к таргетной терапии, начиная с 2005 года, отношение к циторедуктивной НЭ стало носить неоднозначный характер [19, 59, 71], однако несколько ретроспективных исследований подтвердили ее значение в комбинации с таргетной терапией. Так, Choueiri с соавторами [18] оценили влияние циторедуктивной НЭ на общую выживаемость у 314 пациентов, не получавших таргетную терапию и выявили улучшение медианы общей выживаемости – 19,8 мес. по сравнению с 9,4 мес., (HR 0.44 95%CI 0.32–0.59, p<0,01). В этом исследовании было несколько подгрупп пациентов, которые не получили пользу от циторедуктивной НЭ, в том числе со статусом Карнофски <80%, метастазами в головной мозг, возрастом более 75 лет или низким риском прогноза IMDC. Heng с соавторами (2014) [30] сравнили результаты 982 пациентов, после циторедуктивной НЭ с 676 пациентами, которым она не производилась. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, был более благоприятный прогноз по критериям

IMDC и наблюдалось увеличение медианы общей выживаемости (20,6 против 9,5 мес., p<0,0001). Было также отмечено, что при наличии четырех и более прогностических критериев IMDC хирургическое лечение не повлияло на улучшение результатов. Многочисленные исследования с использованием больших баз данных, включая SEER [4, 6, 19, 30, 77] продемонстрировали преимущества циторедуктивной НЭ у пациентов, получавших таргетную терапию. Метаанализ и систематический обзор 12 исследований с участием 39 953 пациентов, получавших циторедуктивную НЭ и таргетную терапию, подтвердили снижение риска смерти по сравнению с только таргетной терапией (HR 0.46, 95%CI 0.32–0.64, p<0.01).

В настоящее время большинство руководств по клинической практике одобряют циторедуктивную НЭ. Рекомендации NCCN предлагают циторедуктивную НЭ в качестве варианта лечения для ПКР IV стадии в случаях, когда первичная опухоль потенциально может быть хирургически удалена [2]. Кроме того, Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) предлагают выполнять циторедуктивную НЭ при метастатическом ПКР у пациентов с хорошим статусом ECOG, больших размерах первичной опухоли и небольшим метастатическим распространением [14]. В то же время, проведение циторедуктивной НЭ не рекомендуется пациентам со статусом ECOG более 2, плохим прогнозом и небольшой по объему первичной опухолью в сочетании с высоким метастатическим распространением и при наличии саркоматоидного компонента в опухоли.

Отбор пациентов для циторедуктивной НЭ

В нескольких исследованиях была предпринята попытка определить факторы для наиболее эффективного отбора пациентов для циторедуктивной НЭ. Culp с соавторами [20] определили 7 предоперационных факторов риска: снижение уровня сывороточного альбумина, повышение лактатдегидрогеназы, метастатическое поражение печени, наличие симптомов, связанных с опухолью почки, поражение забрюшинных и наддиафрагмальных лимфатических узлов, клиническая стадия T3 или T4. У больных с 3-мя или менее факторами риска медиана выживаемости улучшилась по сравнению с одной медикаментозной терапией (22,7 против 9,6 мес., p<000,1), в отличие от пациентов с 4 или более факторами риска у которых выживаемость оказалась аналогична медикаментозной терапии без НЭ (12,2 против 9,6 мес., p=0,5). Другим фактором, который был исследован как прогностический при циторедуктивной НЭ, является величина первичной опухолевой нагрузки по отношению к метастатической опухолевой нагрузке. В эру иммунотерапии, Fallick с соавторами [24] показали, что для того, чтобы пациенты получали пользу от системной терапии, требуется снижение опухолевой нагрузки на 75%. С началом использования таргетной терапии, в отдельных исследованиях наблюдалось улучшение выживаемости, когда большая часть опухолевой массы удалялась вместе с первичной опухолью [12], в то время как в других работах такой корреляции не было отмечено [16]. Большие надежды в определении значения циторедуктивной НЭ в сочетании с таргетной терапией возлагались на исследование CARMENA (рандомизированное исследование III фазы, оценивающее важность НЭ у пациентов с метастатическим ПКР, получавших сунитиниб), которое началось в 2009 году. Пациенты с метастатическим светлоклеточным раком почки рандомизировались в 2 группы с циторедуктивной НЭ плюс сунитиниб в сравнении с сунитинибом без НЭ. В группе, принимавшей только сунитиниб, медиана общей выживаемости составила 18,4 месяца против 13,9 месяцев в группе, принимавшей сунитиниб после НЭ (HR 0.89, 95%CI, 0.71–1.10). Таким образом, результаты в группе терапии сунитинибом оказались не хуже, чем в группе комбинации НЭ с сунитинибом. Однако, полученные данные пока еще рано использовать в клинической практике, так как многие пациенты имели плохой прогноз, что могло повлиять на конечный результат в пользу большей эффективности лечения в группе без нефрэктомии. Кроме того, в данном исследовании отмечено большое количество отклонений от критериев включения, что не позволяет достаточно объективно интерпретировать его результаты. До настоящего времени отсутствуют данные проспективных исследований, определяющих значение циторедуктивной НЭ у пациентов, впоследствии получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Дальнейшие исследования позволят лучше определить роль циторедуктивной НЭ при терапии препаратами этой группы.

В то время как большая часть литературы по проблеме хирургического лечения при метастатическом ПКР относится к циторедуктивной НЭ, некоторые исследования продемонстрировали риск задержки системной терапии после НЭ из-за длительного послеоперационного периода, ухудшения состояния или прогрессирующего заболевания [13, 74, 76]. Кроме того, некоторые пациенты не могут быть кандидатами для циторедуктивной НЭ из-за выраженного местного распространения опухоли. У этих пациентов возможна предварительная системная терапия с последующей консолидационной НЭ. Другим потенциальным преимуществом этой стратегии является выявление пациентов с более благоприятной биологией опухолей, которые получат пользу от мультимодального подхода. Например, у пациентов, которые быстро прогрессируют на системной терапии, может быть меньше пользы от НЭ.

Одной из активных областей исследования является использование системной терапии для уменьшения опухолей, которые могут быть неоперабельными или имеют высокий риск периоперационных осложне-

ний, включая пациентов с местно-распространенными первичными опухолями, тромбозом нижней полой вены высокого уровня или выраженной регионарной лимфаденопатией. Thomas с соавторами [70] оценивали предварительный прием сунитиниба у 19 пациентов, которые не были кандидатами на циторедуктивную НЭ. Из них у восьми (42%) было отмечено сокращение опухоли, а 4 (21%) перенесли консолидационную НЭ.

В другом исследовании оценивали использование акситиниба неоадъювантно при локально распространенных опухолях почек и продемонстрировали уменьшение диаметра первичной опухоли почки на 28,3% [40]. В последующем исследовании оценивалась возможность резекции почки до и после приема акситиниба, в результате такая возможность увеличилась в 22,8 раза [39]. В исследовании Powles с соавторами (2016) [58] оценивалась роль применения пазопаниба перед циторедуктивной нефрэктомией. Из 104 пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом по MSKCC, которые получали пазопаниб, 61% перенесли НЭ со средней безрецидивной выживаемостью 7,1 месяца и общей выживаемостью 22,7 месяца. Хирургические осложнения были зарегистрированы у 14 (22%) пациентов, и была 1 послеоперационная хирургическая смерть. Пациенты с неблагоприятным прогнозом или прогрессирующим заболеванием до НЭ имели худшую выживаемость по сравнению с остальной группой.

Системная терапия до НЭ имеет и отрицательные стороны. В обзоре Thomas and Campbell [69] упоминалось несколько потенциальных проблем, в том числе задержка заживления ран, нарушение целостности сосудов и ухудшение состояния работоспособности. Далее авторы предложили методы для уменьшения этих проблем, в том числе отказ от системной терапии в течение 2–3 периодов полувыведения препарата до и после операции, тщательное закрытие раны и гемостаз, а также тщательный отбор пациентов.

Метастазэктомия при ПКР

Учитывая высокую частоту метастазирования после нефрэктомии и метастатического ПКР при первичном выявлении, а также принимая во внимание низкий процент полного ответа только на терапию, хирургическая резекция метастазов ПКР была оценена в нескольких исследованиях. Все они были ретроспективными, в отличие от исследований, посвященных роли циторедуктивной НЭ. Согласно современной статистике, 5-летняя выживаемость при метастатическом раке почки составляет 10–15%; однако наблюдения с удалением метастазов продемонстрировали 5-летнюю выживаемость до 75%, обеспечивая обоснование для дальнейших исследований в этом направлении [8, 62].

Результаты метастазэктомии варьируются в зависимости от множества факторов, включая органную локализацию. Наиболее распространенными зонами метастатического поражения являются легкие (у 45% пациентов), кости (30%), лимфатические узлы (20%), печень (20%), другие органы поражаются менее, чем в 10% случаев [15]. Как правило, поражение легких связано с более благоприятными результатами, в то время как поражение костей, лимфатических узлов, печени и/ или мозга связано с худшим прогнозом.

В исследовании 191 пациента с резецированными метастазами в легких были оценены результаты и прогностические факторы [56]. У большинства пациентов (149) была полная резекция всех метастатических поражений; у пациентов с полной резекцией 5-летняя выживаемость была лучше по сравнению с неполной резекцией: 42% против 22%. Другие прогностические факторы включали наличие менее 7 метастатических поражений и безрецидивный интервал менее 23 месяцев. Пятилетняя выживаемость после полной циторедукции единичного метастаза достигла 46,8%, однако при аналогичной хирургической тактике удаления нескольких метастазов показатель сократился втрое и составил 14,5%. В другом исследовании сообщалось о результатах лечения 64 пациентов с резектабельными поражениями легких и было установлено, что пациенты с метахронными метастазами имели лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами с синхронными метастазами (44 против 0%) [34]. В работе Piltz S. с соавторами (2002) [57] приведены результаты лечения 105 пациентов, которым было выполнено более 150 первичных и повторных операций в связи с метастатическим поражением легких. В отличие от исследования Pfannschmidt J. [56], в данной работе выявлена положительная роль полной циторедукции, вне зависимости от количества метастатических очагов. Медиана общей выживаемости составила 43 месяца. Трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость: 54, 40 и 33% соответственно. Эффективность применения неполной циторедукции у больных метастатическим ПКР различных групп прогноза по критериям MSKCC была продемонстрирована в работе Eggener S. с соавторами (2008) [23]. В исследование включено 129 пациентов мПКР с асинхронными метастазами, которые были распределены на 3 группы прогноза по критериям MSKCC: благоприятный, промежуточный и плохой. Медиана времени до прогрессирования для всех групп составила 16 месяцев. Автором отмечена прямая корреляционная зависимость между принадлежностью к группе прогноза и выживаемостью. Так, общая и двухлетняя выживаемость составила 73 месяца и 81% в группе хорошего прогноза, 28 месяцев и 54% – в группе промежуточного и только 6 месяцев и 11% – в группе плохого прогноза ($p<0,001$). Применение ЦР, выполненных 44 пациентам (34%), имело клиническое преимущество в группах хорошего и промежуточного прогнозов в сравнении с системной терапией ($p<0,001$) [23]. Имеются данные по результатам ведения 34 пациентов, получивших хи-

ургическое лечение в связи с развитием метастазов ПКР в трубчатых костях. Была показана зависимость продолжительности жизни от количества метастазов в кости. При этом показатели выживаемости имели схожие характеристики и не зависели от метода хирургического лечения (органсохраняющее или органуносящее). Таким образом, сделаны выводы о возможности выполнения щадящих циторедукций метастазов в трубчатые кости [1]. В исследовании 88 пациентов с изолированным метастатическим поражением печени 68 перенесли резекцию (среднее количество метастазов – 2) и 20 отказались от операции [51]. Пятилетняя выживаемость составила 62% в группе резекции против 29% в контрольной группе (p=0,003).

Несколько исследований показали, что наиболее важным фактором при метастазэктомии является максимальное удаление поражений. Alt с соавторами [8] оценили выживаемость 887 пациентов с метастатическим ПКР после нефрэктомии. Из них 125 пациентов прошли полную резекцию всех метастазов. В группе с полной резекцией медиана онкоспецифической выживаемости была 4,8 года по сравнению с 1,3 в группе не полной метастазэктомии. У пациентов с метастазами только в легких 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 73% по сравнению с 19% при неполном удалении (p<0,001). Среди пациентов с множественными нелегочными метастазами, 5-летнияя онкоспецифическая выживаемость составила 32,5% с полной резекцией против 12,4% с неполной резекцией (p<0,001). Кроме того, систематический обзор и метаанализ 6 исследований метастазэктомии продемонстрировал преимущество полной метастазэктомии по сравнению с неполной или отсутствием метастазэктомии с точки зрения общей выживаемости в среднем (40,8 мес.) [21].

Стоит отметить, что даже у хорошо отобранных пациентов метастазэктомия может быть связана с высоким процентом постоперационных осложнений. В исследовании Meyer с соавторами [47] было проанализировано 1102 пациента, перенесших метастазэктомию, и установлено, что общая частота осложнений составила 45,7%, при этом у 27,5% пациентов развились осложнения III–IV степени по Clavien. У большинства пациентов отмечалось метастатическое поражение легких (52%). Более высокий риск осложнений был связан с резекцией метастазов в печени (HR 2.6, 95%CI 1.84–2.63, p <0,001).

Обзор литературы дал четкие ответы на часть ранее спорных вопросов. Тем не менее, многие проблемы лечения метастатического ПКР остались нерешенными. Так, не вызывает сомнения эффективность применения лекарственного лечения. Применение таргетной терапии достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в 3 раза, в сравнении с цитокинотерапией, которая была «золотым стандартом» еще 10–15 лет назад.

Увеличение показателей выживаемости, также связано и с «точечным» отбором больных для лечения. Так, распределение больных метастатическим ПКР на группы прогноза по MSKCC или IMDC уже является обязательным перед началом проведения лечения метастатического рака.

Хирургические методики в виде циторедуктивной НЭ или полной циторедукции отдаленных метастазов достоверно продлевают жизнь больных. В сочетании с последующим системным лечением больные преодолевают пятилетний рубеж, который ранее был недостижим.

Проведение неполных резекций метастазов является в настоящее время объектом для исследований. Сейчас нет однозначного ответа об эффективности данного метода, как в комбинации с системным лечением, так и в монорежиме. Тем не менее, анализируя опыт применения данной методики в онкогинекологии и лечении колоректального рака, необходимость ее исследования в лечении метастатического ПКР является очевидной.

Таким образом, перспективным является разработка методов комбинированного лечения больных метастатическим ПКР, то есть сочетания неполной циторедукции отдаленных метастатических очагов и таргетной терапии.

Циторедуктивные операции при метастатическом уротелиальном раке (рак мочевого пузыря, мочеточника, почечной лоханки)

В западных странах на мышечно-инвазивную форму приходится около четверти вновь диагностированных случаев и приблизительно 10–30% прогрессирующих немышечно-инвазивных рака мочевого пузыря (РМП). Почти половина пациентов с мышечно-инвазивным РМП рецидивируют, несмотря на проводимое лечение [7, 60, 67]. Примерно у трех четвертей этих пациентов наблюдается рецидив с отдаленным метастазированием, а у оставшейся четверти наблюдается местный рецидив [5, 67]. Кроме того, 5–15% пациентов являются неоперабельными или с метастатическим процессом на момент постановки диагноза [37]. Когда это возможно, для всех пациентов с первичным или вторичным метастатическим РМП системная комбинированная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины является стандартным лечением [7], что приводит к объективному ответу в 40–70%, однако 5-летняя выживаемость составляет менее 15% [10, 72]. В дополнение к неблагоприятному ответу на системную платиносодержащую терапию, почти половина пациентов уже не подходит для этой схемы лечения ввиду наличия почечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний.

Хирургическое удаление первичного очага и/или метастазов является частью мультимодального подхода при различных злокачественных новооб-

разованиях, приводящих улучшению выживаемости и качеству жизни. Тем не менее, роль хирургии при метастатическом уротелиальном раке достоверно не определена, так как большая часть опыта накоплена в ретроспективных неконтролируемых исследованиях [7]. По данной теме не было опубликовано результатов соответствующих проспективных рандомизированных исследований. Следовательно, существует необходимость в более четком доказательном определении потенциальной онкологической пользы хирургического удаления первичного очага при распространенном процессе (циторедуктивной цистэктомии в случае РМП) и метастазэктомии.

Циторедуктивная цистэктомия

Циторедуктивная хирургия является стандартом при некоторых злокачественных новообразованиях, в то время как местное лечение в форме цистэктомии (ЦЭ) или лучевой терапии в настоящее время не является частью стандартного лечения метастатического РМП [26]. Тем не менее, роль циторедуктивной ЦЭ изучалась некоторыми авторами, когда имелся малый объем метастатического поражения [7, 26]. Используя Национальную базу данных по раку, Seisen и соавторы [63] рассмотрели результаты местного лечения у 3753 пациентов, которые получали системную ХТ для метастатического РМП. 297 пациентов (7,9%) получили системную ХТ с агрессивным местным лечением (ЦЭ или лучевая терапия ≥50 Гр), а остальные – консервативное лечение (без лечения, радиация <50 Гр или трансуретральная резекция) в дополнение к ХТ. Авторы сообщили о значительном выигрыше в выживаемости для пациентов с агрессивным местным лечением (14,92 мес. против 9,95 мес., p<0,001). Кроме того, общая выживаемость была лучше, когда местное лечение проводилось после системной ХТ (консолидирующая стратегия). Важными аспектами лечения являются состояние пациента и мотивация к прохождению токсической ХТ с последующим местным лечением.

Логическое обоснование проведения операции именно после ХТ является многофакторным. Во-первых, хотя РМП является химиочувствительной опухолью, но системная ХТ редко приводит к полным ответам [72]. Во-вторых, хирургическое вмешательство является лучшим методом оценки реакции на ХТ, поскольку рентгенологическая оценка не всегда точна [33, 45, 46]. В-третьих, хирургическое вмешательство может устранить остаточную опухоль и достичь полного ответа у пациентов, частично ответивших на ХТ или расцененных как частично ответивших [33, 45, 46, 52].

В группе высокого риска с резектабельным заболеванием (cT3b и cT4a) исследование III фазы подтвердило пользу от сочетания хирургического вмешательства и ХТ. Расширение комплексного лечения было изучено в некоторых исследованиях, продемонстрировавших преимущества в выживаемости у пациентов с более распространенным заболеванием, изначально неоперабельным РМП, после ХТ, а также после ЦЭ, когда есть ответ на ХТ [22, 32]. Кроме того, несмотря на полный патологический ответ в мочевом пузыре (pT0) после предоперационной ХТ для локально прогрессирующей или регионарно метастатического РМП, пациенты с большей вероятностью имели персистирующее заболевание в регионарных лимфоузлах по сравнению с пациентами, которые получили неоадъювантную ХТ и достигли pT0 [36].

Метастазэктомия при уротелиальном раке

Несмотря на ограниченную долгосрочную выживаемость пациентов с метастатическим РМП, получавших ХТ, около 15% прожили более 5 лет, что отражает неоднородность биологии опухоли и ее химиочувствительность [10, 72]. Чтобы предсказать выживаемость, было определено несколько неблагоприятных факторов, которые были связаны с худшими исходами, такими как снижение работоспособности, висцеральные метастазы (легкое, печень или кости) и количество зон метастазирования [9, 10, 68]. Наличие благоприятных прогностических факторов позволило интегрировать оперативное лечение в клиническую стратегию для улучшения онкологических результатов.

Несколько исследований было проведено для оценки роли хирургической резекции метастазов как часть междисциплинарного подхода. Otto и соавторы [53] сообщили о роли хирургического вмешательства у 37 пациентов с метастатическим РМП, при прогрессировании на фоне или после ХТ. Легкие были наиболее распространенным местом метастазирования после лимфоузлов. Для пациентов с выполненной метастазэктомией не было никакого преимущества в выживаемости, а также различий в выживаемости в зависимости от локализации удаляемых метастазов. Примечательно, что пациенты с симптоматическим метастазированием извлекли выгоду из хирургического вмешательства с точки зрения качества жизни, в то время как исходно бессимптомные пациенты жаловались на его снижение. Siefker-Rradtke и соавторы [64] сообщили о 31 пациенте с уротелиальным метастатическим РМП и верхних мочевых путей (24 и 7 соответственно); метастазы в легкие были наиболее частой зоной хирургической резекции (n=24). У тридцати пациентов была полностью удалена опухоль с отрицательным хирургическим краем. Не было значимой разницы в выживаемости в зависимости от места метастазирования при 5-летней общей выживаемости 33%. Abe и соавторы [3] сообщили о другой гетерогенной когорте из 48 пациентов. Резекция легочных метастазов также была наиболее часто выполняемой операцией после ХТ (n=12). Медиана общей выживаемости у пациентов, перенесших метастазэктомию,

была значительно выше, чем у пациентов, которым этого не сделали (42 мес. против 10 мес.). У пациентов, которые испытали местный или отдаленный рецидив после ЦЭ, было установлено, что пострецидивная ХТ и метастазэктомия являются независимыми предикторами лучшей выживаемости [50]. Факторами, которые независимо предсказывают длительную выживаемость, были число циклов химиотерапии (5 и более), метастазэктомия и отсутствие метастазов в печени, костях и местного рецидива. Два исследования подчеркивали роль размера метастатического очага [42, 44]. Было доказано, что размер удаленного метастатического очага более 3 см независимо связан с плохой выживаемостью. Кроме того, пациенты с метастазами в нескольких органах, с поражением костей, мозга и печени могут скорее всего не получить пользу от циторедукции с точки зрения выживаемости. Следовательно, показания к хирургическому вмешательству у этих пациентов остаются в основном паллиативными, и современный арсенал для лечения этих поражений должен включать нехирургические подходы [7, 44]. Стоит отметить, что, хотя РМП и уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (почечная лоханка и мочеточник) могут иметь различное биологическое поведение, аналогичные результаты были получены при метастатическом раке верхних мочевыводящих путей [35, 38, 64].

Таким образом, совокупные, но все еще ограниченные данные свидетельствуют о роли хирургического вмешательства и/ или других методов в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком в качестве неотъемлемой части последовательного мультидисциплинарного подхода. Результаты указывают на улучшение выживаемости у пациентов с небольшим объемом заболевания, после ответа на ХТ, при метастазах в легкие, лимфоузлы. Факты свидетельствуют о том, что хирургическая резекция в случае ее возможности может обеспечить длительный контроль над болезнью у хорошо отобранных пациентов. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить роль хирургии у пациентов с метастатическим раком уротелия, особенно в эпоху применения новых иммунотерапевтических агентов.

Циторедуктивные операции при РПЖ

В настоящее время стандартом лечения метастатического РПЖ является андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на снижение уровня тестостерона, в комбинации с доцетакселом или абиратероном или в монорежиме. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что вмешательства, направленные на метастазы или первичный очаг, могут быть полезны в условиях метастатического процесса. Сейчас ведутся несколько проспективных исследований в данном направлении, однако до тех пор, пока не появятся их результаты, перед специалистами стоит вопрос наилучшей тактики ведения пациентов данной группы. Наибольший интерес в контексте циторедуктивной хирургии вызывают пациенты с олигометастатическим раком предстательной железы, который по праву может считаться промежуточным состоянием между локальным и распространенным метастатическим заболеванием. Важность в выделении данной группы больных связана с тем, что во многих исследованиях была показана роль в хирургии первичного очага и метастазов при олигометастатическом процессе [75]. К сожалению, на сегодняшний день не было единого мнения по поводу определения термина олигометастатического процесса при раке предстательной железы. Но есть некоторые исследования, которые могут помочь определить количество метастатических поражений для данного определения. Например, Soloway и соавторы [66] оценили соотношение степени метастатического поражения и выживаемости с помощью полуколичественной системы оценок. Они обнаружили, что 2-летняя выживаемость у пациентов, у которых было менее шести метастазов в кости, составила 96%. Singh D. и соавторы [65] сообщили, что пациенты с 5 или менее метастатическими очагами имели значительно лучшую выживаемость, чем пациенты с большим количеством поражений. Таким образом, ссылаясь на эти исследования, возможно определить олигометастатический процесс как 5–6 или менее метастатических поражений. Большинство исследований по лечению олигометастатического рака предстательной железы касалось результатов дистанционной ЛТ на предстательную железу и стереотаксической ЛТ на метастатические поражения. Однако, в контексте темы нашего обзора, интерес представляют исследования именно о роли хирургии при олигометастатическом РПЖ.

Gandaglia и соавторы [27] оценивали послеоперационные и отдаленные результаты РПЭ при олигометастатическом РПЖ. Одиннадцать пациентов, у которых было 5 или менее метастатических поражений, лечились с помощью РПЭ и расширенной тазовой лимфодиссекции. При среднем периоде наблюдения 63 месяца 7-летняя выживаемость без клинической прогрессии и без специфической смертности составила 45% и 82% соответственно. Heidenreich и соавторы [29] сообщили об исследовании, в котором изучалась роль циторедуктивной радикальной простатэктомии у отобранных мужчин с ограниченными метастатическими заболеваниями. Всего было включено 23 пациента с диагнозом РПЖ и менее чем тремя костными метастазами, отсутствием висцерального или обширного метастазирования в лимфоузлы и снижением уровня ПСА до <1,0 нг/мл после АДТ, которым была проведена РПЭ. Контрольную группу составили 38 пациентов с метастатическим РПЖ, которые получали только АДТ. Среднее время до кастрационно-резистентного рака простаты было отсрочено в группе с РПЭ по сравнению с контроль-

ной группой (40 мес. против 29 мес., p=0,04). Группа РПЭ также продемонстрировала значительно лучшую клиническую выживаемость без прогрессирования заболевания (38,6 мес. против 26,5 мес., p=0,032) и онкоспецифическую выживаемость (95,6% против 84,2%, p=0,043). Эти 2 исследования – все доступные исследования роли РПЭ при олигометастатическом РПЖ. Таким образом, трудно оценить пользу хирургического лечения с таким небольшим количеством исследований.

На сегодняшний день ведется много проспективных исследований по изучению роли циторедуктивных операций при олигометастатическом раке предстательной железы. Эти исследования помогут нам лучше понять значение данного вида лечения при олигометастатическом раке предстательной железы.

Список литературы

1. *Кострицкий С.В., Семенов Д.В., Широкорад В.И.* Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами рака почки в позвоночник // Онкоурология. – 2013. – №1. – С. 24–27.
2. Официальный сайт National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Дата обращения: 25. 04. 2019.
3. *Abe T., Shinohara N., Harabayashi T. et al.* Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer // Eur Urol. – 2007. – Vol. 52. – P. 1106–1114.
4. *Abern M.R., Scosyrev E., Tsivian M., Messing E.M., Polascik T.J., Dudek A.Z.* Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era // Anticancer Res. – 2014. – Vol. 34, №5. – P. 2405–2411.
5. *Abufaraj M., Gust K., Moschini M. et al.* Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery // Transl Androl Uro. – 2016. – Vol. 5, №1. – P. 735–744.
6. *Aizer A.A., Urun Y., Mckay R.R., Kibel A.S., Nguyen P.L., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma // BJU Int. – 2014. – Vol. 113, №5b. – P. 67–74.
7. *Alfred Witjes J., Lebret T., Compérat E.M. et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer // Eur Urol. – 2017. – Vol. 71. – P. 462–475.
8. *Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M., Costello B.A., Leibovich B.C., Blute M.L.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma // Cancer. – 2011. – Vol. 117, №13. – P. 2873–2882.
9. *Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al.* Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatinbased chemotherapy // J Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105. – P. 499–503.
10. *Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy // J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 3173–3181.
11. *Ball M.W., Singer E.A., Srinivasan R.* Renal cell carcinoma: molecular characterization and evolving treatment paradigms // Curr Opin Oncol. – 2017. – Vol. 29, №3. – P. 201–209.
12. *Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P., Wood L.S., Lane B.R., Dreicer R., Campbell S.C., Rini B.I.* Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy // BJU Int. – 2010. – Vol. 106, №9. – P. 1266–1269.
13. *Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J.* Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma // J Urol. – 1995. – Vol. 154, №1. – P. 32–34.
14. *Bex A., Ljungberg B., Van Poppel H., Powles T.* The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016 // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70, №6. – P. 901–905.
15. *Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F., Karakiewicz P.I.* Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis // Ann Onco. – 2012. – Vol. 23, №4. – P. 973–980.
16. *Blute M.L. Jr., Ziemlewicz T.J., Lang J.M., Kyriakopoulos C., Jarrard D.F., Downs T.M., Grimes M., Shi F., Mann M.A., Abel E.J.* Metastatic tumor burden does not predict overall survival following cytoreductive nephrectomy for renal cell carcinoma: a novel 3-dimensional volumetric analysis // Urology. – 2017. – Vol. 100. – P. 139–144.
17. *Campbell S.C., Flanigan R.C., Clark J.I.* Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma // Curr Treat Options Oncol. – 2003. – Vol. 4, №5. – P. 363.
18. *Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Mcdermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy // J Urol. – 2011. – Vol. 185, №1. – P. 60–66.
19. *Conti S.L., Thomas I., Hagedorn J.C., Chung B.I., Chertow G.M., Wagner T.H., Brooks J.D., Srinivas S., Leppert J.T.* Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era // Int J Cancer. – 2014. – Vol. 134, №9. – P. 2245–2252.
20. *Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J., Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G.* Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? // Cancer. – 2010. – Vol. 116, №14. – P. 3378–3388.

21. *Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A.* Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 549–561.

22. *Dodd P.M., McCaffrey J.A., Herr H. et al.* Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma // J ClinOncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2546–2552.

23. *Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P.* Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma // J Urol. – 2008. – Vol. 180, №3. – P. 873–878.

24. *Fallick M.L., Mcdermott D.F., Larock D., Long J.P., Atkins M.B.* Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma // J Urol. – 1997. – Vol. 158, №5. – P. 1691–1695.

25. *Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., Mcgrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345, №23. – P. 1655–1659.

26. *Galsky M.D., Domingo-Domenech J., Sfakianos J.P., Ferket B.S.* Definitive management of primary bladder tumors in the context of metastatic disease: who, how, when, and why? // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 3495–3498.

27. *Gandaglia G., Fossati N., Stabile A., Bandini M., Rigatti P., Montorsi F. et al.* Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72. – P. 289–292.

28. *Green D.A., Rink M., Xylinas E. et al.* Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins // J Urol. – 2013. – Vol. 189. – P. 1214 –1221.

29. *Heidenreich A., Pfister D., Porres D.* Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study // J Urol. – 2015. – Vol. 193. – P. 832–838.

30. *Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J-L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // Eur Urol. – 2014. – Vol. 66, №4. – P. 704–710.

31. *Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigl B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, №34. – P. 5794–5799.

32. *Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F.* Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer // J Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 811–814.

33. *Ho P.L., Willis D.L., Patil J. et al.* Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience // Urol Oncol. – 2016. – Vol. 34.

34. *Hofmann H.S., Neef H., Krohe K., Andreev P., Silber R.E.* Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Eur Urol. – 2005. – Vol. 48, №1. – P. 77–82.

35. *Inokuchi J., Naito S., Fujimoto H. et al.* Impact of multimodal treat ment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association // Int J Urol. – 2016. – Vol. 23. – P. 224–230.

36. *Kaag M.G., Milowsky M.I., Dalbagni G. et al.* Regional lymph node status in patients with bladder cancer found to be pathological stage T0 at radical cystectomy following systemic chemotherapy // BJU Int. – 2011. – Vol. 108. – P. 272–277.

37. *Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers // Eur Urol. – 2013. – Vol. 63. – P. 4–15.

38. *Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A. et al.* Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2010. – Vol. 11. – P. 60–64.

39. *Karam J.A., Devine C.E., Fellman B.M., Urbauer D.L., Abel E.J., Allaf M.E., Bex A., Lane B.R., Thompson R.H., Wood C.G.* Variability of inter-observer agreement on feasibility of partial nephrectomy before and after neoadjuvant axitinib for locally (RCC): independent analysis from a phase II trial // BJU Int. – 2016. – Vol. 117, №4. – P. 629–635.

40. *Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L., Lozano M., Maity T., Ahrar K., Tamboli P., Tannir N.M., Wood C.G.* Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma // Eur Urol. – 2014. – Vol. 66, №5. – P. 874–880.

41. *Lokich J.* Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review // Am J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 20, №4. – P. 416–418.

42. *Luzzi L., Marulli G., Solli P. et al.* Long-term results and prognostic factors of pulmonary metastasectomy in patients with metastatic transitional cell carcinoma // Thorac Cardiovasc Surg. – 2017. – Vol. 65, №7. – P. 567–571.

43. *Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Walther M.M.* Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy // J Urol. – 1993. – Vol. 150, №2. – P. 463–466.

44. *Matsuguma H., Yoshino I., Ito H. et al.* Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 92. – P. 449–453.

45. *Meijer R.P., Mertens L.S., van Rhijn B.W. et al.* Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer // Urology. – 2014. – Vol. 83. – P. 134–139.

46. *Meijer R.P., Nieuwenhuijzen J.A., Meinhardt W. et al.* Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience // Eur J Surg Oncol. – 2013. – Vol. 39. – P. 365–371.

47. *Meyer C.P., Sun M., Karam J.A., Leow J.J., De Velasco G., Pal S.K., Chang S.L., Trinh Q.D., Choueiri T.K.* Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma-a population-based assessment // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72, №2. – P. 171–174.

48. *Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 966–970.

49. *Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17, №8. – P. 2530–2530.

50. *Nakagawa T., Hara T., Kawahara T. et al.* Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy // J Urol. – 2013. – Vol. 189. – P. 1275–1281.

51. *Nieder C., Spanne O., Nordoy T., Dalhaug A.* Treatment of brain metastases from renal cell cancer // Urol Oncol. – 2011. – Vol. 29, №4. – P. 405–410.

52. *Nieuwenhuijzen J.A., Bex A., Meinhardt W. et al.* Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer // J Urol. – 2005. – Vol. 174. – P. 80–84.

53. *Otto T., Krege S., Suhr J. et al.* Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial // Urology. – 2001. – Vol. 57. – P. 55–59.

54. *Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S.* The changing natural history of renal cell carcinoma // J Urol. – 2001. – Vol. 166, №5. – P. 1611–1623.

55. *Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P.* Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma // Eur Urol. – 2006. – Vol. 49, №4. – P. 633–643.

56. *Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T., Krysa S., Trainer C., Dienemann H.* Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 74, №5. – P. 1653–1657.

57. *Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.* Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 1082–1087.

58. *Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al.* Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, №10. – P. 1303–1309.

59. *Psutka S.P., Kim S.P., Gross C.P., Van Houten H., Thompson R.H., Abouassaly R., Weight C., Boorjian S.A., Leibovich B.C., Shah N.D.* The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization // Urology. – 2015. – Vol. 85, №2. – P. 442–450.

60. *Rink M., Lee D.J., Kent M. et al.* Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy // BJU Int. – 2013. – Vol. 111. – P. 30–36.

61. *Royal R.E., Steinberg S.M., Krouse R.S., Heywood G., White D.E., Hwu P., Marincola F.M., Parkinson D.R., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma // Cancer J Sci Am. – 1996. – Vol. 2, №2. – P. 91–98.

62. *Russo P.* Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery // World J Urol. – 2010. – Vol. 28, №3. – P. 295–301.

63. *Seisen T., Sun M., Leow J.J. et al.* Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 3529–3536.

64. *Siefker-Radtke A.O., Walsh G.L., Pisters L.L. et al.* Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience // J Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 145–148.

65. *Singh D., Yi W.S., Brasacchio R.A., Muhs A.G., Smudzin T., Williams J.P. et al.* Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – Vol. 58. – P. 3–10.

66. *Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D., Raymond J., Todd B., Soloway S. et al.* Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan // Cancer. – 1988. – Vol. 61. – P. 195–202.

67. *Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 666–675.

68. *Taguchi S., Nakagawa T., Uemura Y. et al.* Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world // World J Urol. – 2016. – Vol. 34. – P. 163–171.

69. *Thomas A.A., Campbell S.C.* Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma // Urol Oncol. – 2013. – Vol. 31, №6. – P. 914–919.

70. *Thomas A.A., Rini B.I., Lane B.R., Garcia J., Dreicer R., Klein E.A., Novick A.C., Campbell S.C.* Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma // J Urol. – 2009. – Vol. 181, №2. – P. 518–523.

71. *Tsao C.K., Small A.C., Kates M., Moshier E.L., Wisnivesky J.P., Gartrell B.A., Sonpavde G., Godbold J.H., Palese M.A., Hall S.J., Oh W.K., Galsky M.D.* Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis // World J Urol. – 2013. – Vol. 31, №6. – P. 1535–1539.

72. *Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4602–4608.

73. *Walther M.M., Patel B., Choyke P.L., Lubensky I.A., Vocke C.D., Harris C., Venzon D., Burtis W.J., Linehan W.M.* Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation // J Urol. – 1997. – Vol. 158, №3. – P. 733–739.

74. *Walther M.M., Yang J.C., Pass H.I., Linehan W.M., Rosenberg S.A.* Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma // J Urol. – 1997. – Vol. 158, №5. – P. 1675–1678.

75. *Weichselbaum R.R., Hellman S.* Oligometastases revisited // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Vol. 8. – P. 378–382.

76. *Wolf J.S. Jr., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R.* Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens // J Surg Oncol. – 1994. – Vol. 55, №1. – P. 7–13.

77. *Zini L., Capitanio U., Perrotte P., Jeldres C., Shariat S.F., Arjane P., Widmer H., Montorsi F., Patard J.J., Karakiewicz P.I.* Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma // Urology. – 2009. – Vol. 73, №2. – P. 342–346.

78. *Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J., Chao D.H., Dorey F., Said J.W., Dekernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A.S.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20, №23. – P. 4559–4566.

References

1. *Kostritsky S.V., Semenov D.V., Shirokorad V.I.* Percutaneous vertebroplasty in patients with metastases of kidney cancer in the spine. Oncourology. 2013; 1: 24-27. (In Russ)

2. Official website of the National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Accessed at: 25. 04. 2019.

3. *Abe T., Shinohara N., Harabayashi T. et al.* Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol. 2007 Oct; 52(4): 1106-13. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.052.

4. *Abern M.R., Scosyrev E., Tsivian M., Messing E.M., Polascik T.J., Dudek A.Z.* Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. Anticancer Res. 2014 May; 34(5): 2405-11.

5. *Abufaraj M., Gust K., Moschini M. et al.* Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. Transl Androl Uro. 2016 Oct; 5(5): 735-744. doi: 10.21037/tau.2016.08.23.

6. *Aizer A.A., Urun Y., Mckay R.R., Kibel A.S., Nguyen P.L., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma. BJU Int. 2014 May; 113(5b): E67-74. doi: 10.1111/bju.12442.

7. *Alfred Witjes J., Lebret T., Compérat E.M. et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017 Mar; 71(3): 462-475. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.

8. *Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M., Costello B.A., Leibovich B.C., Blute M.L.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer. 2011 Jul 1; 117(13): 2873-82. doi: 10.1002/cncr.25836.

9. *Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al.* Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatinbased chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 3; 105(7): 499-503. doi: 10.1093/jnci/djt015.

10. *Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol. 1999 Oct; 17(10): 3173-81. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173.

11. *Ball M.W., Singer E.A., Srinivasan R.* Renal cell carcinoma: molecular characterization and evolving treatment paradigms. Curr Opin Oncol. 2017 Mar 1. doi: 10.1097/CCO.0000000000000364.

12. *Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P., Wood L.S., Lane B.R., Dreicer R., Campbell S.C., Rini B.I.* Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. BJU Int. 2010 Nov; 106(9): 1266-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09323.x.

13. *Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J.* Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. J Urol. 1995 Jul; 154(1): 32-4.

14. *Bex A., Ljungberg B., Van Poppel H., Powles T.* The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016. Eur Urol. 2016 Dec; 70(6): 901-905. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.005.

15. *Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F., Karakiewicz P.I.* Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Onco. 2012 Apr; 23(4): 973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362.

16. *Blute M.L. Jr., Ziemlewicz T.J., Lang J.M., Kyriakopoulos C., Jarrard D.F., Downs T.M., Grimes M., Shi F., Mann M.A., Abel E.J.* Metastatic tumor burden does not predict overall survival following cytoreductive nephrectomy for renal cell carcinoma: a novel 3-dimensional volumetric analysis. Urology. 2017; 100: 139-144.

17. *Campbell S.C., Flanigan R.C., Clark J.I.* Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2003 Oct; 4(5): 363.

18. *Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Mcdermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol. 2011 Jan; 185(1): 60-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.

19. *Conti S.L., Thomas I., Hagedorn J.C., Chung B.I., Chertow G.M., Wagner T.H., Brooks J.D., Srinivas S., Leppert J.T.* Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. Int J Cancer. 2014 May 1; 134(9): 2245-52. doi: 10.1002/ijc.28553.

20. *Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J., Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G.* Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer. 2010 Jul 15; 116(14): 3378-88. doi: 10.1002/cncr.25046.

21. *Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A.* Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol. 2014 Nov; 15(12): e549-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9.

22. *Dodd P.M., McCaffrey J.A., Herr H. et al.* Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. J ClinOncol. 1999; 17: 2546-2552.

23. *Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P.* Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol. 2008 Sep; 180(3): 873-8; discussion 878. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.006.

24. *Fallick M.L., Mcdermott D.F., Larock D., Long J.P., Atkins M.B.* Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1997 Nov; 158(5): 1691-5.

25. *Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., Mcgrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6; 345(23): 1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013.

26. *Galsky M.D., Domingo-Domenech J., Sfakianos J.P., Ferket B.S.* Definitive management of primary bladder tumors in the context of metastatic disease: who, how, when, and why? J Clin Oncol. 2016 Oct 10; 34(29): 3495-3498. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3714.

27. *Gandaglia G., Fossati N., Stabile A., Bandini M., Rigatti P., Montorsi F. et al.* Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. Eur Urol. 2017 Aug; 72(2): 289-292. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.

28. *Green D.A., Rink M., Xylinas E. et al.* Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. J Urol. 2013 Apr; 189(4): 1214-21. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.079.

29. *Heidenreich A., Pfister D., Porres D.* Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol. 2015 Mar; 193(3): 832-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.

30. *Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J-L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014 Oct; 66(4): 704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.

31. *Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigl B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1; 27(34): 5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.

32. *Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F.* Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol. 2001 Mar; 165(3): 811-4.

33. *Ho P.L., Willis D.L., Patil J. et al.* Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Urol Oncol. 2016; 34.

34. *Hofmann H.S., Neef H., Krohe K., Andreev P., Silber R.E.* Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2005 Jul; 48(1): 77-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.004.

35. *Inokuchi J., Naito S., Fujimoto H. et al.* Impact of multimodal treat ment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2016; 23: 224-230.

36. *Kaag M.G., Milowsky M.I., Dalbagni G. et al.* Regional lymph node status in patients with bladder cancer found to be pathological stage T0 at radical cystectomy following systemic chemotherapy. BJU Int. 2011 Oct; 108(8 Pt 2): E272-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09981.x.

37. *Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. Eur Urol. 2013 Jan; 63(1): 4-15. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.057.

38. *Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A. et al.* Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010 Jul; 11(1): 60-4. doi: 10.1510/icvts.2010.236687.

39. *Karam J.A., Devine C.E., Fellman B.M., Urbauer D.L., Abel E.J., Allaf M.E., Bex A., Lane B.R., Thompson R.H., Wood C.G.* Variability of inter-observer agreement on feasibility of partial nephrectomy before and after neoadjuvant axitinib for locally (RCC): independent analysis from a phase II trial. BJU Int. 2016 Apr; 117(4): 629-35. doi: 10.1111/bju.13188.

40. *Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L., Lozano M., Maity T., Ahrar K., Tamboli P., Tannir N.M., Wood C.G.* Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol. 2014 Nov; 66(5): 874-80. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.035.

41. *Lokich J.* Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. Am J Clin Oncol. 1997 Aug; 20(4): 416-8.

42. *Luzzi L., Marulli G., Solli P. et al.* Long-term results and prognostic factors of pulmonary metastasectomy in patients with metastatic transitional cell carcinoma. Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Oct; 65(7): 567-571. doi: 10.1055/s-0036-1583271.

43. *Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Walther M.M.* Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. J Urol. 1993 Aug; 150(2 Pt 1): 463-6.

44. *Matsuguma H., Yoshino I., Ito H. et al.* Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? Ann Thorac Surg. 2011; 92: 449-453.

45. *Meijer R.P., Mertens L.S., van Rhijn B.W. et al.* Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. Urology. 2014 Jan; 83(1): 134-9. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.082.

46. *Meijer R.P., Nieuwenhuijzen J.A., Meinhardt W. et al.* Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience. Eur J Surg Oncol. 2013 Apr; 39(4): 365-71. doi: 10.1016/j.ejso.2013.01.003.

47. *Meyer C.P., Sun M., Karam J.A., Leow J.J., De Velasco G., Pal S.K., Chang S.L., Trinh Q.D., Choueiri T.K.* Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma-a population-based assessment. Eur Urol. 2017 Aug; 72(2): 171-174. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.005.

48. *Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22; 358(9286): 966-70.

49. *Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug; 17(8): 2530-40. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.

50. *Nakagawa T., Hara T., Kawahara T. et al.* Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy. J Urol. 2013 Apr; 189(4): 1275-81. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.065.

51. *Nieder C., Spanne O., Nordoy T., Dalhaug A.* Treatment of brain metastases from renal cell cancer. Urol Oncol. 2011 Jul-Aug; 29(4): 405-10. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.07.004.

52. *Nieuwenhuijzen J.A., Bex A., Meinhardt W. et al.* Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer. J Urol. 2005 Jul; 174(1): 80-5. doi: 10.1097/01.ju.0000162018.40891.ba.

53. *Otto T., Krege S., Suhr J. et al.* Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology. 2001 Jan; 57(1): 55-9.

54. *Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S.* The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001 Nov; 166(5): 1611-23.

55. *Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P.* Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol. 2006 Apr; 49(4): 633-43. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.016.

56. *Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T., Krysa S., Trainer C., Dienemann H.* Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg. 2002 Nov; 74(5): 1653-7.

57. *Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.* Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg. 2002 Apr; 73(4): 1082-7.

58. *Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al.* Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. JAMA Oncol. 2016 Oct 1; 2(10): 1303-1309. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1197.

59. *Psutka S.P., Kim S.P., Gross C.P., Van Houten H., Thompson R.H., Abouassaly R., Weight C., Boorjian S.A., Leibovich B.C., Shah N.D.* The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. Urology. 2015 Feb; 85(2): 442-50. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.040.

60. *Rink M., Lee D.J., Kent M. et al.* Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy. BJU Int. 2013 Mar; 111(3 Pt B): E30-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11433.x.

61. *Royal R.E., Steinberg S.M., Krouse R.S., Heywood G., White D.E., Hwu P., Marincola F.M., Parkinson D.R., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma. Cancer J Sci Am. 1996 Mar-Apr; 2(2): 91-8.

62. *Russo P.* Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. World J Urol. 2010 Jun; 28(3): 295-301. doi: 10.1007/s00345-010-0530-x.

63. *Seisen T., Sun M., Leow J.J. et al.* Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2016 Oct 10; 34(29): 3529-3536. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7352.

64. *Siefker-Radtke A.O., Walsh G.L., Pisters L.L. et al.* Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. J Urol. 2004; 171: 145-148.

65. *Singh D., Yi W.S., Brasacchio R.A., Muhs A.G., Smudzin T., Williams J.P. et al.* Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58: 3-10.

66. *Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D., Raymond J., Todd B., Soloway S. et al.* Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer. 1988 Jan 1; 61(1): 195-202.

67. *Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol. 2001 Feb 1; 19(3): 666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.

68. *Taguchi S., Nakagawa T., Uemura Y. et al.* Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world. World J Urol. 2016 Feb; 34(2): 163-71. doi: 10.1007/s00345-015-1631-3.

69. *Thomas A.A., Campbell S.C.* Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2013 Aug; 31(6): 914-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.10.005.

70. *Thomas A.A., Rini B.I., Lane B.R., Garcia J., Dreicer R., Klein E.A., Novick A.C., Campbell S.C.* Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol. 2009 Aug; 182(2):797; author reply 797-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.040.

71. *Tsao C.K., Small A.C., Kates M., Moshier E.L., Wisnivesky J.P., Gartrell B.A., Sonpavde G., Godbold J.H., Palese M.A., Hall S.J., Oh W.K., Galsky M.D.* Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. World J Urol. 2013 Dec; 31(6): 1535-9. doi: 10.1007/s00345-012-1001-3.

72. *Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21): 4602-8. doi: 10.1200/JCO.2005.07.757.

73. *Walther M.M., Patel B., Choyke P.L., Lubensky I.A., Vocke C.D., Harris C., Venzon D., Burtis W.J., Linehan W.M.* Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. J Urol. 1997 Sep; 158(3 Pt 1): 733-9.

74. *Walther M.M., Yang J.C., Pass H.I., Linehan W.M., Rosenberg S.A.* Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1997 Nov; 158(5): 1675-8.

75. *Weichselbaum R.R., Hellman S.* Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Jun; 8(6): 378-82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.

76. *Wolf J.S. Jr., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R.* Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens. J Surg Oncol. 1994 Jan; 55(1): 7-13.

77. *Zini L., Capitanio U., Perrotte P., Jeldres C., Shariat S.F., Arjane P., Widmer H., Montorsi F., Patard J.J., Karakiewicz P.I.* Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology. 2009 Feb; 73(2): 342-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.09.022.

78. *Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J., Chao D.H., Dorey F., Said J.W., Dekernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A.S.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Dec 1; 20(23): 4559-66. doi: 10.1200/JCO.2002.05.111.

© И.В. Тимофеев, 2019
УДК 616.61-006-089-035.2
ББК 55.694.695-5
DOI: 10.31917/2002113

Российское общество клинической онкологии (Россия, Москва)

Бюро по изучению рака почки (Россия, Москва)

СИСТЕМНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОЧКИ

И.В. Тимофеев

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED KIDNEY CANCER

И.В. Тимофеев
Кандидат медицинских наук,
директор,
Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии»
(RUSSCO),
член совета правления,
Бюро по изучению рака почки,
127051, Москва, Трубная ул., 25-1.
E-mail: director@russco.org.

I.V. Timofeev
Candidate of Medicine,
Director,
Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO),
Board Member,
Kidney Cancer Research Bureau,
127051, Moscow, Trubnaya str., 25-1.
E-mail: director@russco.org.

Результаты последних исследований в ближайшее время кардинально изменят подходы к лечению метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Больше всего изменения затронут первую линию терапии, что приведет к появлению новой конечной точки и цели терапии – выживаемости без лечения (treatment-free survival). Пациенты на первой линии смогут долго получать терапию, а развивающиеся полные ответы не потребуют переходов на вторую линию. Вторгающиеся новые терапевтические опции увеличат арсенал онколога и позволят персонализировать терапию, планировать несколько линий с первого визита пациента, увеличить общую продолжительность лечения.

Ключевые слова: *метастатический почечно-клеточный рак, системная терапия, ниволумаб, ипилимумаб, авелумаб, акситиниб, пембролизумаб, экспрессия PD-L1, циторедуктивная нефрэктомия.*

The results of recent studies will dramatically change the approaches to the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the near future. Most of the changes will affect the first-line of therapy, which will lead to the emergence of a new endpoint and the goal of therapy such as a treatment-free survival. Patients on the treatment will be able to receive therapy for a long time, and developing complete responses will not require switching to the second-line. Invading new therapeutic options will increase the oncologist's arsenal, allow to personalize therapy, plan several lines from the first visit of the patient, and increase the total duration of treatment.

Keywords: *metastatic renal cell carcinoma, systemic therapy, nivolumab, ipilimumab, avelumab, axitinib, pembrolizumab, PD-L1 expression, cytoreductive nephrectomy.*

Первая линия терапии метастатического почечно-клеточного рака

Ранее стандартом терапии первой линии у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом были ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, пазопаниб) и комбинация бевацизумаба с интерфероном, а также темсиролимус у пациентов с неблагоприятным прогнозом [1–3]. Одномоментно стандарт кардинально изменился – в первую линию пришли комбинации ингибиторов контрольных точек.

Пембролизумаб + Акситиниб

Одним из ожидаемых сообщений было представление результатов многоцентрового рандомизированного исследования 3 фазы KEYNOTE-426 [4]. В исследовании пациенты, не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР, были рандомизированы в группу ингибитора PD-1 пембролизумаба в комбинации с таргетным препаратом акситинибом (N=432), а также в группу сунитиниба, являющегося стандартом первой линии и выбранного в качестве препарата сравнения (N=429). Пембролизумаб назначался в стандартной дозе 200 мг, внутривенно, каждые 3 недели. Акситиниб также использовался в стандартной дозе 5 мг, 2 раза в день, перорально, ежедневно, с возможностью титрации дозы до 7 и 10 мг. Сунитиниб пациенты получали в режиме 4/2.

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Хотелось бы описать популяцию пациентов в группе комбинированного лечения. Медиана возраста в ней составила 62 года, при этом преобладающее большинство (60%) пациентов было младше 65 лет. На 71% группа была представлена мужчинами, на 83% – пациентами с нефрэктомией в анамнезе. Только 13% больных имели неблагоприятный прогноз согласно критериям IMDC. У 73% больных более двух органов было поражено метастазами: преимущественно легкие (73%), лимфатические узлы (46%) и кости (24%). У 51 из 285 пациентов с известной архитектоникой опухоли определялись признаки саркоматоидного мПКР. Экспрессия PD-L1 не являлась критерием включения и не влияла на статистическую гипотезу. CPS (combined positive score) ≥1 (то есть наличие экспрессии PD-L1) отмечался у 59,3% больных в группе комбинации и у 61,7% – в группе сунитиниба.

Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительные критерии включали частоту объективных ответов, длительность ответа и безопасность. Оценка проводилась независимым комитетом.

При медиане наблюдения 12,8 месяцев медиана ОВ не была достигнута. Риск смерти в группе пембролизумаба-акситиниба был ниже на 47% по сравнению с сунитинибом (HR=0,53). Различия оказались достоверными (P<0,0001) [5].

Однолетняя ОВ составила 89,9% и 78,3% в этих группах, а 18-месячная ОВ – 82,3% и 72,1%, соответственно. Медиана ВБП была 15,1 месяцев в группе комбинации и 11,1 месяцев в группе сунитиниба (HR=0,69; P<0,001). Преимущества пембролизумаба-акситиниба наблюдались во всех подгруппах вне зависимости от прогноза пациента и статуса PD-L1. Следовательно, обе первичные конечные точки были достигнуты, исследование оказалось позитивным.

Частота ответов на лечение также выгодно отличалась в пользу комбинации (59,3% по сравнению с 35,7% для сунитиниба). 5,8% и 1,9% больных имели полные ответы, получая комбинацию и сунитиниб. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе пембролизумаба-акситиниба и составила 15,2 месяцев в контрольной группе.

По частоте развития нежелательных явлений группы не отличались. Практически у всех пациентов были зарегистрированы побочные эффекты (более 98%). Использование комбинации пембролизумаба и акситиниба сопровождалось развитием токсичности 3–4 степени у 75,8% больных, а назначение сунитиниба – у 70,6%. Наиболее частыми вариантами нежелательных явлений в группе комбинации были диарея, гипертензия, утомляемость, гипотиреоз, снижение аппетита и ладонно-подошвенный синдром. Токсичность привела к прекращению терапии одним из препаратов комбинации у 30,5% пациентов, обоими препаратами – у 10,7%. Кроме того, у 69,9% больных требовался перерыв в лечении и у 20,3% – снижение дозы.

Делая выводы, можно с уверенностью отметить высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших терапию. Более того, эта комбинация – прямое доказательство целесообразности сочетания ингибитора контрольных точек и таргетного препарата. Хочется напомнить, что в монотерапии пембролизумаб демонстрировал более скромные показатели. В исследовании 2 фазы KEYNOTE-427 с включением 110 пациентов частота объективных ответов составляла 38,2%, медиана ВБП – 8,7 месяцев [6]. Добавление акситиниба к пембролизумабу привело к увеличению числа пациентов с ответом более чем на 20% и удлинению ВБП на 70% по сравнению с монотерапией пембролизумабом. За возросшую эффективность комбинация рассчиталась увеличенной токсичностью. Частота серьезных нежелательных явлений увеличилась в 3 раза (при монотерапии пембролизумабом была 22,7%). Однако частота отмены лечения из-за побочных эффектов уложилась в известный для терапии мПКР диапазон – 11–30%, что свидетельствует о возможности управления нежелательными явлениями комбинации.

Авелумаб + Акситиниб

Результаты исследования 3 фазы эффективности комбинации ингибитора PD-L1 – авелумаба и

акситиниба были представлены еще на ESMO 2018 [7]. В исследовании JAVELIN Renal 101 пациенты со светлоклеточным мПКР были рандомизированы в группу авелумаба-акситиниба (N=442) или в группу сунитиниба (N=444) [8]. Главным отличием этого исследования от предыдущего было построение статистической гипотезы по оценке ВБП и ОВ в когорте пациентов, экспрессирующих PD-L1. 560 из 886 (63,2%) больных имели экспрессию PD-L1, оцениваемую как окрашивание ≥1% иммунных клеток в опухолевом образце с использованием иммуногистохимического теста SP263 (Ventana). Считается, что экспрессия PD-L1 у больных мПКР сопряжена с худшим прогнозом и снижением эффективности таргетной терапии.

На GU ASCO 2019 были представлены новые результаты эффективности комбинации в различных подгруппах. Прежде всего, хочется отметить, что первичная конечная точка – ВБП – была достигнута: медиана ВБП составила 13,8 месяцев в экспериментальной группе и 7,2 месяца – в контрольной (P<0,001) [9].

Что вызвало интерес, так это сохранившиеся различия по данному параметру и в общей когорте пациентов (как с экспрессией PD-L1, так и без): 13,8 месяцев и 8,4 месяца для авелумаба-акситиниба и сунитиниба соответственно (P<0,001). Медиана ОВ – вторая главная конечная точка – в настоящее время в группах не достигнута и наблюдение продолжается.

Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 была в 2 раза лучше в группе комбинированного лечения – 55,2% по сравнению с 25,5% для сунитиниба. Существенные различия также отмечались и в общей когорте – 51,4% и 25,7%. Полные ответы были зарегистрированы у 4,4% больных, получавших авелумаб-акситиниб, и у 2,1% получавших сунитиниб. Все объективные ответы оказались длительными, медиана не была достигнута.

Важнейшим моментом стала оценка эффективности комбинации в зависимости от прогноза по критериям IMDC и MSKCC. Комбинация двух препаратов сохранила свое превосходство над сунитинибом во всех прогностических группах. Однако ради справедливости нужно отметить, что пациентов с плохим прогнозом было не так много – 10–16%, что позволяет лишь сделать предварительный вывод об эффективности в этой когорте.

Если посмотреть на профиль токсичности комбинации, то снова нежелательные явления всех степеней были отмечены у 99,5% больных, а частота нежелательных явлений 3 степени и выше составила 71,2%. Профиль токсичности очень похож на профиль комбинации пембролизумаба-акситиниба. В группе авелумаба-акситиниба также наиболее часто встречались диарея, гипертензия, утомляемость, тошнота, ладонно-подошвенный синдром. У 7,6% больных пришлось отменить оба препарата из-за токсичности. Однако 10,8% пациентов имели даже эскалацию дозы акситиниба.

Таким образом, комбинация авелумаба и акситиниба показала значительные преимущества по сравнению с сунитинибом в когортах, не получавших ранее терапию пациентов со светлоклеточным мПКР, как экспрессирующих PD-L1, так и вне зависимости от экспрессии PD-L1. Приведенные факты равной эффективности комбинации в группах с и без PD-L1 экспрессии являются интересными. С другой стороны, стало совершенно очевидно, что назначение таргетных препаратов в монотерапии у пациентов с экспрессией PD-L1 не приводит к позитивному эффекту. Вот уже не в первый раз в этой когорте больных сунитиниб показывает медиану ВБП 7 месяцев. Те же цифры демонстрировались в исследовании IMMOTION 151 [10].

Ниволумаб + Ипилимумаб

Наконец, комбинация ингибитора PD-1 ниволумаба и ингибитора CTLA4 ипилимумаба показала существенную эффективность у больных светлоклеточным мПКР с промежуточным/ неблагоприятным прогнозом. В рандомизированном исследовании Check Mate 214 комбинация продемонстрировала достоверные преимущества по сравнению с сунитинибом как по общей выживаемости, так и по частоте ответов [11].

Результаты 30-месячного наблюдения в исследовании Check Mate 214 были представлены на симпозиуме GU ASCO 2019 [12]. Отдаленные результаты эффективности и токсичности представляют большой интерес, отражая длительное воздействие на исходы. Медиана продолжительности жизни в группе комбинации так и не была достигнута – более 50% больных живы. В группе сунитиниба этот показатель составил 26,6 месяцев. Различия оказались существенными (HR=0,63; P<0,0001). 2-летняя ОВ составила 66% и 53% соответственно. Частота объективных ответов была как в абсолютных цифрах (42% по сравнению с 29%), так и статистически (P=0,0001) лучше при терапии ниволумабом и ипилимумабом. Представить раньше, что 11% таких прогностически тяжелых пациентов будут иметь полные ответы, то есть когда все метастазы исчезают, было сложно. Теперь это реальность.

В течение 30 месяцев число нежелательных явлений в группе комбинации существенно не изменилось. Так, 5 дополнительных пациентов, получавших комбинацию, и 7 пациентов, получавших сунитиниб, имели нежелательные явления 3–4 степени, при этом только у 1 и 3 пациентов из этих групп терапия была прервана из-за токсичности.

Значительным прорывом можно считать появление новой опции терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. Для последней группы лишь темсиролимус имел наивысшую категорию

доказательности, обеспечивая медиану ОВ в 10,9 месяцев [13]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба снижает риск смерти на 37% по сравнению с сунитинибом. Долгосрочное наблюдение за больными, получавшими комбинацию двух ингибиторов контрольных точек, подтверждает ее эффективность. Использование ипилимумаба в низкой дозе (1 мг/кг) привело к умеренной токсичности комбинации без потери эффективности. Качество жизни пациентов, получающих комбинацию, было также значимо лучшим; симптомы болезни регистрировались реже у этих пациентов [14].

Сравнение эффективности комбинаций. Возможный алгоритм назначения препаратов в будущем

Все 3 комбинации уже одобрены Агентством по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и добавлены в практические рекомендации NCCN [15] как стандарт с наивысшим уровнем доказательности 1. В настоящий момент комбинация ниволумаба и ипилимумаба наиболее близка к практическому использованию в России, так как была официально зарегистрирована для применения. Остальные две комбинации – в процессе одобрения.

Итак, новые комбинации входят в первую линию терапии светлоклеточного мПКР. Возникает вопрос, можно ли сравнивать эффективность этих комбинаций? Сопоставить цифры достаточно просто, но, наверное, делать это не совсем правильно. Комбинация пембролизумаба/ акситиниба изучалась в общей когорте больных вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1. Комбинация авелумаба/ акситиниба изучалась у пациентов с экспрессией PD-L1, что изменяет течение болезни. Обе комбинации достаточно хорошо изучены в группах благоприятного и промежуточного прогноза и недостаточно – в группе плохого прогноза (только 13% и 12% больных с плохим прогнозом включены в соответствующие исследования). Комбинация ниволумаба/ ипилимумаба, наоборот, изучалась у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, но без оглядки на экспрессию PD-L1 как определяющий фактор.

Таким образом, картина складывается удачно: появление трех комбинаций позволит персонализировать терапию. Несмотря на то, что в существующих рекомендациях разделение проводится только по прогнозу, в практике можно предположить следующий алгоритм. На первом этапе всем пациентам со светлоклеточным раком определяется экспрессия PD-L1. В случае экспрессии пациентам назначается комбинация авелумаба и акситиниба. У пациентов с отсутствием экспрессии оценивается прогноз. При благоприятном прогнозе показанием будет комбинация пембролизумаба и акситиниба, при плохом – ниволумаба и ипилимумаба. При промежуточном прогнозе обе комбинации могут быть назначены пациенту. Таргетные препараты в монорежимах переместятся из первой линии в последующие.

Циторедуктивная нефрэктомия у больных мПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом

Задачей рандомизированного исследования 3 фазы CARMENA было определить, нужна ли циторедуктивная нефрэктомия до назначения таргетной терапии больным светлоклеточным мПКР.

На протяжении последних 20 лет считалось, что удаление первичной опухоли вместе с почкой у пациентов без нефрэктомии в анамнезе значимо улучшает результаты последующего лекарственного лечения [16]. Этот незыблемый стандарт был принят в эпоху цитокинотерапии с момента публикации результатов двух исследований, подтверждающих необходимость циторедуктивной нефрэктомии до назначения интерферона [17, 18]. По накатанной дороге в большинстве исследований эффективности таргетных препаратов нефрэктомия в анамнезе или циторедуктивная нефрэктомия были критериями включения. Крупные мета-анализы и ретроспективные исследования с участием тысяч пациентов в один голос утверждали, что удаление первичной опухоли до назначения таргетных препаратов представляется жизненно необходимым. Сомнения, высказываемые некоторыми группами и в единичных исследованиях [19–21], в частности о нецелесообразности нефрэктомии у больных с плохим прогнозом, игнорировались, и рекомендации, например, NCCN [22], оставались без изменений. Исследование CARMENA [23] расставило все точки над i.

Пациенты с промежуточным и плохим прогнозом, согласно критериям MSKCC, были рандомизированы в группу циторедуктивной нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (N=226) или в группу только сунитиниба (N=224) без удаления первичной опухоли. По дизайну исследование носило характер noninferiority, то есть его целью было доказать отсутствие различий в эффективности двух подходов. Соотношение рисков смерти (HR) между группами не должно было превысить 1,2, и только в этом случае можно было бы сделать вывод о равной эффективности.

Медианы размера первичной опухоли и общей опухолевой массы, включая метастазы, составили 8,8/8,6 см и 14/14,4 см в группах нефрэктомия + сунитиниб / только сунитиниб соответственно. Чаще всего метастазы локализовались в легких (>70%), лимфатических узлах (35–39%) и костях (36–37%). У 6,7% больных, попавших при рандомизации в группу комбинированного лечения, так и не удалось выполнить циторедуктивную нефрэктомию, 17,7% больных не смогли получить сунитиниб. Во второй группе 4,9% больных не получили сунитиниб и 17% была выполне-

на нефрэктомия. В случае прогрессирования болезни в обеих группах последующее лечение проводилось у половины пациентов и было похожим (эверолимус или акситиниб).

При медиане наблюдения 50,9 месяцев соотношение рисков смерти (HR) между группами составило 0,89, а следовательно, HR не превысил установленный показатель в 1,2, что свидетельствует о равной продолжительности жизни больных как при выполнении циторедуктивной нефрэктомии, так и без нее. Медиана ОВ оказалась даже лучше у пациентов, получавших только сунитиниб, – 18,4 месяцев против 13,9 месяцев в группе нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба. Тенденция сохранялась как в группе промежуточного прогноза (23,4 мес. против 19 мес.; HR=0,92), так и в группе плохого прогноза (13,3 мес. и 10,2 мес.; HR=0,86).

Медиана ВБП составила 8,3 месяцев в группе только сунитиниба и 7,2 месяцев в группе с нефрэктомией (HR=0,82). Частота объективных ответов была приблизительно одинаковой – 29,1% и 27,4% соответственно. Контроль над болезнью (сумма полных, частичных ответов и стабилизации) в течение 12 недель и более оказался достоверно лучше в группе без хирургического лечения – 47,9% по сравнению с 36,6% (P=0,02). Более того, пациенты с неудаленной первичной опухолью дольше получали сунитиниб (8,5 мес.), чем больные после нефрэктомии (6,7 мес.) (P=0,04). Частота нежелательных явлений 3–4 степени оказалась выше в группе только сунитиниба и составила 42,7%; 32,8% больных имели токсичность 3–4 степени в группе нефрэктомия + сунитиниб (P=0,04).

Несомненно, исследование CARMENA можно считать позитивным: первичная конечная точка – отсутствие различий в продолжительности жизни – была выполнена. Следовательно, циторедуктивная нефрэктомия до назначения сунитиниба представляется нецелесообразной у больных светлоклеточным мПКР, имеющих промежуточный или плохой прогноз. Из исследования видно, что лекарственное лечение у пациентов с метастазами нужно начинать как можно скорее, потеря времени может приводить к худшим результатам контроля над болезнью, делает терапию сунитинибом менее продолжительной.

Этот вывод нашёл отражение и в российских практических рекомендациях [24]. Однако остается группа больных, у которых циторедуктивная нефрэктомия сохранит свое значение. Например, у больных с макрогематурией, болью, неконтролируемой гипертензией, паранеопластическим синдромом нефрэктомия может выполняться. В этих случаях речь пойдет о паллиативной нефрэктомии. Остается неясным, нужно ли проводить хирургическое лечение больным с благоприятным прогнозом. Если строго следовать принципам доказательной медицины, то эффект отсутствия циторедукции в группе благоприятного прогноза доказан не был.

Как же быть с больными несветлоклеточным раком почки, у которых сунитиниб – препарат выбора первой линии для промежуточного прогноза? На GU ASCO 2018 были представлены данные крупного ретроспективного анализа IMDC [25], в котором было показано, что циторедуктивная нефрэктомия у пациентов с метастатическим папиллярным раком почки увеличивает в 2 раза общую выживаемость – с 8,6 месяцев до 16,3 месяцев (HR=0,62; P<0,0001), с оговоркой о худших результатах в группе плохого прогноза.

Интересным представляется вопрос о необходимости нефрэктомии перед назначением других препаратов: темсиролимуса (стандарт терапии первой линии в группе плохого прогноза как светлоклеточного, так и несветлоклеточного рака почки [13]), комбинации ниволумаба и ипилимумаба, одобренной в качестве первой линии терапии больных с промежуточным и плохим прогнозом, кабозантиниба (опция первой линии терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом на основе результатов исследования CABOSUN [26]).

Исследование CARMENA вызывает много практических вопросов. Однако нет сомнений, что не требуется выполнение циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки и промежуточным/ плохим прогнозом. Циторедуктивная нефрэктомия не улучшает ни продолжительность жизни больных, ни выживаемость без прогрессирования, ни ответ на последующее лекарственное лечение и, более того, сопряжена с возможными хирургическими осложнениями и дополнительной нагрузкой на бюджет.

Последующая терапия мПКР при прогрессировании на первой линии

Ниволумаб, акситиниб и комбинация ленватиниба с эверолимусом остаются стандартными опциями терапии мПКР во второй и последующих линиях [24]. В рекомендациях ESMO также присутствует кабозантиниб, не зарегистрированный на данный момент в России [27].

Оценка эффективности новых препаратов важна не только в регистрационных исследованиях, но и в исследованиях, приближенных к реальной жизни. L. Albiges с соавторами провели проспективное многоцентровое исследование NIVOREN GETUG-AFU 26 [28, 29], в котором приняли участие 720 больных метастатическим ПКР, имевших ранее прогрессирование на ингибиторах тирозинкиназы. В исследовании изучалась безопасность (главная цель) и эффективность (дополнительная цель) ниволумаба.

Важным отличием этого крупного исследования от регистрационного было включение больных, соответствующих «реальной жизни». Например, 29,7% пациентов имели более 2 предшествующих линий терапии, 27,5% – mTOR ингибиторы в предшествующих линиях, 14,7% – ECOG PS=2, 14% – несимптомные ме-

тастазы в головной мозг, 34,3% – нарушение функции почек и, наконец, 26,1% относились к группе плохого прогноза согласно критериям IMDC.

При медиане наблюдения 20,9 месяцев частота всех нежелательных явлений ≥3 степени токсичности составила 17,1% а частота ассоциированных с лечением побочных эффектов, приведших к отмене терапии – 7,5%, что ниже, чем в регистрационном исследовании Check Mate 025 [30]. Частота объективных ответов была 20,8%. Медиана ВБП составила 3,2 месяцев, однолетняя ОВ – 69%.

Авторы сделали вывод, что безопасность и эффективность ниволумаба в «реальной жизни» является сопоставимой с результатами регистрационного исследования. У пациентов с ECOG PS 2 медиана ВБП достоверно не отличалась (P=0,07), однако ОВ была ниже (P<0,0001). Число линий предшествующей терапии никак не влияло ни на ВБП, ни на ОВ. Назначение эверолимуса в предшествующих линиях негативно сказалось на ОВ (P=0,04). Эффективность препарата не зависела от клиренса креатинина (<60≥) и наличия метастазов в головной мозг.

В российском многоцентровом исследовании Favor Ax [31, 32] оценивалась эффективность акситиниба в группе больных светлоклеточным мПКР, которые получили только одну линию предшествующей терапии сунитинибом или пазопанибом и остались в группе благоприятного прогноза согласно критериям IMDC.

Статистическая гипотеза предполагала двукратное увеличение ВБП (первичная конечная точка) по сравнению с регистрационным исследованием AXIS, в котором большинство пациентов находилось в группах промежуточного и плохого прогноза [33]. Данная гипотеза позволила включить 21 пациента, чтобы сделать обоснованный вывод. 100% больных имели нефрэктомию в анамнезе, 67% получили сунитиниб ранее, медиана ВБП в первой линии составила 17 месяцев.

На момент представления результатов при медиане наблюдения 25 месяцев медиана ОВ достигнута не была. 18-месячная ОВ была 85,7 месяцев. Медиана ВБП составила 19 месяцев, что удовлетворило статистическую гипотезу в исследовании, а также превысило это значение в исследовании AXIS. Однолетняя ВБП составила 81%, следовательно, первичная конечная точка была достигнута. Частота объективных ответов была 33%, полных ответов – 5%,стабилизации болезни – 48%. Токсичность 3 степени была зафиксирована у 19% больных, из наиболее частых нежелательных явлений всех степеней отмечены гипертензия, диарея и утомляемость. Хорошая переносимость позволила увеличить дозу акситиниба у 7 (33%) пациентов.

Основываясь на этих результатах, можно предположить, что у больных, относящихся к группе благоприятного прогноза и получивших только одну линию таргетной терапии, эффективность акситиниба значительно возрастает.

Список литературы

1. *Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Харкевич Г.Ю.* Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4, спецвыпуск. – С. 281–285.

2. *Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P., Vladimirova L.* Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry // Clin Genitourin Cancer. – 2017. – Vol. 15, No. 6. – P. e1069–e1072.

3. *Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Vladimirova L., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P.* Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of Russian population-based study RENSUR5 // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. – Suppl. 5S; abstr. 20.

4. *Powles T., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R.A., Hawkins R.E., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulieres D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M., Rini B.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 543.

5. *Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, No. 12. – P. 1176–1178.

6. *McDermott D., Lee J., Szczylik C., Donskov F., Malik J., Alekseev B., Larkin J., Matveev V., Gafanov R., Tomczak P., Tykodi S., Geertsen P., Wiechno P., Shin S., Pouliot F., Gordoa T., Li W., Perini R., Schloss C., Atkins M.* Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427 // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl; abstr. 4500.

7. *Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J., Gurney H., Berger R., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M., Wang J., Robbins P., Chudnovsky A., Di Pietro A., Choueiri T.* JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6_PR // Annals of Oncology. – Vol. 29. – Suppl. 8.

8. *Choueiri T., Motzer R., Campbell M., Alekseev B., Uemura M., Kollmannsberger C., Gravis G., Bjarnason G., Gurney H., Chung J., Haanen J., Rini B., Larkin J., Schmidinger M., Nole F., Chudnovsky A., Huang B., Hariharan S., di Pietro A., Albiges L.* Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC) // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 544.

9. *Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K.* Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, No. 12. – P. 1176–1178.

10. *Motzer R., Powles T., Atkins M., Escudier B., McDermott D., Suarez C., Bracarda S., Stadler W., Donskov F., Lee J., Hawkins R., Ravaud A., Alekseev B., Staehler M., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseni M., Schiff C., Rini B.* IM motion 151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, suppl. 6. – P. 578–578.

11. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; Check Mate 214 Investigators.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // 2018. – Vol. 378, No. 14. – P. 1277–1290.

12. *Tannir N., Frontera O., Hammers H., Carducci M., McDermott D., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Bracarda S., Tykodi S., Powles T., Rini B., Tomita Y., McHenry M., Mekan S., Motzer R.* Thirty-month follow-up of the phase III Check Mate 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. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 547.

13. *Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.* Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2271–81.

14. *Cella D., Grünwald V., Escudier B., Hammers H.J., George S., Nathan P., Grimm M.O., Rini B.I., Doan J., Ivanescu C., Paty J., Mekan S., Motzer R.J.* Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Check Mate 214): a randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, No. 2. – P. 297–310.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3. – 2019.

16. *Graham J., Wells C., Donskov F., Lee J., Fraccon A., Pasini F., Porta C.I., Bowman A., Bjarnason G., Ernst D., Rha S., Beuselinck B., Hansen A., North S., Kollmannsberger K., Wood L., Vaishampayan U., Pal S., Choueiri T., Heng D.* Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 581.

17. *Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345, No. 23. – P. 1655–9.

18. *Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358, No. 9286. – P. 966–70.

19. *Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rha S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // Eur Urol. – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 704–10.

20. *Hanna N., Sun M., Meyer C.P., Nguyen P.L., Pal S.K., Chang S.L., de Velasco G., Trinh Q.D., Choueiri T.K.* Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, No. 27. – P. 3267–75.

21. *Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B.* Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon-a // BJU International. – 2013. – Vol. 112, No. 1. – P. 32–8.

22. NCCN Clinical Practice Guidelines v. 4. – 2018.

23. *Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebret T., Escudier B.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379. – P. 417–427.

24. *Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю.* Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – С. 440–446.

25. *Tsimafeyeu I.* Management of non-clear cell renal cell carcinoma: Current approaches // Urol Oncol. – 2017. – Vol. 35, No. 1. – P. 5–13.

26. *Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update // Eur J Cancer. – 2018. – Vol. 94. – P. 115–125.

27. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2019. – pii: mdz056.

28. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Gravis G., Chevreau C., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Bribоum M., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 577.

29. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Chevreau C., Gravis G., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Rolland F., Thiery-Vuillemin A., Joly F., Ladoire S., Tantot F., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 542.

30. *Escudier B., Sharma P., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Gurney H., Donskov F., Peltola K., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Zhao H., Waxman I.M., Motzer R.J.* Check Mate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72, No. 6. – P. 962–971.

31. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D.* A Favor Ax study of axitinib in favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 666.

32. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D., Bratslavsky G.* // Target Oncol. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 33–38.

33. *Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E., Michaelson M.D., Gorbunova V.A., Gore M.E., Rusakov I.G., Negrier S., Ou Y.C., Castellano D., Lim H.Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378, No. 9807. – P. 1931–9.

References

1. *Nosov D.A., Vorobyev N.A., Gladkov O.A., Matveev V.B., Rusakov I.G., Kharkevich G.Yu.* Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors. 2015; 4: 281-285. doi: 10/18027 / 2224-5057-2015-4s-281-285.

2. *Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P., Vladimirova L.* Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. Clin Genitourin Cancer. 2017 Dec; 15(6): e1069-e1072.

3. *Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Vladimirova L., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P.* Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of Russian population-based study RENSUR5. J Clin Oncol. 2017; 35: suppl 5S; abstr 20.

4. *Powles T., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R.A., Hawkins R.E., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulieres D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M., Rini B.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol. 2019; 37: suppl. 7S; abstr. 543.

5. *Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21; 380(12): 1176-1178.

6. *McDermott D., Lee J., Szczylik C., Donskov F., Malik J., Alekseev B., Larkin J., Matveev V., Gafanov R., Tomczak P., Tykodi S., Geertsen P., Wiechno P., Shin S., Pouliot F., Gordoa T., Li W., Perini R., Schloss C., Atkins M.* Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol. 2018; 36: suppl; abstr. 4500.

7. *Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J., Gurney H., Berger R., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M., Wang J., Robbins P., Chudnovsky A., Di Pietro A., Choueiri T.* JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6_PR. Annals of Oncology. 29 (suppl. 8).

8. *Choueiri T., Motzer R., Campbell M., Alekseev B., Uemura M., Kollmannsberger C., Gravis G., Bjarnason G., Gurney H., Chung J., Haanen J., Rini B., Larkin J., Schmidinger M., Nole F., Chudnovsky A., Huang B., Hariharan S.,*

di Pietro A., Albiges L. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2019; 37 (suppl. 7S; abstr. 544).

9. *Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K.* Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21; 380(12): 1176-1178.

10. *Motzer R., Powles T., Atkins M., Escudier B., McDermott D., Suarez C., Bracarda S., Stadler W., Donskov F., Lee J., Hawkins R., Ravaud A., Alekseev B., Staehler M., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseni M., Schiff C., Rini B.* IM motion 151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Journal of Clinical Oncology. 2018 Feb 20; 36(suppl. 6): 578-578.

11. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; Check Mate 214 Investigators.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

12. *Tannir N., Frontera O., Hammers H., Carducci M., McDermott D., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Bracarda S., Tykodi S., Powles T., Rini B., Tomita Y., McHenry M., Mekan S., Motzer R.* Thirty-month follow-up of the phase III Check Mate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2019; 37 (suppl. 7S; abstr. 547).

13. *Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.* Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2271-81.

14. *Cella D., Grünwald V., Escudier B., Hammers H.J., George S., Nathan P., Grimm M.O., Rini B.I., Doan J., Ivanescu C., Paty J., Mekan S., Motzer R.J.* Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Check Mate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb; 20(2): 297-310.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3. 2019.

16. *Graham J., Wells C., Donskov F., Lee J., Fraccon A., Pasini F., Porta C.I., Bowman A., Bjarnason G., Ernst D., Rha S., Beuselinck B., Hansen A., North S., Kollmannsberger K., Wood L., Vaishampayan U., Pal S., Choueiri T., Heng D.* Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). J Clin Oncol. 2018; 36 (suppl 6S; abstr 581).

17. *Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6; 345(23): 1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013.

18. *Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22; 358(9286): 966-70.

19. *Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rha S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014 Oct; 66(4): 704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.

20. *Hanna N., Sun M., Meyer C.P., Nguyen P.L., Pal S.K., Chang S.L., de Velasco G., Trinh Q.D., Choueiri T.K.* Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol. 2016 Sep 20; 34(27): 3267-75. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7931.

21. *Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B.* Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon-a. BJU International. 2013 Jul; 112(1): 32-8. doi: 10.1111/bju.12107.

22. NCCN Clinical Practice Guidelines v. 4. 2018.

23. *Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebret T., Escudier B.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379:417-427.

24. *Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu.* Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors. 2018; 8: 440-446. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-440-446.

25. *Tsimafeyeu I.* Management of non-clear cell renal cell carcinoma: Current approaches. Urol Oncol. 2017 Jan; 35(1): 5-13.

26. *Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May; 94: 115-125.

27. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Feb 21; pii: mdz056. doi: 10.1093/annonc/mdz056.

28. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Gravis G., Chevreau C., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Bribоum M., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. J Clin Oncol. 2018; 36 (suppl 6S; abstr 577).

29. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Chevreau C., Gravis G., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Rolland F., Thiery-Vuillemin A., Joly F., Ladoire S., Tantot F., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. J Clin Oncol. 2019; 37 (suppl 7S; abstr 542).

30. *Escudier B., Sharma P., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Gurney H., Donskov F., Peltola K., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Zhao H., Waxman I.M., Motzer R.J.* Check Mate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Dec; 72(6): 962-971.

31. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D.* A Favor Ax study of axitinib in favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2018, 36 (suppl 6S; abstr 666).

32. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D., Bratslavsky G.* Target Oncol. 2019 Feb; 14(1): 33-38. doi: 10.1007/s11523-018-0613-y.

33. *Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E., Michaelson M.D., Gorbunova V.A., Gore M.E., Rusakov I.G., Negrier S., Ou Y.C., Castellano D., Lim H.Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Dec 3; 378(9807): 1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.

© А.К. Носов и др., 2019
УДК 616.65-006.6-085
ББК 56.966.2-5
DOI: 10.31917/2002123

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРОСТАТЫ

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, Санкт-Петербург)

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург)

А.К. Носов[1], С.А. Рева[1,2], М.В. Беркут[1]

CONTEMPORARY ASPECTS OF TREATMENT METASTATIC PROSTATE CANCER

А.К. Носов[1]
Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
научный отдел общей онкологии и урологии,
Заведующий хирургическим отделением
онкоурологии и общей онкологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68.
E-mail: nakuro@yandex.ru.

С.А. Рева[1,2]
Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
научный отдел общей онкологии и урологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России;
руководитель отделения андрологии и онкоурологии,
научно-исследовательский центр урологии,
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17-54.

М.В. Беркут[1]
Аспирант,
научный отдел общей онкологии и урологии,
врач-онколог,
хирургическое отделение онкоурологии и общей онкологии.

A.K. Nosov[1]
Candidate of Medicine,
Senior Researcher,
Head of Department Oncourology and General Oncology,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya St., 68.
E-mail: nakuro@yandex.ru.

S.A. Reva[1,2]
Candidate of Medicine,
Researcher,
Department Oncourology and General Oncology,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;
Chairman of Urooncological Department,
Pavlov First Medical State University,
197022, St. Petersburg, str. Lva Tolsotogo, 17-54.

M.V. Berkut[1]
Postgraduate Student, Surgical Oncologist,
Surgical Department of Oncourology and General Oncology.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин. Нарушение жизненного цикла клетки имеет решающее значение для развития и прогрессирования РПЖ. Таксаны, включая доцетаксел и кабазитаксел, являются стабилизирующими микротрубочки агентами, блокирующими митотическое деление и приводящие к апоптозу. Прошлые исследования показали относительно хорошую переносимость таксанов и многообещающую эффективность в различных режимах применения. В предыдущих работах отмечено увеличение выживаемости при использовании таксанов при метастатическом (как гормоночувствительном, так и кастрационно резистентном) и местнораспространенном (в том числе и как элемент комбинированного лечения) процессе. В настоящей статье описываются современные подходы к использованию этого класса препаратов в лечении РПЖ на различных стадиях.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, кабазитаксел, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид.*

Prostate cancer (PCa) is one of the leading causes of death from cancer in men. Violation of the cell life cycle is crucial for the development and progression of prostate cancer. Taxanes, including docetaxel and cabazitaxel, are microtubule stabilizing agents that block mitotic division and lead to apoptosis. Some past studies have shown relatively good tolerability of taxanes and promising efficacy in various regimens. In previous studies, an increase in the survival rate was observed with the use of taxanes in metastatic (both hormone-sensitive and castration-resistant) and mesoprotective (including as part of the combined treatment) process. This article describes modern approaches including new antiandrogenes to the use of this class of drugs in the treatment of metastatic prostate cancer.

Keywords: *prostate cancer, cabazitaxel, docetaxel, abiraterone, enzalutamide.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто выявляемым некожным злокачественным заболеванием в США и Европе [1]. Смертность от рака предстательной железы стабильно находится на 2-м месте в структуре смертности от других онкологических болезней [1, 2]. На фоне продолжительного применения андрогендепривационной терапии (АДТ) в случае лечения пациентов с рецидивом заболевания или впервые выявленной метастатической формой РПЖ, последний начинает прогрессировать, несмотря на снижение уровня тестостерона до кастрационных значений. Подобную клиническую ситуацию принято считать переходом в кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), который ассоциирован с плохими показателями общей выживаемости, не достигающими в отдельных исследованиях 6–12 месяцев.

Современная концепция терапии заключается в более раннем назначении активных препаратов. За последнее несколько лет количество вариантов лечения пациентов с мКРРПЖ увеличилось на несколько препаратов: цитостатикитаксаны (доцетаксел, кабазитаксел), новые антиандрогены (абиратерон, энзалутамид). Кроме того, за счет обновленных данных по препаратам изменился подход к лечению метастатического гормонально-чувствительного РПЖ. Однако требуется проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, возможен поиск новых эффективных препаратов (в том числе иммунотрепии) или иных режимов введения.

Фармакокинетика и первые опыты клинического применения таксанов

Разработка стратегии выбора препарата при развитии резистентности к доцетакселу привела к уточнению роли микротрубочек, являющихся важной частью цитоскелета и играющих важную роль в клеточных процессах, таких как деление, миграция, интрацеллюлярный транспорт и клеточная передача сигнала.

Первым препаратом, показавшим эффективность воздействия на эти структуры и, как результат, улучшение выживаемости у пациентов с метастатическим кастрационно резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) оказался доцетаксел, с 2004 года до настоящего времени бессменно являющимся (в комбинации с преднизолоном/ преднизоном) стандартом лечения этого заболевания. По результатам исследования TAX327 комбинация доцетаксела с кортикостероидом митоксантроном продемонстрировало увеличение общей выживаемости на 3 месяца. В данной работе были проанализированы результаты лечения 1006 пациентов с мКРРПЖ, рандомизированных на несколько групп: доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели, митоксантрон 12 мг/м^2 каждые 3 недели или доцетаксел 30 мг/м^2 каждую неделю до 5–6 недель, в сочетании с преднизолоном 5 мг 2 раза в день [3]. До и после получения этих данных прочие препараты, использовавшиеся при прогрессировании на фоне гормональной терапии (ГТ), такие как кортикостероиды, эстрогены, кетоконазол, радионуклиды и бифосфонаты, не показали значимого улучшения выживаемости, после чего сразу несколько исследований сконцентрировались на изучения роли таксанов.

Практически сразу же с признанием эффективности доцетаксела при мКРРПЖ, начались исследования по оценке преимуществ назначения препарата сразу при выявлении метастатического процесса. Так, набор в III фазу исследования GETUG-AFU15 был закончен в 2008 году, однако результаты изначально не были благоприятными для комбинированной терапии [4].

Кабазитаксел, полусинтетический тубулин-связывающий таксан второго поколения, был разработан и внедрен в клиническую практику позднее. Препарат частично был синтезируем из 10-децетилбаккатина III, основного натурального таксоида, выработанного из растения семейства Taxus. Кабазитаксел является противоопухолевым средством, которое действует путем разрушения клеточной сети микротрубочек. Он связывается с тубулином, способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки более мощно, чем доцетаксел [5].

Цитотоксичность XRP6258 по сравнению с доцетакселом была оценена на нескольких линиях клеток in vitro [6]. В ситуациях с чувствительностью к доцетакселу на клетках P388, HL60, KB и and Calc18, XRP6258 показал противоопухолевую активность, сопоставимую с доцетакселом, с 50% опухоль-ингибирующей концентрацией (IC50). При этом XRP6258 (позднее известный как кабазитаксел) показал большую эффективность в широком спектре линий клеток с приобретенной вследствие гиперэкспрессии белка P-gp резистентностью к доцетакселу, таких как P388/DOX, P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX, Calc18/TXT и KBV1 [5]. Отношение фактора резистентности было от 1,8 до 10 для XRP6258 и 4,8–50,7 для доцетаксела. Кроме того, XRP6258 показал большую цитотоксичность по сравнению с доцетакселом в отношении линии клеток CaCo-2, которым присуща первичная резистентность к таксанам [7]. Более широкий спектр противоопухолевой активности XRP6258 показан на различных линиях клеток человека, имплантированных мышам, прежде всего при резистентности к доцетакселу, вплоть до полной регрессии в 8 из 9 линий, включая и Du-145 (рак простаты). Все эти результаты послужили основанием для начала I фазы исследований по оценке результатов применения препарата, а именно его токсичности, определением максимально переносимой дозы, рекомендуемой для II фазы, фармакокинетического профиля и предварительной противоопухолевой активности [6].

В клинической практике, первой рандомизированной проспективной работой, показавшей его эффективность, стала III фаза исследования TROPIC, в котором кабазитаксел сравнивался с митоксантроном (оба – в сочетании с преднизолоном) у пациентов с мКРРПЖ с отмеченным прогрессированием на фоне терапии доцетакселом. Преимущество в общей выживаемости – 15,1 против 12,7 месяцев (HR 0.70 [95%CI 0.59–0.83]; p<0,0001) – прочно поставило кабазитаксел в ряд препаратов второй линии терапии при рефраксерности или развитии резистентности к доцетакселу (позиции последнего на тот момент оставались незыблемыми) [8]. Таким образом, кабазитаксел стал первым препаратом, доказавшим свою эффективность в терапии доцетаксел-резистентного процесса. Результаты исследования TROPIC основаны на данных 755 пациентов были разделены на 2 группы, в обеих получали преднизон 10 мг в сутки и кроме этого из которых в одной – ежедневно митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно в течение 15–30 минут, а во второй – кабазитаксел в дозе 25мг/м^2 в течение 1 часа каждые 3 недели (до 10 циклов). Медиана выживаемости составила 15,1 месяцев в группе кабазитаксела (95%CI 14,1–16,3) и 12,7 месяцев (11,6–13,7) среди получавших митоксантрон. Среднее время до прогрессирования составило 2,8 (95%CI 2,4–3,0) и 1,4 (1,4–1,7) месяцев при терапии, соответственно, кабазитакселом и митоксантроном (HR 0,74; 0,64–0,86, p<0,0001). Кроме того, при терапии таксаном отмечен более частый ответ согласно критериям RECIST (14,4% против 4,4%; p<0,005) и по ПСА (39,2% против 17,8%, p<0,0002) [8].

В двух рандомизированных исследованиях III фазы, оценивших эффективность кабазитаксела уже после начала его использования в клинической практике, кабазитаксел использовался в различных дозировках для сравнения их эффективности. Целью исследования FIRSTANA (NCT01308567) была оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в двух дозировках – 20 мг/м^2 (C20) и 25 мг/м^2 (C25) и доцетаксела в стандартной дозировке (75 мг/м^2, D75), в которые 1168 пациентов было рандомизировано в отношении 1:1:1. Медиана ОВ (первичная конечная точка) составила 24,5, 25,2 и 24,3 месяцев в группе C20, C25 и D75, соответственно. Различия между группами были не значимы: HRC20 против D75 был 1.01 (95%CI, 0,85–1,20; p=0,997), HRC25 против D75 – 0,97 (95%CI, 0,82–1,16; p=0,757). Выживаемость без прогрессирования составила 4,4 месяца для C20, 5,1 месяцев для C25, 5,3 месяца для D75, и снова – без значимых различий между группами. Тем не менее, ответ по данным лучевой диагностики был выше при получении препарата в дозе 25 мг/м^2 – 41,6%, в то время как и в группе D75 – 30,9% (p=0,037) [9].

Современные представления о биологии опухоли и механизме действия препаратов группы таксанов показали возможность и необходимость использования доцетаксела не только при развитии резистентности к гормональным агентам, но и при их совместном использовании с самого начала выявления метастатического процесса [10]. Таким образом, несмотря на 15-летний опыт использования доцетаксела как стандарта при терапии метастатического процесса, интерес к препарату не ослабевает; больше того, но-

вые исследования показывают большие возможности и расширение спектра использования.

Предсказать токсичность и противоопухолевую активность доцетаксела у индивидуальных пациентов непросто, так как фармакокинетика его довольно вариабельна (в пределах 30–45%) [11]. Кроме того, факторами, влияющими на фармакокинетику доцетаксела, считаются сопутствующая медикаментозная терапия, нарушение функции печени, пол и гормональный статус, однако роль и пути учета этих факторов в клинической практике не доказаны [12]. Вследствие ограниченности гастроинтестинальной абсорбции таксанов, путь введения препаратов только внутривенный. Тем не менее, работа по повышению биодоступности пероральных форм продолжаются [13]. Попадая в кровеносное русло, как доцетаксел, так и кабазитаксел, более чем на 90% связывается с белками плазмы и впоследствии кумулируется и метаболизируется (CYP3A4 механизм) в печени, причём доцетаксел – до четырёх форм, каждая из которых имеет ограниченную противоопухолевую активность [14]. Экскреция доцетаксела и метаболитов присходит с желчью через ABCB1- и ABCC2-опосредованный транспорт. Опухолевые клетки также могут экспрессировать ABCB1, который вызывает выведение препарата и таким образом приводят к таксан-резистентности [15]. В связи с этим, проводится ряд клинических исследований для оценки эффективности комбинации ингибиторов ABCB-1 и таксанов [16].

Безопасность химиотерапии таксанами

Доцетаксел обладает значительной вариабельностью фармакокинетики, и поэтому его токсичность плохо предсказуема, однако некоторые показатели все же являются предикторами осложнений. Так, показано, что снижение клиренса препарата повышает риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении [17].

Возможные варианты снижения токсичности терапии доцетакселом – снижение разовой дозы (обычно – с 70–75 мг/м^2 до 30–35 мг/м^2) или интервалов введения. Cash H. et al. предприняли попытку проведения рандомизированного исследования, в котором сравнили оба варианта – непрерывный и интермиттирующий (с возобновлением лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям) режимы, доза 35 мг/м^2 раз в неделю или 75 мг/м^2 каждые 3 недели. Увеличение интервала между введениями может служить рациональным объяснением для достижения контроля за заболеваниями с более низкой кумулятивной дозой химиопрепарата и, как следствие, уменьшением токсичности и улучшением качества жизни. Авторы показали снижение кумулятивной дозы доцетаксела на 17%; тем не менее, частота нейтропении 3–4 степени составила 8,9% в обеих группах [18]. В то же время, Li et al. показали улучшение качества жизни как минимум у некоторых пациентов [19]. Интервалы между введениями у Cash H. et al. составили в среднем 110 дней, что сопоставимо с более ранними работами – например, 126 дней в исследовании ASCENT, где больные получали в интермиттирующем режиме доцетаксел с кальцитриолом или плацебо [20], и также с равнозначной токсичностью.

По данным Nosov A.K.et al., при применении химиотерапии в неоадъювантной режиме терапии местнораспространенного рака простаты, гематологические осложнения встречались не более чем в 50% введений и преобладали нарушения 1 и 2 степени. Частота негематологических осложнении не превышала 10%. Среди осложнений >2 степени, приведшие к смене режима введения, отмечены единичные случаи алопеции, гипергликемия, нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента из 20, подвергнутых терапии, не потребовалось изменения объема операции или лечебной тактики [21]. Авторы сделали вывод о безопасности данной методики.

Кабазитаксел имеет отличный от доцетасела профиль токсичности. Одно из ранних исследований, направленное на определение безопасной дозировки кабазитаксела, включило в себя 25 пациентов и 4 режима применения препарата – от 10 до 25 мг/м^2. Основной лимитирующей дозировку формой токсичности была нейтропения: 4 степень (1 пациент) и фебрильная нейтропения (2 пациента) при использовании дозы 25 мг/м^2. Не гематологические проявления токсичности включали в себя тошноту, рвоту, диарею, нейротоксичность и утомляемость, в основном – в легком и умеренном проявлении тяжести. Прежде всего, это были диарея – у 52% пациентов, тошнота (40%) и рвота (16%). Диарея 3 степени отмечена только у 1 пациента, получавшего кабазитаксел в дозе 15 мг/м^2. При большей дозировке (20 и 25 мг/м^2), 1 и 2 степени утомляемости и 1 степень сенсорной нейротоксичности встречались чаще. Это нежелательное явление проявлялось преимущественно парестезией со снижением тактильной чувствительности и рефлексов от глубоких сухожилий. Среди прочих осложнений 3 степени, в отличие от терапии доцетакселом, не отмечено ни одного пациента с нарушением структуры ногтей или отеком, однако отмечались астения, боль в спине и животе, рвота и гематурия (все проявления – у менее чем 5% пациентов). Авторы сделали вывод, что среди различных режимов применения наибольшая противоопухолевая эффективность при наименьшей токсичности отмечена с использованием кабазитаксела в дозе 20 мг/м^2 [6].

Одной из конечных точек в исследовании TROPIC была оценка токсичности кабазитаксела в дозе 25 мг/м^2 в сравнении с митоксантроном. Ассоциированные с лечением нежелательные явления 3–4 степени были более часты в группе терапии таксаном, что отмечено

как среди гематологических осложнений (68,2% против 47,3%, p<0,0002), так и среди негематологических (57,4% против 39,8%, p<0,0002). Наиболее частыми осложнениями 3 и более степени были нейтропения – 303 пациента (82%) при использовании кабазитаксела против 215 пациентов (58%) в группе митоксантрона. Далее в списке серьезных нежелательных явлений следовали, также с большей частотой при терапии кабазитакселом во всех случаях, диарея (6% против 1%), фебрильная нейтропения (8% против 1%) [8]. В дальнейшей оценке работы показано, что при системной терапии мКРРПЖ смерть как исход развития нежелательных явлений отмечается в 5% как при использовании кабазитаксела, так и митоксантрона. Редукция дозы потребовалась при терапии кабазитакселом в 2 раза чаще в 10% случаев, по сравнению с 5% в группе митоксантрона [22].

В исследовании FIRSTANA частота токсичности 3–4 степени осоставила 41,2%, 60,1%, и 46,0% для, соответственно, кабазитаксела в дозировке 20 мг/м^2, 25 мг/м^2 и доцетаксела 75 мг/м^2. Фебрильная нейтропения, диаррея и гематурия чаще встречались при большей дозе доцетаксела, тогда как периферическая нейропатия, отеки, аллопеция и изменения ногтей – в группе доцетаксела. Таким образом, несмотря на принадлежность к одной группе препаратов, кабазитаксел и доцетаксел показали различный профиль токсичности; при этом дозировка кабазитаксела 20 мг/м^2 оказалась в этом плане более благоприятной. Авторы сделали вывод, что независимо от дозы в случае терапии кабазитакселом использование его предпочтительно сопровождать профилактическим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) для контроля нейтропении и сепсиса [9].

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие таксанов с другими противоопухолевыми препаратами и медикаментами поддерживающей терапии. Снижение клиренса доцетаксела зарегистрировано в исследованиях, оценивавших результаты его сочетания с топотеканом – на 50%, что привело к повышению частоты развития нейтропении [9], и пазопанибом [23]. В то же время, при сочетании с эрлотинибом не отмечено ухудшения фармакокинетики, однако частота осложнений возрастала [24]. Среди поддерживающей терапии одними из наиболее часто используемых являются препараты, действие которых направлено на профилактику тошноты и рвоты. Так, апрепитант за счёт своего механизма действия – ингибирование CYP3A4 и индуцирование CYP2C9 – может снижать клиренс доцетаксела [25]. Аналогичный эффект отмечен и при сочетании с другими сильными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом – снижение клиренса доцетаксела на 40–50%. В то же время, проведении пре- и постмедикации дексаметазоном не повлияло на фармакокинетику таксана [26]. В то же время, безопасность комбинации кабазитаксела с этими препаратами не оценивалась, однако учитывая схожий механизм действия, есть основания предполагать и схожий результат.

Аналогично манипуляциям с доцетакселом, предпринимались попытки уменьшить токсичность кабазитаксела без ущерба эффективности за счет разделения дозы. Одна из последних таких работ, II фаза рандомизированного исследования включила в себя 101 пациента, получавшего один из двух режимов терапии кабазитакселом – 25 мг/м^2 один раз в 3 недели (группа А) или 10 мг/м^2 раз в 7 дней (группа В, полный курс терапии – 5–6 недель). В группе более частого введения препарата больше пациентов прекратили терапию вследствие токсичности, однако в группе стандартного режима у большего количества больных отмечена фебрильная нейтропения – у 10 пациентов против 1 из экспериментальной группы; в то же время в группе В чаще встречалась гематурия 1–2 степени. Медиана ВБП (6,0 и 6,4 месяца в группе А и В) и ОВ (14,6 и 15,6 месяцев, соответственно, в группе А и В) не отличались между режимами терапии [27].

Среди таких демографических показателей как пол, раса и возраст ни один из них не показал достоверное влияние на клиренс таксанов. Тем не менее, пациенты, включаемые в исследования с применением доцетаксела, обычно получают меньше дозу препарата по сравнению с западными странами. Это связано с результатом исследования II фазы, показавшим большую токсичность у этих пациентов по сравнению с западными странами [28]. К прочим факторам, снижающим клиренс доцетаксела и кабазитаксела и вследствие этого потенциально повышающими токсичность препарата, являются нарушение функции печени, менопаузальный и кастрационный статус и площадь поверхности тела [29]. Интересно, что курение хоть и не влияет на фармакокинетику доцетасела, была показана меньшая частота нейтропении 4-ой степени у курильщиков (35%) по сравнению с некурящими пациентами (52%). Одним из возможных механизмов этого эффекта заключается в повышении выработки КСФ ИЛ-6 и гранулоцитарными макрофагами [30].

Тактика при развитии резистентности к таксанам

Развитие резистентность к таксанам – процесс неизбежный, стало быть с момента внедрения доцетаксела в качестве терапии первой линии КРРПЖ, стали предприниматься попытки пролонгировать эффект. В первой же работе TAX 327 отмечена большая переносимость и меньшая токсичность еженедельной схемы введения, что, однако, сопровождалось отсутствием преимуществ в общей выживаемости [3]. В рандомизированном исследовании III фазы, включившем 156 не получавших химиотерапию пациентов с мКРРПЖ, сравнены два режима применения доцетаксела – непрерывный и интермиттирующий (с возобновлением

лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям). В обеих группах пациенты (по 78 в каждой) получали доцетаксел в двух режимах – 35 мг/м² раз в неделю или 75 мг/м² каждые 3 недели. Первичной конечной точкой была 1-летняя выживаемость, вторичными – ОВ (19,0 месяцев в непрерывном режиме и 15,8 в интермиттирующем), ВБП, среднее время до прогрессирования и токсичность. Режим интермиттирующей терапии оказался не хуже в плане оценки однолетней выживаемости (двухсторонний 95%CI, – 0.12–18, p=0,0215), но уступал по ОВ. Различия в ВБП и среднее время до прогрессировавшая были не значимы. Средний интервал между введениями в группе интермиттирующей терапии составил 110 дней (от 13 до 486), или 38% от общей длительности лечения, однако это не привело к улучшению профиля токсичности [31].

Для оценки динамики простатспецифического антигена как предиктора ВБП и ОВ на фоне терапии кабазитакселом мКРРПЖ, Hammerer P. et al. провели анализ результатов лечения 527 пациентов, из которых 266 получили не менее 4 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м², каждые 3 недели). После 4 циклов у 34,6% пациентов отмечено снижение ПСА на ≥50% и у 49,6% – снижение на ≥30%. Медиана ВБП составила 7,7 (95%CI 6,2–9,5) месяцев, а общей выживаемости – 19,5 (95%CI 16,0–30,9) месяцев. У пациентов с зарегистрированным снижением ПСА ВБП была почти в 3 раза выше – 15,7 против 5,5 месяцев при пороге снижение 50%, и 15,7 против 5,3 при пороге 30% (p<0,0001). ОВ составила 23,3 месяца у пациентов со снижением ПСА более чем на 50% по сравнению с 16,0 месяцев у не достигших этого уровня (p=0,068); при принятии порога снижения 30%, ОВ составила, соответственно, 21,7 и 16,0 месяцев (p=0,057). В общем и целом, 55,4% человека испытали ≥1 побочных эффектов, 59,6% из которых имели серьезные побочные эффекты. Авторы сделали вывод о надежности использования ПСА как предиктора ответа на терапию кабазитакселом и развития резитентности [32].

Еще один широко исследуемый способ преодоления резистентности к токсинам (в частности, к кабазитакселу) и продолжения эффекта терапии – это сочетание различных препаратов. Так, большие надежды возлагали на антисмысловые протеины, например, кустирсен, олигонуклеотид, ингибирующий экспрессию кластерина, анти-апоптотического цитопротективного протеина, предположительно ассоциированного с резистентность к терапии мКРРПЖ. В рандомизированном исследовании III фазы терапии мКРРПЖ, кустирсен не показал улучшения выживаемости, однако анализ лечения пациентов в группе высокого риска привёл к достоверному улучшению эффективности таксанов, что привело к инициации исследования эффективности сочетания терапии мКРРПЖ во 2 линии путём сравнения комбинации кабазитаксела с преднизоном ± кустирсен. Среди 635 пациентов, включённых в исследование, половина (n=317) помимо кабазитаксела получала кустирсен. Медиана ОВ не отличалась между группами и составила 28,3 (IQR 24,4–34,5) месяца в комбинированной группе по сравнению с 29,8 месяцев (IQR 25,3–35,2) при монотерапии кабазитакселом. В подгруппе плохого прогноза ОВ также не отличалась – 11,0 [95%CI 9,3–13,3] и 10,9 [8,2–12,4] месяцев в группах с и без кустирсена (HR 0,97 95%CI 0,80–1,21; p=0,80). Исследователи сделали вывод об отсутствии преимуществ дополнения стандартной терапии (кабазитаксел и преднизолон/ преднизон) кустирсеном [33].

Из многочисленных попыток манипуляций с дозировками кабазитаксела стоит отметить ещё одну работу, в которой Jarvis C. et al. оценили эффективность метрономных малых доз кабазитаксела с или без пигментного эпителиального фактора (PEDF) при КРРПЖ. Комбинация PEDF и кабазитаксела показала выраженное ингибирование миграции опухолевых клеток и повышение противоопухолевой активности макрофагов [34].

Стандартным и клинически доказанным решением в таких ситуациях является использование препаратов с механизмом действия, не связанным с описанным влиянием на микротрубочки. В последние годы свою эффективность при мКРРПЖ показали ингибитор CYP17 абиратерон, антагонист андрогеновых рецепторов (АР) энзалутамид, ещё один препарат группы таксанов кабазитаксел, а также иммунный препарат сипулецел-Т и для пациентов с костными метастазами – альфа-эмиттер радий-223 [35]. Oudard S. et al. по результатам ретроспективного анализа лечения 223 пациентов с прогрессированием при терапии доцетакселом, сделал вывод о возможной эффективности его повторного назначения при продолжительном первичном ответе (более 18 месяцев) [36].

Альтернативные препараты для терапии

При развитии резистентности к таксанам, а позднее – и к качеству первой линии мКРРПЖ, были разработаны и одобрены несколько препаратов: абиратерон, энзалутамид, Радий 223-дихорид и аутологичная дендритоклеточная вакцина Сипулейцел-Т. Подробно остановимся на первых двух.

Абиратерон является ингибитором биосинтеза андрогенов, за счет селективного угнетения активности фермента 17α-гидроксилазы/ С17,20-лиазы (CYP17). Этот фермент необходим для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17α-гидроксилирования и разрыва связи С17, 20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно. Торможение активности CYP17 также сопровождается усилением

синтеза минералокортикоидов в надпочечниках. Изолированное применение абиратерона изучено в двух исследования: COU-AA-301 после терапии таксанами [37] и COU-AA-302 [38] до терапии таксанами.

В первом случае 1195 пациентов было рандомизировано в отношении 2:1 на получение абиратерона ацетата в сочетании с преднизолоном (медиана общей выживаемости при продолжительности наблюдения 20,2 месяца – 15,8 месяцев) или плацебо + преднизолон (медиана ОВ – 11,2 месяца) (HR: 0,74, p<0,0001). В первой группе также отмечено увеличение времени до прогрессирования по ПСА, радиологический показателям, без значительной разницы в увеличении частоты осложнений 3–4 степени. Согласно опубликованным Johann S. de Bono результатам исследования, ОВ была выше в группе абиратерона ацетата, чем в группе плацебо с преднизоном, значения составили 14,8 месяцев и 10,9 месяцев соответственно. Все дополнительные оцениваемые показатели, такие как время до ПСА-прогрессии (10,2 мес. и 6,6 мес.), ВБП (5,6 мес. и 3,6 мес.) и частота ПСА-ответа (29% и 6%), свидетельствовали в пользу абиратерона ацетата. Так же в ходе исследования были доказаны преимущества для пациентов, получавших терапию абиратерона ацетатом, по сравнению с группой пациентов, находящихся на терапии плацебо, по следующим показателям: качество жизни (общий функциональный статус), снижение степени и продолжительности выраженности болевого синдрома, снижение риска развития скелетных осложнений. С момента первой регистрации в 2011 году в США препарат Зитига® был зарегистрирован в более чем 50 странах. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрировала препарат Зитига® (абиратерона ацетат) в России в 2012 году, а уже с 2016 года включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Энзалутамид (Кстанди®) представляет собой пероральный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенов. Он конкурентно блокирует связывание андрогенов и их рецепторов, угнетает ядерную транслокацию активированных ранее рецепторов даже при условии избыточной экспрессии рецептора в клетках, резистентных к антиандрогенам. Эффективность энзалутамида была установлена в двух рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы (CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL) у пациентов с прогрессирующим метастатическим раком предстательной железы, у которых прогрессия заболевания наблюдалась на фоне АДТ. В исследовании PREVAIL принимали участие пациенты, не получавшие химиотерапию; в исследовании AFFIRM – пациенты, получавшие до этого химиотерапию с использованием доцетаксела. Все пациенты продолжали прием аналогов ГнРГ или перенесли билатеральную орхиэктомию.

По результатам AFFIRM [39], ОВ у пациентов в группе энзалутамида составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяцев в группе плацебо (HR: 0,63, p<0,001). Вторичные конечные точки – ПСА, QoL, время до

Таблица 1.

Исследования III фазы препаратов для лечения мКРРПЖ в 1-й линии. Р – преднизон; Ро – плацебо; Д* – доцетаксел; НД – не достигнута; ОР – отношение рисков

Исследование	Схема лечения	N	Показания	ОВ, мес.	ОР
Tax-327	Доцетаксел + Р vs Митоксантрон + Р	1006	мКРРПЖ	18,9 vs. 16,5	0,76 (0,62–0,94)
TROPIC	Кабазитаксел + Р vs. Митоксантрон + Р	755	мКРРПЖ после Д*	15,1 vs. 12,7	0,70 (0,59–0,83)
FIRSTANA	Кабазтаксел 25 мг/м² (К25) vs. 20 мг/м² (К20) vs. Доцетаксел 75 мг/м² (Д75)	1168	мКРРПЖ	24,5 К20 25,2 К25 24,3 Д75	24,5 С20 25,2 С25 24,3 D75
PROSELICA	Кабазитаксел 25 мг/м² (К25) vs. 20 мг/м² (К20)	1200	мКРРПЖ после Д*	13,4 vs. 14,5	1,024
COU-AA-302	Abiraterone + P vs. P	1088	мКРРПЖ	НД vs. 27,2	0,75 (0,61–0,93)
PREVAIL	Энзалутамид vs. Ро	1717	мКРРПЖ	32,4 vs. 30,2	0,71 (0,60–0,84)
AFFIRM	Энзалутамид vs. Ро	1199	мКРРПЖ после Д*	18,4 vs. 13,6	0,63 (0,53–0,75)

прогрессирования по ПСА и частота объективного ответа – также были более благоприятные в группе пациентами, получавшими терапию антиандрогеном. В исследование PREVAIL, ранее не получавших химиотерапию, было включено 1717 пациентов без симптомов или с умеренно выраженными симптомами и рандомизированы 1:1 в группу энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в день (N=872) либо плацебо 1 раз в день (N=845). Промежуточный анализ общей выживаемости показал, что лечение энзалутамидом приводило к статистически достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с плацебо со снижением риска смерти почти на 30%. На момент проведения промежуточного анализа умерли 27,6% (241 из 872) пациентов в группе получавших энзалутамид и 35,4% (299 из 845) пациентов, получавших плацебо. Расчетная медиана общей выживаемости составила 32,4 месяцев (95% ДИ: 30,1; не достигнута) в группе получавших энзалутамид и 30,2 месяца (95% ДИ: 28; не достигнута) – в группе получавших плацебо. Кроме того 40% пациентов в группе получавших энзалутамид и 70% – в группе получавших плацебо назначали последующие варианты терапии с доказанным увеличением общей выживаемости. Анализ беспрогрессивной выживаемости по радиологическим критериям продемонстрировал статистически достоверное улучшение между группами пациентов со снижением риска радиографической прогрессии или смерти на 81,4% в группе получавших энзалутамид.

Согласно результатам исследований PREVAIL [40] и COU-AA-302 [38], абиратерон и энзалутамид обладают некоторыми различиями в профилях безопасности. Однако при трактовке результатов необходимо учитывать разницу в подходах, которые применялись при формировании отчетов о нежелательных явлениях (НЯ). В исследовании PREVAIL отражались НЯ, проявившиеся более чем у 10% пациентов, и различия в частоте которых превышали 2 процентных пункта по сравнению с контрольной группой, в то время как в работе COU-AA-302 были отражены НЯ, частота возникновения которых превышала 15% в хотя бы одной из групп. Кроме того, даже в контрольных группах частота возникновения НЯ близка к 100%, а частота возникновения НЯ III–IV степеней составляет 37–44%. Логично предположить, что большая часть зарегистрированных НЯ являются следствием общего тяжелого состояния больных КРРПЖ, а не применения отдельных вариантов терапии.

Потенциальное использование новых препаратов при первично выявленном мРПЖ

Гормоночувствительный мРПЖ (мГЧРПЖ) является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено присутствием в опухолевой ткани как клонов клеток с наличием сигнального пути андрогенных рецепторов (AP+), так и с его отсутствием (AP-). Следовательно, поскольку оба пула клеток

Таблица 2.

Сравнительная характеристика результатов исследований III фазы для мГЧРПЖ: сочетанное применения АДТ и новых антиандрогенов или таксанов. АДТ – андрогендепривационная терапия; N – число пациентов; ECOG – общесоматический статус пациента; P – преднизон; HVD – high volume disease (опухоль большого объема) – наличие висцеральных метастазов или ≥4 очагам в костях; M1 – метастатический РПЖ; * – 3-летняя выживаемость; БПВ – безпрогрессивная выживаемость; ВБП** – подтвержденная рентгенологически

Исследования	Доцетаксел + АДТ vs. АДТ			Абиратерон + P + АДТ vs. АДТ	
	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE	STAMPEDE	LATITUDE
Период включения	2004–2008	2006–2012	2005–2013	2011–2014	2013–2014
N	385	790	3962(M0/ M1)	1917(M0/ M1)	1199
ECOG 1–2	2%	30,5%	28% АДТ	22%	–
M1	71%	73%	61%	49%	100%
HVD	48%	65%	–	–	100%
Сумма Глисона ≥8	56%	61,2%	64% АДТ	75%	98%
Продолжительность лечения	9 циклов	6 циклов	6 циклов	23,7 месяцев	–
Медиана наблюдения (мес.)	84	54	43	40	30,4
Медиана ОВ (мес.)	62,1/ 48,6	57,6/ 47,2	60/ 45	83%/ 76%*	НД/ 34,7
Медиана ОВ для HVD (мес.)	39,8/ 35,1	51,2/ 34,4	–	–	НД/ 34,7
Медиана БПВ (мес.)	22,9/ 12,9	19,4/ 11,7		75%/ 45%*	33,0/ 14,8**

участвуют в развитии и прогрессировании данного заболевания, гормональная терапия в монорежиме, вероятно, предрасполагает к селекции и выживанию клеток AR-, жизнеспособных в среде с низкой концентрацией андрогенов. Именно поэтому перспективным направлением с середины 2000-х годов является оценка препаратов мКРРПЖ уже для первой линии.

Исследование GETUG-AFU 15 [41] было первым исследованием, проведенным для оценки эффективности и безопасности доцетаксела в сочетании с АДТ в сравнении с АДТ в сравнении с пациентами с мКРРПЖ. В этом европейском исследовании оценивали доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 21 день в течение девяти циклов в сочетании с АДТ по сравнению только с кастрацией. Исследователями отмечено достоверное улучшение выживаемости без биохимического или клинического прогрессирования в группе комбинированного лечения, составило 23 месяца против 13 месяцев (p=0,0052) и 23 против 15 месяцев (p=0,0147) соответственно. Однако не было продемонстрировано статистически значимого эффекта в общей выживаемости: после медианы наблюдения в 50 месяцев средняя ОВ составила 58,9 месяца в группе доцетаксела против 54,2 месяца в группе андрогенной депривации (HR 1.01 95% ДИ: 0.75–1.36). Обновленный анализ после 82,9 месяцев наблюдения с ретроспективным анализом объемной болезни не выявил различий в средней выживаемости между доцетакселом и контрольной группой. У пациентов с большим объемом заболевания наблюдалась незначительная разница в средней выживаемости в течение 4 месяцев в пользу доцетаксела (39 месяцев против 35,1 месяца, p=0,35). В этом исследовании большинство пациентов имели заболевание с низким объемом поражения (53%), и до 80% пациентов в одной группе с ADT получали доцетаксел во время mCRPC. Многофакторный анализ показал, что объемная болезнь и щелочная фосфатаза являются независимыми прогностическими факторами выживания.

Исследование ECOG-CHAARTED [42] оценило пользу шести циклов комбинации доцетаксела 75 мг/м² и АДТ по сравнению только с гормональной терапией у 790 мужчин. Пациенты были стратифицированы по наличию метастазов: болезни большого объема (HVD) определялась как наличие висцеральных метастазов или ≥4 метастазов в кости. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, получавших доцетаксел плюс АДТ по сравнению только с АДТ (57,6 мес. против 44 мес., p<0,001) (табл. 2). Обновленные результаты были представлены на совещании ESMO в 2016 году после периода наблюдения в 54 месяца: общая выживаемость была значительно увеличена и достигла 58 месяцев против 47 месяцев только гормональной терапии, а для пациентов с HVD (513 пациентов) был подтвержден основной прирост общей выживаемости 51 месяц против 34 месяцев. И наоборот для оставшихся 277 пациентов не было выявлено значимых различий в общей выживаемости (медиана: 64 месяца по сравнению с недостигнутой медианой наблюдения, ОР: 1.04, 95% ДИ: 0.70–1.55).

Многоэтапное рандомизированное исследование STAMPEDE [43] сравнивало АДТ плюс доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 недели в течение шести циклов) против только гормональной терапии в сочетании с инфузиями золедроновой кислоты у 2962 мужчин с прогрессирующим или мКРРПЖ. При среднем периоде наблюдения 43 месяца добавление доцетаксела к АДТ улучшило ОВ при метастатическом заболевании (ОР: 0.8, 95% ДИ: 0,65–0,99), как и в сочетании с золедроновой кислотой (ОР: 0.92, 95% ДИ : 0,75–1,12) в сравнении с АДТ. Анализ в подгруппах пациентов с мКРРПЖ продемонстрировал значимую разницу в 22 месяца ОВ(65 месяцев против 43 месяцев p=0,002).

В исследовании LATITUDE, в которое были включены 1199 больных высокого риска прогрессирования (сумма баллов по шкале Глисона ≥8, ≥4 метастатических очагов в кости или наличие висцеральных метастазов), при медиане времени наблюдения 30.4 месяцев медиана ОВ в группе комбинированного лечения не была достигнута, в то время как в группе плацебо она составила 34,7 месяцев [44]. В группе абиратерона 3-летняя выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой плацебо (66% против 49%; ОР 0.62; 95% ДИ 0,51–0,76; p<0,001). Также достоверно больше оказались медиана времени до радиологического прогрессирования (33,0 месяца против 14,8 месяцев; ОР 0.47; 95% ДИ 0,39–0,55; p<0,001). Так же выявлено достоверно лучшие результаты в группе комбинированного лечения абиратероном во время до прогрессирования болевого синдрома, времени до биохимического прогрессирования, до начала следующей линии терапии и до начала химиотерапии. При анализе данных больных мРПЖ из группы терапии абиратероном в исследовании STAMPEDE. ОВ была достоверно выше в группе комбинированного лечения (ОР 0.61; 95% ДИ 0.49–0.75) по сравнению с группой ААТ при показателях 3-летней ОВ 83% против 76% (ОР 0.63; 95% ДИ 0.52–0.76; p<0,001).

Вышеперечисленные новые исследования III фазы в настоящее время изменили подход к первичной терапии больных мГЧРПЖ. Так, комбинированное лечение в качестве терапии 1-й линии больных мГЧРПЖ в настоящее время рекомендовано клиническими руководствами на основании данных с I уровнем доказательности. Решение о выборе препарата 1-й линии в настоящее время должно приниматься онкологом с учетом общего состояния, возраста пациента, распространенности опухолевого поражения. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, эффективности новых препаратов, одобренных для лечения мРПЖ, возможности и целесообраз-

ности выполнения последовательных схем лечения или использование препаратов для иммунотерапии.

Выводы

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в ряде случаев имеющим признаки процесса с высокой летальностью. Стандартным подходом в лечении метастатического процесса является гормональная терапия, в последнее время все чаще сочетаемая с химиотерапией. Преимущество назначения таксанов при первичном метастатическом процессе показано в ряде исследований, а последовательность назначения доцетаксела и кабазитаксела показала свою эффективность, соответственно, при кастрационно-резистентном раке предстательной железы и при прогрессировании на фоне терапии мКРРПЖ. Таким образом, препараты группы таксанов (доцетасел, кабазитаксел) на сегодняшний день являются наиболее изученными в арсенале средств мРПЖ.

Список литературы

1. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics, 2017 // CA Cancer J Clin. – 2017. – Vol. 67, No. 1. – P. 7–30.
2. *Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Berry D., Moinpour C., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351, No. 15. – P. 1513–20.
3. *Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1502–12.
4. *Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F., Latorzeff I., Delva R., Krakowski I., Laguerre B., Rolland F., Théodore C., Deplanque G., Ferrero JM., Culine S., Mourey L., Beuzeboc P., Habibian M., Oudard S., Fizazi K.* Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70, No. 2. – P. 256–62.
5. Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France) // Sanofi-aventis. 2000.
6. *Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., Debono J.S., Goetz A.D., Ochoa L., Forouzesh B., Beeram M., Patnaik A., Molpus K., Semiond D., Besenval M., Tolcher A.W.* Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors // Clin Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, No. 2. – P. 723–30.
7. *Hunter J., Jepson M.A., Tsuruo T., Simmons N.L., Hirst B.H.* Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators // J Biol Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 14991–7.
8. *De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376, No. 9747. – P. 1147–54.
9. *Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S., Hjälm-Eriksson M., Jassem J., Thiery-Vuillemin A., Caffo O., Castellano D., Mainwaring PN., Bernard J., Shen L., Chadjaa M., Sartor O.* Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, No. 28. – P. 3189–3197.
10. *Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M.* Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur Urol. – 2016. – Vol. 69. – P. 563–73.
11. *Engels F.K., Mathot R.A., Loos W.J., van Schaik R.H., Verweij J.* Influence of high dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel // Cancer Biol Ther. – 2006. – Vol. 5, No. 7. – P. 833–9.
12. *Clarke S.J., Rivory L.P.* Clinical pharmacokinetics of docetaxel // Clin. Pharmacokinet. – 1999. – Vol. 36. – P. 99–114.
13. *Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B., Beijnen J.H., Schellens J.H.* Taxanes: old drugs, new oral formulations // Eur J Pharmacol. – 2013. – Vol. 717, No. 1–3. – P. 40–6.
14. *Sparreboom A., Van Tellingen O., Scherrenburg E.J., Boesen J.J., Huizing M.T., Nooijen W.J., Versluis C., Beijnen J.H.* Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces // Drug Metab Dispos. – 1996. – Vol. 24. – P. 655–8.
15. *Huisman M.T., Chhatta A.A., van Tellingen O., Beijnen J.H., Schinkel A.H.* MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid // Int J Cancer. – 2005. – Vol. 116. – P. 824–9.
16. *Dieras V., Bonneterre J., Laurence V., Degardin M., Pierga J.Y., Bonneterre M.E., Marreaud S., Lacombe D., Fumoleau P.* Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies // Clin Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 6256–60.
17. *Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R.* Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel // Invest New Drugs. – 2001. – Vol. 19. – P. 163–9.

18. *Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K.* Intermittentdocetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE) // Urol Oncol. – 2018, in press.

19. *Li Y.F., Zhang S.F., Zhang T.T., Li L., Gan W., Jia H.T., Xie S., Ji H.H., He D.L.* Intermittenttri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison // Asian J Androl. – 2013. – Vol. 15, No. 6. – P. 773–9.

20. *Beer T.M., Ryan C.W., Venner P.M., Petrylak D.P., Chatta G.S., Ruether J.D., Chi K.N., Young J., Henner W.D.* Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel // Cancer. – 2008. – Vol. 112, No. 2. – P. 326–30.

21. *Nosov A., Reva S., Petrov S.* Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study // Prostate. – 2016. – Vol. 76, No. 15. – P. 1345–52.

22. *Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M.* Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational Phase III trial (TROPIC) // Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 5–7 March 2010.

23. *Hamberg P., Mathijssen R.H., de Bruijn P., Leonowens C., van der Biessen D., Eskens F.A., Sleijfer S., Verweij J., de Jonge M.J.* Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules // Cancer Chemother Pharmacol. – 2015. – Vol. 75. – P. 365–71.

24. *Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y., Cheng H., Aimiumu J., Chen P., Lang J., Young D.C., Agrawal A., Dancey J., Chan K.K., Grever M.R.* Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamouscell carcinoma of the head and neck (SSCHN) // Cancer Chemother Pharmacol. – 2011. – Vol. 67. – P. 579–86.

25. *Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M., Schott A., Bruno R., Baker L.H.* The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance // Clin Cancer Res. – 2000. – Vol. 6, No. 4. – P. 1255–8.

26. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel // Invest New Drugs. – 2001. – Vol. 19, No. 2. – P. 163–9.

27. *Yachnin J., Gilje B., Thon K., Johansson H., Brandberg Y., Panaretakis T., Uln A.* Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: A randomised phase II trial (Con Cab) // Eur J Cancer. –2018.

28. *Yano R., Konno A., Watanabe K., Tsukamoto H., Kayano Y., Ohnaka H., Goto N., Nakamura T., Masada M.* Pharmaco ethnicity of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials // Int J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 18. – P. 96–104.

29. *Nieuweboer A.J., de Morree E.S., de Graan A.J., Sparreboom A., de Wit R., Mathijssen R.H.* Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review – Cancer Treat Rev. – 2017. – Vol. 23, No. 7. – P. 1679–83.

30. *De Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E., Baker S.D., van der Bol J.M., van Doorn L., Wiemer E.A., van der Holt B., Verweij J., Mathijssen R.H.* Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 4425–32.

31. *Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K.* Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE) // BJU Int. – 2018. – Vol. 122, No. 5. – P. 774–782.

32. *Hammerer P., Al Batran S.E., Windemuth Kieselbach C. et al.* PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression free survival in metastatic castration resistant prostate cancer: the non-interventional Qo Li Time study // World J Urol. – 2018. – Vol. 36, No. 3. – P. 375–381.

33. *Beer T.M., Hotte S.J., Saad F., Alekseev B., Matveev V., Flechon A., Gravis G., Joly F., Chi K.N., Malik Z., Blumenstein B., Stewart P.S., Jacobs C.A., Fizazi K.* Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial // Lancet. – 2017. – Vol. 18, No. 11. – P. 1532–42.

34. *Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D., Sennoune S.R., Filleur S.* Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity // The Prostate. – 2018. – inpress.

35. *Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer // Eur Urol. – 2014. – Vol. 65. – P. 467–79.

36. *Oudard S., Kramer G., Caffo O.* Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // B J U Int. – 2015. – Vol. 115, No. 5. – P. 744–52.

37. *Fizazi K., Scher H.I., Molina A.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 983–92.

38. *Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Scher H.I., Rathkopf D.E.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368, No. 2. – P. 138–48.

39. *Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Flechon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B.,*

Seely L., de Bono J.S. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, No. 13. – P. 1187–97.

40. *Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B.* PREVAIL – trial. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, No. 5. – P. 424–33.

41. *Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B.* Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. – Vol. 14. – P. 149–158.

42. *Sweeney C., Chen Y.H., Liu G., Carducci M., Jarrard D., Eisenberger M.* Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHAARTED trial // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 6. – P. 720PD.

43. *James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1163–1177.

44. *Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Ozguroglu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.* Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, No. 4. – P. 352–60.

References

1. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21387.

2. *Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Berry D., Moinpour C., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1513-20.

3. *Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1502-12.

4. *Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F., Latorzeff I., Delva R., Krakowski I., Laguerre B., Rolland F., Théodore C., Deplanque G., Ferrero JM., Culine S., Mourey L., Beuzeboc P., Habibian M., Oudard S., Fizazi K.* Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol. 2016 Aug; 70(2): 256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.

5. Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France): Sanofi-aventis; 2000.

6. *Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., Debono J.S., Goetz A.D., Ochoa L., Forouzesh B., Beeram M., Patnaik A., Molpus K., Semiond D., Besenval M., Tolcher A.W.* Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2009 Jan 15; 15(2): 723-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596.

7. *Hunter J., Jepson M.A., Tsuruo T., Simmons N.L., Hirst B.H.* Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. J Biol Chem. 1993; 268: 14991-7.

8. *De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376(9747): 1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

9. *Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S., Hjälm-Eriksson M., Jassem J., Thiery-Vuillemin A., Caffo O., Castellano D., Mainwaring PN., Bernard J., Shen L., Chadjaa M., Sartor O.* Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017 Oct 1; 35(28): 3189-3197. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1068.

10. *Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M.* Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2016; 69: 563-73.

11. *Engels F.K., Mathot R.A., Loos W.J., van Schaik R.H., Verweij J.* Influence of high dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel. Cancer Biol Ther. 2006 Jul; 5(7): 833-9.

12. *Clarke S.J., Rivory L.P.* Clinical pharmacokinetics of docetaxel. Clin. Pharmacokinet. 1999; 36: 99-114.

13. *Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B., Beijnen J.H., Schellens J.H.* Taxanes: old drugs, new oral formulations. Eur J Pharmacol. 2013 Oct 5; 717(1-3): 40-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.058.

14. *Sparreboom A., Van Tellingen O., Scherrenburg E.J., Boesen J.J., Huizing M.T., Nooijen W.J., Versluis C., Beijnen J.H.* Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces. Drug Metab Dispos. 1996; 24: 655-8.

15. *Huisman M.T., Chhatta A.A., van Tellingen O., Beijnen J.H., Schinkel A.H.* MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid. Int J Cancer. 2005; 116: 824-9.

16. *Dieras V., Bonneterre J., Laurence V., Degardin M., Pierga J.Y., Bonneterre M.E., Marreaud S., Lacombe D., Fumoleau P.* Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies. Clin Cancer Res. 2005; 11: 6256-60.

17. *Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R.* Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. Invest New Drugs. 2001; 19: 163-9.

18. *Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K.* Intermittentdocetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE). Urol Oncol. 2018, in press.

19. *Li Y.F., Zhang S.F., Zhang T.T., Li L., Gan W., Jia H.T., Xie S., Ji H.H., He D.L.* Intermittenttri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison. Asian J Androl. 2013; 15(6): 773-9. doi: 10.1038/aja.2013.89.

20. *Beer T.M., Ryan C.W., Venner P.M., Petrylak D.P., Chatta G.S., Ruether J.D., Chi K.N., Young J., Henner W.D.* Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. Cancer. 2008; 112(2): 326-30.

21. *Nosov A., Reva S., Petrov S.* Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study. Prostate. 2016; 76(15): 1345-52.

22. *Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M.* Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational Phase III trial (TROPIC). Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 5-7 March 2010.

23. *Hamberg P., Mathijssen R.H., de Bruijn P., Leonowens C., van der Biessen D., Eskens F.A., Sleijfer S., Verweij J., de Jonge M.J.* Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules. Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 75: 365-71.

24. *Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y., Cheng H., Aimiumu J., Chen P., Lang J., Young D.C., Agrawal A., Dancey J., Chan K.K., Grever M.R.* Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamouscell carcinoma of the head and neck (SSCHN). Cancer Chemother Pharmacol. 2011; 67: 579-86. doi: 10.1007/s00280-010-1332-y.

25. *Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M., Schott A., Bruno R., Baker L.H.* The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. Clin Cancer Res. 2000 Apr; 6(4): 1255-8.

26. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. Invest New Drugs. 2001 May; 19(2): 163-9.

27. *Yachnin J., Gilje B., Thon K., Johansson H., Brandberg Y., Panaretakis T., Uln A.* Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: A randomised phase II trial (Con Cab). Eur J Cancer. 2018. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.007.

28. *Yano R., Konno A., Watanabe K., Tsukamoto H., Kayano Y., Ohnaka H., Goto N., Nakamura T., Masada M.* Pharmaco ethnicity of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. Int J Clin Oncol. 2013; 18: 96-104.

29. *Nieuweboer A.J., de Morree E.S., de Graan A.J., Sparreboom A., de Wit R., Mathijssen R.H.* Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review. Cancer Treat Rev. 2017; 23(7): 1679-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.012.

30. *De Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E., Baker S.D., van der Bol J.M., van Doorn L., Wiemer E.A., van der Holt B., Verweij J., Mathijssen R.H.* Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. Clin Cancer Res. 2012; 18: 4425-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0728.

31. *Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K.* Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE). BJU Int. 2018 Nov; 122(5): 774-782. doi: 10.1111/bju.14239.

32. *Hammerer P., Al Batran S.E., Windemuth Kieselbach C. et al.* PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression free survival in metastatic castration resistant prostate cancer: the non-interventional Qo Li Time study. World J Urol. 2018; 36(3): 375-381.

33. *Beer T.M., Hotte S.J., Saad F., Alekseev B., Matveev V., Flechon A., Gravis G., Joly F., Chi K.N., Malik Z., Blumenstein B., Stewart P.S., Jacobs C.A., Fizazi K.* Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. Lancet. 2017; 18(11): 1532-42.

34. *Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D., Sennoune S.R., Filleur S.* Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity. The Prostate. 2018; inpress. doi: 10.1002/pros.23647.

35. *Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014; 65: 467-79.

36. *Oudard S., Kramer G., Caffo O.* Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. B J U Int. 2015; 115(5): 744-52.

37. *Fizazi K., Scher H.I., Molina A.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012; 13: 983-92.

38. *Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Scher H.I., Rathkopf D.E.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013; 368(2): 138-48.

39. *Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Flechon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B., Seely L., de Bono J.S.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367(13): 1187-97.

40. *Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B.* PREVAIL – trial. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31; 371(5): 424-33.

41. *Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B.* Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 149-158.

42. *Sweeney C., Chen Y.H., Liu G., Carducci M., Jarrard D., Eisenberger M.* Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHAARTED trial. Ann Oncol. 2016; 27 (Suppl. 6): 720PD.

43. *James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387: 1163-1177.

44. *Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Ozguroglu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.* Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017; 377(4): 352-60.

© Ф.В. Моисеенко, 2019
УДК 616.6-006-085
ББК 55.694.69-5
DOI: 10.31917/2002137

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

БУДУЩЕЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОУРОЛОГИИ: ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И/ИЛИ ИММУНОТЕРАПИЯ

Ф.В. Моисеенко

FUTURE OF SYSTEMIC THERAPY IN ONCOUROLOGY: TARGETED AND IMMUNOTHERAPY

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya st., 68A.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

Таргетная и иммунотерапия существенно изменили перспективы больных с различными вариантами опухолей мочеполовой системы. Исследования монотерапии таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек при опухолях мочеполовой системы находятся на различных этапах, обусловленных распространенностью этих новообразований. В этой статье авторы описывают текущий этап изучения новых лекарственных подходов, а также делают выводы о перспективах их развития.

Ключевые слова: *иммунотерапия, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек, уротелиальный рак, рак почки.*

Targeted therapy and immune checkpoint inhibition drastically changed the perspectives of patients with urological cancers. Monotherapy with checkpoint inhibitors is on different stages of clinical investigation, determined by particular tumor prevalence. In this article authors describe current situation in the field of new therapies and express an opinion on their development.

Keywords: *immunotherapy, targeted therapy, checkpoint inhibitors, urothelial cancer, renal cell cancer.*

Как отмечал в одном из своих выступлений Даниэль Чен, один из идеологов фундаментальной онкоиммунологии, на протяжении всего своего развития качественные изменения в онкологии происходили скачкообразно. Спустя 50 лет после подтверждения возможности излечения части опухолей методом хирургического удаления, в начале XX века было проведена успешная попытка лечения опухолей воздействием ионизирующего излучения. В середине XX века, опять-таки, спустя 50 лет, на основе боевых отравляющих веществ были получены первые цитостатические препараты, обладавшие противоопухолевой активностью за счет воздействия на делящиеся клетки. Конец XX века ознаменовался активным внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, направленно блокирующих отдельные элементы метаболизма опухолевых клеток и оставлявших интактными нормальные клетки организма, не имевшие подобных нару-

шений. «Слом» исторической парадигмы произошел спустя всего лишь 20 лет при появлении и внедрении ингибиторов контрольных точек, ознаменовавших переход в эру иммунотерапевтических препаратов. Подобная ситуация не может не обнадеживать онкологов по всему миру и дарит надежду пациентам, однако, создает существенные сложности в использовании всего потенциала новых лекарственных препаратов. Формирование адекватной базы клинических свидетельств эффективности и токсичности каждого конкретного монотерапевтического или комбинированного подхода, формирование ниши для различных классов препаратов в тактике лечения больных требует огромных усилий, как финансовых, так и временных. Таким образом, на настоящий момент кроме локальных методов воздействия на опухоль с помощью различных методов лучевой терапии и хирургического удаления существует несколько принципиальных методов системного противоопухолевого воздействия: эндокринотерапия, цитостатическая, таргетная и иммунотерапия. Любопытно, что все эти подходы находят применение в онкоурологии. В интересах формата данной статьи мы остановимся на двух наиболее современных методах системной противоопухолевой терапии и попробуем предположить то место, которое будет отведено каждому из этих подходов в ближайшем будущем.

Кроме фундаментальных различий в механизмах подавления опухолевого роста между иммунотерапией и таргетной терапией существуют и клинические различия. Основным, с точки зрения интересов пациентов, является возможность достижения длительных ремиссий на фоне разблокирования иммунной системы организма, сохраняющиеся и после окончания непосредственных введений препаратов. Данный феномен практически никогда не наблюдается при применении средств направленного действия (таргетных препаратов), характеризующихся быстрым достижением объективного ответа на фоне лечения и возобновлением роста при отмене лекарственного препарата.

Любопытным наблюдением в онкоурологии может быть то, что основные классы опухолей существенно различаются по спектру эффективных лекарственных средств. Так, опухоли предстательной железы на первых этапах, которые могут длиться годами, крайне чувствительны к манипуляциям с половыми гормонами и их рецепторами. Уротелиальные опухоли практически нечувствительны к эндокринотерапии, но могут успешно подвергаться лечению цитостатическими препаратами. В тоже время наиболее частые виды опухолей почки, обладая практически стопроцентной резистентностью к цитостатической терапии. В этой связи непросто обозначить закономерности, объединяющие эти заболевания.

На настоящий момент этап исследования монотерапии ингибиторами контрольных точек для онкоурологических опухолей без молекулярной селекции уже пройден. Установлено, что монотерапия ингибиторами PD-1 может эффективно использоваться при распространенных опухолях почки при прогрессировании на фоне одной линии терапии, при уротелиальных опухолях после прогрессирования на фоне терапии препаратами платины или в первой линии у больных, неспособных перенести терапию цисплатином. При этом, к сожалению, выдающихся результатов с помощью монотерапии препаратами первого поколения в первой линии достичь не удалось. Отчасти, в связи с этим дальнейшее направление в этой области направлено на изучение комбинированных режимов. Так, в прошлом году при опухолях почки были получены результаты исследования ипилимумаба и ниволюмаба в рамках исследования Check Mate 214 [1]. Пациенты рандомизировались в группу стандартной таргетной терапии первой линии сунитинибом и экспериментальную группу комбинированной иммунотерапии. С целью демонстрации преимущества комбинированного режима в частоте объективных ответов, времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни больных в исследование были включены 1096 пациентов метастатическим раком почки. Для группы хорошего прогноза было показано увеличение времени без прогрессирования (11,6 против 8,4 месяцев, $p>0,009$) и частоты объективных ответов (52% против 29%, $p<0,001$). Для двух других подгрупп (промежуточного и плохого прогноза) были выявлены существенное увеличение ЧОО (42% против 27%, $p<0,001$), частоте полных клинических регрессов (9% против 1%) и общей выживаемости (HR 0,63, $p<0,001$).

Другим направлением при опухолях почки является комбинирование ингибиторов контрольных точек и таргетных препаратов. В настоящее время проводиться большое число исследований ингибиторов контрольных точек в комбинации с ингибиторами ангиогенеза. Перспективность этого подхода подтверждают положительные результаты исследования IMmotion 150, в котором 305 пациентов с опухолями почки были рандомизированы в группу сунитиниба и две экспериментальные группы атезолизумаба, 1200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с бевацизумабом 15 мг/кг внутривенно каждые 3 недели и атезолизумаба в монорежиме [2]. При сравнении всех пациентов, включенных в исследование, существенных различий в частоте объективных ответов и времени без прогрессирования между группами выявлено не было. При этом для группы с позитивной экспрессией PD-L1 частота объективных ответов в числовых значениях была выше в группе атезолизумаба и бевацизумаба (46% против 28% для атезолизумаба и 27% для сунитиниба). Время без прогрессирования было также выше для комбинированного режима (HR 0,64, $p=0,095$). Эти результаты послужили основанием для инициации исследования 3-й фазы IMmotion 151. В этом году в рамках конференции ASCO будут представлены результаты рандомизированного исследова-

ния комбинированных режимов у больных, которым после системного этапа можно будет выполнить циторедуктивную нефрэктомию. В исследовании было запланировано три рукава: ниволюмаб, ниволюмаб и бевацизумаб, а также ниволюмаб и ипилимумаб. В результате этой работы максимальная частота объективных ответов (55%), времени без прогрессирования (14,5 месяцев), а также одногодичной выживаемости была показана для группы комбинированной иммунотерапии. Также продолжается исследование и других комбинаций анти-PD-L1 и антиангиогенных препаратов, например, авелумаба и акситиниба в исследовании JAVELINRenal 101 и пембролизумаба и акситиниба. На основании этих данных можно предположить, что возможные улучшения показателей лечения больных опухолями почки в ближайшем будущем связаны с комбинированным применением уже изученных при данном заболевании препаратов. В течение нескольких ближайших лет будут получены результаты крупных сравнений моно и комбинированных режимов, что вероятнее всего послужит оптимизации подходов к лечению.

Нет никаких сомнений, что будущее системной терапии опухолей в целом и онкоурологических опухолей в частности связано с идентификацией релевантных для каждого конкретного вида лечения биомаркеров. При этом, существует потенциальная вероятность того, что все новообразования будут разделены на группы по наличию подобных маркеров, что позволит существенно увеличить эффективность проводимого лечения, а также снизить вероятность экспозиции больных к неэффективным вариантам терапии.

Данные общие, онкологические тенденции прослеживаются и для онкоурологических опухолей. Недавно эта закономерность получила любопытное подтверждение для опухолей предстательной железы. Для всех опухолей предстательной железы на круг монотерапия ингибиторами контрольных точек демонстрирует довольно умеренные результаты. В то время как результаты исследования ингибитора CTLA-4 ипилимумуба у больных с кастрационнорезистентным раком предстательной железы не показали преимущества в выживаемости по результатам исследования III фазы, монотерапия ингибиторами PD-1 в исследовании KEYNOTE-199 также не показала выдающихся результатов [3, 4]. При этом применение валидированных для других опухолей, таких как, например, немелкоклеточный рак легкого, маркеров эффективности, в частности экспрессии PD-L1, не позволяло выделить группу с более высокой частотой ответов – 4% для PD-L1 позитивных и 3% для PD-L1 негативных. Тем не менее, у небольшой части больных данный подход все-таки позволял достичь длительного и выраженного ответа на терапию. Исследование опухолей ответивших больных показало наличие нарушений в путях репарации ДНК, в частности мутации BRCA1, BRCA2 и ATM, ассоциированных с высоким уровнем мутационной нагрузки в опухоли [5]. Другим подтверждением значимости и перспективности дальнейшего поиска молекулярных предикторов чувствительности является выявление подгруппы кастрационно резистентных опухолей, имеющих признаки дефицита репарации неспаренных оснований (dMMR). По данным одного из исследований частота подобных изменений при опухолях предстательной железы довольно высока и достигает 8% [6]. Любопытно, что эта группа опухолей характеризуется агрессивным течением и меньшими показателями продолжительности жизни (3,8 против 7,0 лет от начала эндокринотерапии, p=0,005). Важно отметить, что при общей схожести в высоком уровне мутационной нагрузки между опухолями dMMR и опухолями с нарушением гомологичной рекомбинации, качественно профиль нарушений значительно отличается. В то время как для dMMR ассоциированных опухолей мутационная нагрузка состоит из транслокаций, биалельная инактивация CDK12 приводит к формированию фузионных белков. В одном из исследований 4 пациента с нарушением CDK12 получали монотерапию пембролизумабом, при этом выраженное снижение ПСА наблюдалось у двух больных [7]. Данные наблюдения подтверждают гипотезу, высказанную Чарльзом Дарвином и примененную к злокачественным опухолям Чарльзом Свантоном, что одинаковые фенотипические проявления могут быть следствиями различных эволюционных путей или генетических нарушений [8, 9].

Важно, что в похожем направлении развиваются и исследования в области иммунотерапии уротелиальных опухолей. Так, на настоящий момент сразу несколько ингибиторов PD/PD-L1 зарегистрированы для применения у больных с резистентным к платине заболеванием [10–14]. Несмотря на высокую значимость этого класса препаратов в тактике лечения пациентов уротелиальными опухолями в целом и больных, неспособных перенести терапию цисплатином, назвать впечатляющими результаты их использования никак нельзя. При этом, несмотря на возможность выделения группы более чувствительной к терапии за счет определения экспрессии PD-L1, данный маркер также не может считаться оптимальным. Именно поэтому дальнейший поиск целевой для ингибиторов контрольных точек популяции активно продолжается. Одним из недавних наблюдений, подтверждающих критическое значение неоантигенов и мутационной нагрузки, как суррогатного маркера более высокой вероятности присутствия неоантигенов, явилась демонстрация более высокой частоты объективных ответов на фоне иммунотерапии у больных с нарушениями DDR (68% против 19%, p<0,01). Другое исследование в похожем направлении было проведено для пациентов, принявших участие в исследовании IMvigor 210 [15]. Было установлено, что высокий уровень мутационной нагрузки и наличие

неоантигенов коррелируют с ответом на терапию. К сожалению, проводя аналогию с существенно более частой формой опухолей – немелкоклеточным раком легкого, в связи с количественным качеством мутационной нагрузки как маркера чувствительности к иммунотерапии, вслед за выявлением этой закономерности следует довольно длительный период определения границ чувствительной и нечувствительной популяций больных, который в свою очередь требует проведения крупных, дорогостоящих и длительных исследований.

В этой связи другие направления молекулярно-генетического анализа, возможно, будут более успешными в ближайшей перспективе. Одним из них, применительно к опухолям уротелиальной природы могут стать работы по изучению TGF-beta и его связи с микроокружением. Так, предклинические модели продемонстрировали синергистичекую связь между ингибиторами контрольных точек и препаратами, направленно блокирующими TGF-beta, что может предполагать следующую волну изучения комбинированных режимов [15].

Другим направлением, стабильно определяющим развитие в лечении злокачественных опухолей, является исследование таргетных препаратов и новых мишеней. Наиболее близкой к широкому клиническому применению находятся ингибиторы FGFR. Данные ингибиторы исследованы у пациентов с уротелиальными опухолями с различными нарушениями соответствующего сигнального каскада. Так, применение пан-FGFR ингибитора BGJ398 у предлеченных пациентов позволило достичь ответов у 25% пациентов [16]. Любопытно, что опухоли с альтерациями FGFR3 встречаются наиболее часто среди опухолей Люминально 1 типа, при котором снижена активность маркеров чувствительности к иммунотерапии, а также меньше вероятность формирования иммунных инфильтратов, кроме того, клинически опухоли этого подтипа характеризуются наименьшей чувствительность к ингибиторам контрольных точек по данным исследования атезолизумаба и ниволюмаба [10, 17]. Другим препаратом с направленной на FGFR активностью является энфортумабведотин, результаты исследования которого ожидаются в ближайшее время [18].

Таким образом, ближайшее будущее лекарственной терапии опухолей урологической сферы будет вероятнее всего связано с выделением наиболее чувствительных к иммунотерапевтическим препаратам групп пациентов, а также определению места комбинаций уже исследованных таргетных и иммунотерапевтических препаратов в лечении различных категорий пациентов. Крайне важной особенностью текущего периода в развитии системного лечения является небольшая длительность изучения ингибиторов контрольных точек как класса. Именно это определяет то, что окончательное и наиболее оптимальное место данного класса препаратов еще далеко от окончательного понимания. Так, многие из ингибиторов PD-1/PD-L1 в настоящий момент изучаются для локализованных опухолей в рамках комбинированного подхода. Особое значение применение системных методов до операции приобретает в связи с тем, что достижения полного патологического регресса опухоли определяет наилучшие показатели безрецидивной выживаемости после хирургического этапа [19, 20].

В рамках пилотного исследования PURE-01 больным с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, стадированным до операции как T2-3bN0M0, проводилось три введения пембролизумаба в стандартной дозе 200 мг один раз в три недели [21]. Из 50 включенных пациентов pT0 была выявлена у 42%, что в совокупности с умеренной токсичностью, отсутствием необходимости в откладывании хирургического лечения, определяет этот подход как наиболее перспективный для данной группы новообразований. Сходные результаты, а именно достижение pT0 у 40% пациентов, было показано и для PD-L1 ингибитора атезолизумаба. Важно отметить, что в группе высокой экспрессии PD-L1 или высоким уровнем мутационной нагрузки частота полных патоморфологических регрессов была максимальной.

К сожалению, большинство подобных наблюдений требуют тщательного клинического изучения перед применением в клинической практике. Так, на настоящий момент существуют значимые сомнения о возможности неоадъювантной терапии всех больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в связи с тем, что при сравнении ингибиторов PD-L1 и платиновых дуплетов в первой линии были получены сигналы о снижении выживаемости больных на фоне иммунологических препаратов. Вторым серьезным аргументом, требующим клинической валидации, является значимость для отдаленных показателей выживаемости достижения полного патоморфологического ответа на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. С учетом принципиально различных механизмов противоопухолевого действия цитостатических и иммунотерапевтических препаратов гарантированно эта закономерность может и не сохраниться. Несмотря на эти сомнения, высказанные целым рядом авторов, на настоящий момент изучение возможностей предоперационного применения данного класса препаратов изучается в более чем 20 клинических исследованиях.

Кроме неоадъювантного режима, новые иммунотерапевтические препараты активно внедряются и в адъювантную область. Так, монотерапия пембролизумабом, атезолизумабом и ниволюмабом исследуется у больных уротелиальными опухолями с высоким риском рецидива болезни (pT3-4 и/ или pN+) [22].

Таким образом, можно сказать, что несмотря на большое значения для онкоурологии появления

иммунотерапевтических препаратов, существенное изменение ландшафта лечения опухолей почки за счет таргетных препаратов, окончательное место новых подходов еще не определено. Проводимые на настоящий момент исследования в области комбинированного использование таргетных и иммунотерапевтических препаратов с высокой вероятностью изменят подходы в системной терапии.

Список литературы

1. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B., Check Mate I.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, №14. – P. 1277–1290.

2. *McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., Motzer R.J., Rini B.I., Escudier B., Fong L., Joseph R.W., Pal S.K., Reeves J.A., Sznol M., Hainsworth J., Rathmell W.K., Stadler W.M., Hutson T., Gore M.E., Ravaud A., Bracarda S., Suárez C., Danielli R., Gruenwald V., Choueiri T.K., Nickles D., Jhunjhunwala S., Piault-Louis E., Thobhani A., Qiu J., Chen D.S., Hegde P.S., Schiff C., Fine G.D., Powles T.* Publisher Correction: Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, №12. – P. 1941.

3. *Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G., Fizazi K., Logothetis C., Gravis G., Ganju V., Polikoff J., Saad F., Humanski P., Piulats J.M., Gonzalez Mella P., Ng S.S., Jaeger D., Parnis F.X., Franke F.A., Puente J., Carvajal R., Sengeløv L., McHenry M.B., Varma A., van den Eertwegh A.J., Gerritsen W.* Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, №1. – P. 40–47.

4. *Rexer H., Graefen M., Merseburger A., AUO.* [Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199) study AP 93/16 of the AUO] // Urologe A. – 2017. – Vol. 56, №11. – P. 1471–1472.

5. *Bednarz-Knoll N., Eltze E., Semjonow A., Brandt B.* BRCAness in prostate cancer // Oncotarget. – 2019. – Vol. 10, №25. – P. 2421–2422.

6. *Rodrigues D.N., Rescigno P., Liu D., Yuan W., Carreira S., Lambros M.B., Seed G., Mateo J., Riisnaes R., Mullane S., Margolis C., Miao D., Miranda S., Dolling D., Clarke M., Bertan C., Crespo M., Boysen G., Ferreira A., Sharp A., Figueiredo I., Keliher D., Aldubayan S., Burke K.P., Sumanasuriya S., Fontes M.S., Bianchini D., Zafeiriou Z., Mendes L.S.T., Mouw K., Schweizer M.T., Pritchard C.C., Salipante S., Taplin M.E., Beltran H., Rubin M.A., Cieslik M., Robinson D., Heath E., Schultz N., Armenia J., Abida W., Scher H., Lord C., D'Andrea A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M., Alimonti A., Nelson P.S., Drake C.G., Van Allen E.M., de Bono J.S.* Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer // J Clin Invest. – 2018. – Vol. 128, №11. – P. 5185.

7. *Wu Y.M., Cieślik M., Lonigro R.J., Vats P., Reimers M.A., Cao X., Ning Y., Wang L., Kunju L.P., de Sarkar N., Heath E.I., Chou J., Feng F.Y., Nelson P.S., de Bono J.S., Zou W., Montgomery B., Alva A., PCF/SU2C I.P.C.D.T., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M.* Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer // Cell. – 2018. – Vol. 173, №7. – P. 1770–1782, e14.

8. *Hiley C.T., Swanton C.* Spatial and temporal cancer evolution: causes and consequences of tumour diversity // Clin Med (Lond). – 2014. – Vol. 14, Suppl 6. – P. s33–7.

9. *Turajlic S., McGranahan N., Swanton C.* Inferring mutational timing and reconstructing tumour evolutionary histories // Biochim Biophys Acta. – 2015. – Vol. 1855, №2. – P. 264–275.

10. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // Lancet. – 2016. – Vol. 387, №10031. – P. 1909–1920.

11. *Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bracarda S., Arranz J.Á., Pal S., Ohyama C., Saci A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, №3. – P. 312–322.

12. *Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.I., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Poehlein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F., KEYNOTE-045 I.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, №11. – P. 1015–1026.

13. *Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C.D., Dirix L., Lee K.W., Taylor M., Schöffski P., Wang D., Ravaud A., Gelb A.B., Xiong J., Rosen G., Gulley J.L., Apolo A.B.* Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 51–64.

14. *Powles T., O'Donnell P.H., Massard C., Arkenau H.T., Friedlander T.W., Hoimes C.J., Lee J.L., Ong M., Sridhar S.S., Vogelzang N.J., Fishman M.N., Zhang J., Srinivas S., Parikh J., Antal J., Jin X., Gupta A.K., Ben Y., Hahn N.M.* Efficacy and

Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3, №9. – P. e172411.

15. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., Koeppen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Şenbabaoğlu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltnane J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T.* TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // Nature. – 2018. – Vol. 554, №7693. – P. 544–548.

16. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., Berger R., Quinn D.I., Galsky M.D., Wolf J., Dittrich C., Keam B., Delord J.P., Schellens J.H.M., Gravis G., Medioni J., Maroto P., Sriuranpong V., Charoentum C., Burris H.A., Grünwald V., Petrylak D., Vaishampayan U., Gez E., De Giorgi U., Lee J.L., Voortman J., Gupta S., Sharma S., Mortazavi A., Vaughn D.J., Isaacs R., Parker K., Chen X., Yu K., Porter D., Graus Porta D., Bajorin D.F.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8, №7. – P. 812–821.

17. *Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., Hinoue T., Laird P.W., Hoadley K.A., Akbani R., Castro M.A.A., Gibb E.A., Kanchi R.S., Gordenin D.A., Shukla S.A., Sanchez-Vega F., Hansel D.E., Czerniak B.A., Reuter V.E., Su X., de Sa Carvalho B., Chagas V.S., Mungall K.L., Sadeghi S., Pedamallu C.S., Lu Y., Klimczak L.J., Zhang J., Choo C., Ojesina A.I., Bullman S., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Wu C.J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Mills G.B., McConkey D.J., TCGA R.N., Weinstein J.N., Kwiatkowski D.J., Lerner S.P.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer // Cell. – 2017. – Vol. 171, №3. – P. 540–556, e25.

18. *Vlachostergios P.J., Jakubowski C.D., Niaz M.J., Lee A., Thomas C., Hackett A.L., Patel P., Rashid N., Tagawa S.T.* Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer // Bladder Cancer. – 2018. – Vol. 4, №3. – P. 247–259.

19. *Chism D.D., Woods M.E., Milowsky M.I.* Neoadjuvant paradigm for accelerated drug development: an ideal model in bladder cancer // Oncologist. – 2013. – Vol. 18, №8. – P. 933–940.

20. *Sonpavde G., Goldman B.H., Speights V.O., Lerner S.P., Wood D.P., Vogelzang N.J., Trump D.L., Natale R.B., Grossman H.B., Crawford E.D.* Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy // Cancer. – 2009. – Vol. 115, №18. – P. 4104–4109.

21. *Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., Colecchia M., Giannatempo P., Mortarini R., Bianchi M., Farè E., Monopoli F., Colombo R., Gallina A., Salonia A., Messina A., Ali S.M., Madison R., Ross J.S., Chung J.H., Salvioni R., Mariani L., Montorsi F.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study // J Clin Oncol. – 2018P. JCO1801148.

22. *Yu S.S., Ballas L.K., Skinner E.C., Dorff T.B., Sadeghi S., Quinn D.I.* Immunotherapy in urothelial cancer, part 2: adjuvant, neoadjuvant, and adjunctive treatment // Clin Adv Hematol Oncol. – 2017. – Vol. 15, №7. – P. 543–551.

References

1. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B., Check Mate I.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378(14): 1277-1290.

2. *McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., Motzer R.J., Rini B.I., Escudier B., Fong L., Joseph R.W., Pal S.K., Reeves J.A., Sznol M., Hainsworth J., Rathmell W.K., Stadler W.M., Hutson T., Gore M.E., Ravaud A., Bracarda S., Suárez C., Danielli R., Gruenwald V., Choueiri T.K., Nickles D., Jhunjhunwala S., Piault-Louis E., Thobhani A., Qiu J., Chen D.S., Hegde P.S., Schiff C., Fine G.D., Powles T.* Publisher Correction: Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. Nat Med. 2018 Dec; 24(12): 1941. doi: 10.1038/s41591-018-0235-z.

3. *Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G., Fizazi K., Logothetis C., Gravis G., Ganju V., Polikoff J., Saad F., Humanski P., Piulats J.M., Gonzalez Mella P., Ng S.S., Jaeger D., Parnis F.X., Franke F.A., Puente J., Carvajal R., Sengeløv L., McHenry M.B., Varma A., van den Eertwegh A.J., Gerritsen W.* Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017 Jan; 35(1): 40-47. Epub 2016 Oct 31.

4. *Rexer H., Graefen M., Merseburger A., AUO.* [Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199) study AP 93/16 of the AUO]. Urologe A. 2017 Nov; 56(11): 1471-1472. doi: 10.1007/s00120-017-0519-9.

5. *Bednarz-Knoll N., Eltze E., Semjonow A., Brandt B.* BRCAness in prostate cancer. Oncotarget. 2019 Mar 29; 10(25): 2421-2422. doi: 10.18632/oncotarget.26818.

6. *Rodrigues D.N., Rescigno P., Liu D., Yuan W., Carreira S., Lambros M.B., Seed G., Mateo J., Riisnaes R., Mullane S., Margolis C., Miao D., Miranda S., Dolling D., Clarke M., Bertan C., Crespo M., Boysen G., Ferreira A., Sharp A., Figueiredo I., Keliher D., Aldubayan S., Burke K.P., Sumanasuriya S., Fontes M.S., Bianchini D., Zafeiriou Z., Mendes L.S.T., Mouw K., Schweizer M.T., Pritchard C.C., Salipante S., Taplin M.E., Beltran H., Rubin M.A., Cieslik M., Robinson D., Heath E., Schultz N., Armenia J., Abida W., Scher H., Lord C., D'Andrea A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M., Alimonti A., Nelson P.S., Drake C.G., Van Allen E.M., de Bono J.S.* Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer. J Clin Invest. 2018; 128(11): 5185.

7. *Wu Y.M., Cieślik M., Lonigro R.J., Vats P., Reimers M.A., Cao X., Ning Y., Wang L., Kunju L.P., de Sarkar N., Heath E.I., Chou J., Feng F.Y., Nelson P.S., de Bono J.S., Zou W., Montgomery B., Alva A., PCF/SU2C I.P.C.D.T., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M.* Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. Cell. 2018 Jun 14; 173(7): 1770-1782.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.034.

8. *Hiley C.T., Swanton C.* Spatial and temporal cancer evolution: causes and consequences of tumour diversity. Clin Med (Lond). 2014 Dec; 14 Suppl 6: s33-7. doi: 10.7861/clinmedicine.14-6-s33.

9. *Turajlic S., McGranahan N., Swanton C.* Inferring mutational timing and reconstructing tumour evolutionary histories. Biochim Biophys Acta. 2015 Apr; 1855(2): 264-75. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.03.005.

10. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

11. *Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bracarda S., Arranz J.Á., Pal S., Ohyama C., Saci A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 312-322.

12. *Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.I., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Poehlein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F., KEYNOTE-045 I.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376(11): 1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.

13. *Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C.D., Dirix L., Lee K.W., Taylor M., Schöffski P., Wang D., Ravaud A., Gelb A.B., Xiong J., Rosen G., Gulley J.L., Apolo A.B.* Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan; 19(1): 51-64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.

14. *Powles T., O'Donnell P.H., Massard C., Arkenau H.T., Friedlander T.W., Hoimes C.J., Lee J.L., Ong M., Sridhar S.S., Vogelzang N.J., Fishman M.N., Zhang J., Srinivas S., Parikh J., Antal J., Jin X., Gupta A.K., Ben Y., Hahn N.M.* Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017 Sep 14; 3(9): e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.

15. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., Koeppen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Şenbabaoğlu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltnane J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T.* TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature. 2018; 554(7693): 544-548.

16. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., Berger R., Quinn D.I., Galsky M.D., Wolf J., Dittrich C., Keam B., Delord J.P., Schellens J.H.M., Gravis G., Medioni J., Maroto P., Sriuranpong V., Charoentum C., Burris H.A., Grünwald V., Petrylak D., Vaishampayan U., Gez E., De Giorgi U., Lee J.L., Voortman J., Gupta S., Sharma S., Mortazavi A., Vaughn D.J., Isaacs R., Parker K., Chen X., Yu K., Porter D., Graus Porta D., Bajorin D.F.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with. Cancer Discov. 2018; 8(7): 812-821.

17. *Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., Hinoue T., Laird P.W., Hoadley K.A., Akbani R., Castro M.A.A., Gibb E.A., Kanchi R.S., Gordenin D.A., Shukla S.A., Sanchez-Vega F., Hansel D.E., Czerniak B.A., Reuter V.E., Su X., de Sa Carvalho B., Chagas V.S., Mungall K.L., Sadeghi S., Pedamallu C.S., Lu Y., Klimczak L.J., Zhang J., Choo C., Ojesina A.I., Bullman S., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Wu C.J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Mills G.B., McConkey D.J., TCGA R.N., Weinstein J.N., Kwiatkowski D.J., Lerner S.P.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell. 2017; 171(3): 540-556.e25.

18. *Vlachostergios P.J., Jakubowski C.D., Niaz M.J., Lee A., Thomas C., Hackett A.L., Patel P., Rashid N., Tagawa S.T.* Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer. Bladder Cancer. 2018 Jul 30; 4(3): 247-259. doi: 10.3233/BLC-180169.

19. *Chism D.D., Woods M.E., Milowsky M.I.* Neoadjuvant paradigm for accelerated drug development: an ideal model in bladder cancer. Oncologist. 2013; 18(8): 933-40. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0023.

20. *Sonpavde G., Goldman B.H., Speights V.O., Lerner S.P., Wood D.P., Vogelzang N.J., Trump D.L., Natale R.B., Grossman H.B., Crawford E.D.* Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2009 Sep 15; 115(18): 4104-9. doi: 10.1002/cncr.24466.

21. *Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., Colecchia M., Giannatempo P., Mortarini R., Bianchi M., Farè E., Monopoli F., Colombo R., Gallina A., Salonia A., Messina A., Ali S.M., Madison R., Ross J.S., Chung J.H., Salvioni R., Mariani L., Montorsi F.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol. 2018 Oct 20: JCO1801148. doi: 10.1200/JCO.18.01148.

22. *Yu S.S., Ballas L.K., Skinner E.C., Dorff T.B., Sadeghi S., Quinn D.I.* Immunotherapy in urothelial cancer, part 2: adjuvant, neoadjuvant, and adjunctive treatment. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Jul; 15(7): 543-551.

© Н.В. Данилова и др., 2019
УДК 616.33-006.66
ББК 55.694.133.2
DOI: 10.31917/2002144

АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА: МНОГООБРАЗИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Н.В. Данилова, И.А. Михайлов, Н.А. Олейникова, П.Г. Мальков

GASTRIC ADENOCARCINOMA: A DIVERSITY OF GENETIC DISORDERS IN TUMOR CELLS AS A THEORETICAL BASIS FOR THE TARGETED DRUGS DEVELOPMENT

Н.В. Данилова
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел клинической патологии, медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 27, к. 10. SPIN-код: 6878-2025.

И.А. Михайлов
Стажер-исследователь, отдел клинической патологии, медицинский научно-образовательный центр. E-mail: imihailov@mc.msu.ru. SPIN-код: 5798-0749.

Н.А. Олейникова
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел клинической патологии, медицинский научно-образовательный центр. SPIN-код: 4076-2637.

П.Г. Мальков
Доктор медицинских наук, заведующий отделом, отдел клинической патологии, медицинский научно-образовательный центр. SPIN-код: 5110-2301.

N.V. Danilova
Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Pr., 27-10. SPIN-code: 6878-2025.

I.A. Mikhailov
Trainee Researcher, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center. E-mail: imihailov@mc.msu.ru. SPIN-код: 5798-0749.

N.A. Oleynikova
Candidate of Medicine, Researcher, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center. SPIN-code: 4076-2637.

P.G. Malkov
Doctor of Medicine, Head of Department, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center. SPIN-code: 5110-2301.

Рак желудка является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в мире. В обзоре приведены сведения о группах генов, в которых наиболее часто наблюдаются генетические нарушения: гены рецепторных тирозин-киназ; гены-регуляторы клеточного цикла; гены сигнального каскада Hippo; гены сигнальных путей WNT/β-catenin, Hedgehog и TGFβ/SMAD4; гены, отвечающие за модификацию хроматина (ARID1A, MLL1-MLL4, DOT1L, EZH); гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета (CDH1, FAT1-FAT4, CTNNA1-CTNNA2, RHOA). Описаны известные сведения о возможной роли этих

генетических нарушений в патогенезе аденокарциномы желудка, приведены данные о возможностях разработки таргетных препаратов.

Ключевые слова: *аденокарцинома желудка, рак желудка, канцерогенез, генетические нарушения, сигнальные каскады, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста.*

Gastric cancer is one of the leading causes of death from cancer in the world. This review provides information on groups of genes that are most frequently subjected to genetic disorders: receptor tyrosine kinase genes; cell cycle regulator genes; Hippo signaling cascade genes; genes of WNT/beta-catenin, Hedgehog and TGF-beta/SMAD4 signaling pathways; chromatin modification genes (ARID1A, MLL1-MLL4, DOT1L, EZH); genes encoding cell adhesion and cytoskeleton molecules (CDH1, FAT1-FAT4, CTNNA1-CTNNA2, RHOA). The known data on the possible role of these genetic disorders in the gastric adenocarcinoma pathogenesis is described in detail and the data on the possibilities of developing targeted drugs are presented.

Keywords: *gastric adenocarcinoma, gastric cancer, carcinogenesis, genetic disorders, signaling cascades, oncogenes, tumor growth suppressor genes.*

Рак желудка продолжает оставаться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным литературы, в 2013 году в мире было диагностировано 984 000 новых случаев рака желудка и 841 000 случаев смерти [1] – это пятое место по распространенности и третье по уровню смертности среди всех онкологических заболеваний [1], в последние годы существенных изменений показателей не наблюдается.

Известно, что для разработки эффективной таргетной терапии опухоли необходима идентификация в ее клетках преобладающих генетических нарушений, либо их устойчивых сочетаний (кластеров). В 2012 году были опубликованы первые результаты исследования «The Cancer Genome Atlas Research Network» (TCGA), в ходе которого были изучены 295 случаев первичного рака желудка. Образцы опухоли подвергались полноэкзомному секвенированию (исследовалась только рабочая часть генома), анализу профиля метилирования ДНК и секвенированию микроРНК. После проведения статистического анализа удалось кластеризовать найденные генетические нарушения [2].

В качестве возможных мишеней для таргетной терапии рассматривают генетические нарушения в следующих семействах генов:

1. гены рецепторных тирозин-киназ;
2. гены-регуляторы клеточного цикла;
3. нарушения «стволовости»:
– гены сигнального каскада Hippo;
– гены WNT/β-catenin сигнального пути;
– гены сигнального пути Hedgehog;
– гены сигнального пути TGFβ/SMAD4;

Таблица 1.

Основные рецепторные тирозин-киназы, подвергающиеся мутациям в аденокарциномах желудка [2–4]

Рецепторная тирозин-киназа	Расшифровка	Вероятность мутации	Потенциальные таргетные препараты
FGFR1 и FGFR2	Рецепторы фактора роста фибробластов	20%	Довитиниб
PDGFR	Рецептор тромбоцитарного фактора роста	15%	Сунитиниб
VEGFR	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов	36%	Сорафениб, сунитиниб
EGFR/HER1	Рецептор эпителиального фактора роста 1 типа	16%	Эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нилотузумаб
HER2	Рецептор эпителиального фактора роста 2 типа	26%	Трастузумаб, пертузумаб
HER3	Рецептор эпителиального фактора роста 3 типа	21%	Препараты не разработаны
HER4	Рецептор эпителиального фактора роста 4 типа	16%	Лапатиниб
HGFR	Рецептор фактора роста гепатоцитов	15%	Рилотумумаб, кризотиниб
IGFR	Рецептор инсулиноподобного фактора роста	11%	Фигитумумаб

4. модификации хроматина и эпигенетические нарушения:
– ген ARID1A;
– гены MLL1–MLL4;
– гены DOT1L и EZH2;
5. гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета:
– ген CDH1;
– гены FAT1–FAT4;
– гены CTNNA1–CTNNA2;
– ген RHOA.

Гены рецепторных тирозин-киназ

Молекулярные нарушения в генах рецепторных тирозин-киназ и некоторых других сигнальных молекулах часто встречаются в аденокарциномах желудка. В табл. 1 представлены вероятности возникновения мутаций в генах, кодирующих основные рецепторные тирозин-киназы [2–4].

Гены-регуляторы клеточного цикла

Большинство (66%) аденокарцином желудка имеют хотя бы одну мутацию в одном из следующих генов-регуляторов: *RB* (кодирует белок, ассоциированный с ретинобластомой), *CCDN1* (кодирует циклин D1), *CDK2* (кодирует циклин-зависимую киназу 2 типа), *CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN2B, E2F1* (транкскрипционный фактор, партнер белка ретинобластомы), *E2F2, E2F3, E2F4*. Наиболее часто (в 23% опухолей, по данным TCGA) инактивирующим мутациям подвергается ген *CDKN2A*, кодирующий белок p16, который в свою очередь является ингибитором киназ CDK4 и CDK6 [2, 5]. Эти циклин-зависимые киназы осуществляют контроль за вхождением клетки в фазу G1 клеточного цикла [6]. Выключение активности p16 приводит к растормаживанию активности CDK4 и CDK6, которые соединяются с циклином D1 и напрямую фосфорилируют белок RB, что приводит к высвобождению фактора E2F и запуску транскрипции множества генов и в конечном итоге, к прогрессии клеточного цикла [7].

Другой продукт гена *CDKN2A* – белок p14, осуществляет стабилизацию белка p53, в связи с чем потеря p14 приводит к инактивации p53 (через негативный регулятор MDM2) и устраняет возможность апоптоза в опухолевых клетках [8]. Подобное нарушение регуляции встречается в более чем 50% аденокарцином желудка [2].

В 51,3–73,1% опухолей желудка может случаться гиперметилирование гена *CDKNA2* (часто в клетках опухолей, локализующихся в области пищеводно-желудочного перехода) [9].

В связи с высокой распространенностью мутаций в генах *CDK4* и *CDK6*, продукты этих генов рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии такими низкомолекулярными ингибиторами как пальбоциклиб, абемациклиб и рибоциклиб, которые уже одобрены FDA (Food and Drug Administration, USA) для лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы [10, 11].

Нарушения «стволовости»

Опухолевые стволовые клетки (CSC) часто представляют собой небольшую популяцию клеток, способную к самообновлению и к формированию гетерогенных линий. CSC способны инициировать развитие опухоли, метастазирование и миграцию и являются устойчивыми к терапии. Считается, что дисрегуляция целого ряда сигнальных каскадов ответственна за поддержание «стволовости» в клетках аденокарциномы желудка [12].

Гены сигнального каскада Hippo

Сигнальный путь Hippo и его транскрипционный ко-активатор Yes-ассоциированный белок 1 (YAP1) являются ключевыми регуляторами роста и развития множества органов [13, 14]. Потеря функции вышестоящих по каскаду киназ и регуляторов приводит к онкогенной активности и появлению свойств «стволовости». Показано, что выключение нескольких белков пути Hippo может привести к увеличению органа в размере и образованию опухоли; подобные эффекты связывают с гиперэкспрессией белка YAP1 [15, 16]. YAP1 регулирует экспрессию SOX9 и таким образом способен наделять нормальные клетки и опухолевые клетки свойствами «стволовости» и резко ускорять эпителио-мезенхимальный переход [17, 18]. Согласно данным TCGA, мутации в белках пути Hippo встречаются в 71% аденокарцином желудка. Может происходить образование функциональных перекрестов между путем Hippo и другими сигнальными каскадами, что приводит к еще большей онкогенной активности и стойкой резистентности к терапии [19, 20].

Гены WNT/β-catenin сигнального пути

WNT/β-catenin сигнальный путь – это ключевой онкогенный путь, участвующий в патогенезе множества солидных опухолей, включая аденокарциномы желудка [21]. Мутации в гене *CTNNB1* (кодирует белок β-catenin) были обнаружены в значительной части аденокарцином, как кишечного, так и диффузного типа, однако, чаще они встречаются в аденокарциномах кишечного типа.

Гены, кодирующие негативные белки-регуляторы WNT-пути, – *APC* (adenomatous polyposis coli protein), *RNF43* (ring-finger protein 43), *AXIN1* и *AXIN2* также часто подвергаются мутациями в клетках аденокарцином желудка, поэтому активно проводятся исследования ингибиторов (PFK115-584, PRI-724) ключевых белков WNT-пути на моделях рака желудка и других типов опухолей [22–24].

Гены сигнального пути Hedgehog

Сигнальный путь Hedgehog является необходимым для поддержания свойств «стволовости» в клетках

аденокарциномы желудка и для формирования наиболее агрессивного фенотипа [25, 26]. Наиболее часто встречаются мутации в генах *GLI1, GLI2, GLI3, SHH, ZIC4* и/или *SMO*. Гены *GLI1* и *ZIC4* кодируют транскрипционные факторы, мутации в которых имеют низкую частоту встречаемости (около 5%) в аденокарциномах с микросателлитной стабильностью [27], но данные TCGA показали, что реальная частота нарушений в гене *GLI1* намного выше и составляет 13%, включая мутации, амплификации и дисрегуляцию синтеза мРНК [2].

Гены сигнального пути TGFb/SMAD4

В нормальных клетках и в предопухолевых поражениях сигнальный путь от рецептора TGFβ поддерживает белковый гомеостаз, однако этот сигнальный путь может стать онкогенным, если произойдет выключение функции ключевого адаптерного белка SMAD4 (mothers against decapentaplegic homologue 4). Различные нарушения в гене белка SMAD4 встречаются в 22% аденокарцином желудка [2]. На животных моделях показано, что гетерозиготность по гену SMAD4 приводит к развитию полипов и аденокарциномом желудка, а наличие делеции в этом гене у мышей линии Pten-null (мыши с нокаутом по гену фосфатазы PTEN) вызывает формирование наиболее агрессивного фенотипа опухоли [28, 29]. Выключение функции белка β2SP – важного адаптерного белка для сигнального каскада от рецептора TGFβ, или выключение SMAD4 в аденокарциноме пищевода (которая схожа по генетическому профилю с аденокарциномой желудка) приводит к активации сигнального пути Notch, серин-треонин киназы mTOR (mechanistic target of rapamycin), к активации сигнального каскада киназы AKT, сигнального каскада EGFR, VEGFR, а также сигнального пути Hippo, что в совокупности усиливает выраженность свойств «стволовости» в клетках опухоли [30].

Модификации хроматина и эпигенетические нарушения

Для аденокарцином желудка описан целый ряд эпигенетических нарушений и нарушений в процессах ремоделирования хроматина.

Ген ARID1A

SWI/SNF-комплекс (switch/ sucrose nonfermentable) ремоделирования хроматина – это группа белков, которые регулируют экспрессию генов путем изменения структуры хроматина. Мутации и делеции в генах, ответственных за ремоделирование хроматина, и других генах семейства SWI/SNF-комплекса зарегистрированы в 60% аденокарцином желудка (согласно данным TCGA) [2]. Среди этого комплекса генов часто (27–29%) в раке желудка подвергается мутации ген *ARID1A* (AT-rich interacting domain-containing protein 1A) [31]. Продукт этого гена представляет собой белок-супрессор опухолевого роста, и при наличии инактивирующей мутации в этом гене происходит растормаживание онкогенного пути, который он в норме подавляет. Роль *ARID1A* как прогностического фактора для оценки выживаемости остается спорной и противоречивой; считается, что мутации этого гена ассоциированы с худшей выживаемостью [32]. Инактивирующие мутации *ARID1A* требуют более детального изучения, так как данный белок удовлетворяет многим критерия потенциальной терапевтической мишени.

Гены MLL1 – MLL4

Одними из важнейших факторов ремоделирования хроматина являются гистон-метилтрансферазы семейства MLL (mixed-lineage leukaemia family of histone methyltransferases) – MLL1, MLL2, MLL3 и MLL4, также известные под синонимичными аббревиатурами KMT2A, KMT2D, KMT2C и KMT2B соответственно. Это семейство генов можно условно отнести в генам-супрессорам опухолевого роста, онкогенная роль которых реализуется через транслокации на другие хромосомы с образованием фьюжн-генов, что наиболее характерно для острых миелоидных лейкозов у детей [33].

MLL1 считается глобальным эпигенетическим регулятором экспрессии различных генов. 80% агрессивных лимфобластных лейкозов у детей имеют транслокации MLL1, в результате которых происходит перенос этого гена на другие хромосомы [34].

Однако мутации в генах семейства MLL также встречаются в целом ряде солидных опухолей, включая аденокарциномы желудка. По данным TCGA, суммарное количество опухолей с мутациями в генах MLL1–MLL4 составило 184 из 478 исследованных образцов (38%), при этом наиболее часто нарушениям подвергались гены MLL3 и MLL4 [2], в отличие от острых миелобластных лейкозов, где преобладают мутации MLL1. Для разработки таргетных препаратов необходима идентификация конкретных функций генов MLL1–MLL4 в клетках аденокарциномы желудка. Уже существуют уникальные препараты, которые являются ингибиторами межбелковых взаимодействий между белком MLL1 и его ключевым партнером – белком менином. Данные препараты (MI-463 и MI-503) исследуется в отношении активности против острых миелобластных лейкозов с транслокациями генов MLL [34–36].

Гены DOT1L и EZH2

Мутации в генах DOT1L и EZH2 (кодируют гистон-метилтрансферазы) первоначально были обнаружены в клетках острого миелобластного лейкоза [37]. Белок DOT1L (disruptor of telomeric silencing 1-like) играет крайне важную роль в злокачественной трансформации при лейкозах и представляет собой H3-гистон-метилтрансферазу. Метилирование

Н3-гистона является необходимым для функционирования белковых продуктов MLL фьюжн-генов, поскольку метилирование позволяет «раздвигать» гистоны и облегчать доступ к другим гистонам, а значит, и хроматину для индукции экспрессии нижестоящих онкогенов [34, 36].

Мутации DOT1L в аденокарциномах желудка встречаются относительно редко [2], однако этот белок может служить потенциальной мишенью для таргетной терапии, поскольку ингибитор EPZ-5676 показал высокую эффективность в доклинических исследованиях in vitro и in vivo, и на данный момент находится на I фазе клинического исследования [38].

Аналогично, потенциальной мишенью является белок EZH2, который входит в состав крупного белкового комплекса PRC2, отвечающего за ингибирование процесса транскрипции через метилирование гистоновых и негистоновых белков [39.] Условную «сердцевину» этого комплекса составляют белки EZH1 (закрепляет комплекс PRC2 на хроматине) и EZH2 (имеет метилтрансферазную активность в отношении гистоновых и негистоновых белков). Потеря функции EZH2 приводит к злокачественной трансформации клеток, что показано на клетках лимфом [40, 41]. Ингибирование белка EZH2 вызывает регрессию опухолей, состоящих из клеток рака яичников с мутацией в гене ARID1A на in vivo моделях [42]. В связи с тем, что мутации EZH2 встречаются в аденокарциномах желудка, этот белок также можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени [43].

Гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета

Ген CDH1

Мутации в генах, кодирующих молекулы клеточной адгезии, достаточно часто встречаются в аденокарциномах желудка (особенно они характерны для аденокарцином диффузного типа). Одним из часто затрагиваемых генов является CDH1, который подвергается различным генетическим нарушениям в 15–32% аденокарцином желудка, чаще диффузного типа [2, 5]. Ген CDH1 кодирует белок Е-кадгерин, который является кальций-зависимым гликопротеином, обеспечивающим межклеточные взаимодействия эпителиальных клеток. Он содержит цитоплазматический домен, который необходим для связывания β-катенина [44].

Соматические мутации гена CDH1 могут быть терапевтически таргетированы, однако разработки в этой области находятся на очень ранних стадиях. Это является важным прорывом, поскольку могут появиться для предиктивного назначения таргетной терапии (суммарный риск развития аденокарцином желудка при наличии мутаций CDH1 составляет 70% к 80 годам у мужчин и 56% к 80 годам у женщин) [45].

Гены FAT1–FAT4

Семейство генов FAT относится к генам-супрессорам опухолевого роста (FAT1, FAT2, FAT3 и FAT4), которые часто подвергаются мутациям в аденокарциномах желудка. FAT1 и FAT4 кодируют так называемые белки-протокадгерины, которые относятся к суперсемейству кадгеринов и которые выполняют важные функции при дифференцировке эпителиальных клеток в эмбриогенезе: обеспечивают формирование характерной полярности и построение правильных межклеточных взаимодействий. Ген FAT1 в клетках рака желудка часто подвергается делециям и мутациям, что приводит к растормаживанию сигнального пути WNT/β-catenin и эпителио-мезенхимальной трансформации. Мутации гена FAT4 в аденокарциномах желудка встречаются в 5%, а делеции этого гена в 4% опухолей [46–48]. Продукты генов семейства FAT также вовлечены в сигнальный путь Hippo, но более подробные механизмы этого взаимодействия пока остаются неизвестными [49]. На данный момент разработки таргетных препаратов для белков, кодируемых генами FAT1 и FAT4, находятся на уровне доклинических исследований экспериментальных моноклональных антител [50].

Гены CTNNA1 и CTNNA2

Ген CTNNA1 кодирует белок α-катенин (катенин α1), который формирует комплекс с β-катенином и способствует его закреплению на цитоскелете через Е-кадгерин. Мутации в гене CTNNA1 ассоциированы с семейными раками желудка диффузного типа, в которых при этом отсутствуют мутации в гене CDH1; частота встречаемости мутаций в CTNNA1 в аденокарциномах желудка составляет около 13% [2, 45].

Мутации в гене CTNNA2, который кодирует катенин α2, могут являться пусковыми факторами к развитию некоторых аденокарцином желудка и встречаются в 6,4% опухолей с микросателлитной стабильностью. Известно, что мутации в CTNNA2 чаще встречаются в аденокарциномах диффузного типа [27].

Ген RHOA

Ген RHOA кодирует малую ГТФазу из семейства Rho, которая является мультифункциональным белком, участвующим в процессах организации актиновых филаментов, в сокращении миозина, в контроле клеточного цикла, в поляризации эпителиальных клеток и в контроле экспрессии целого ряда генов [51].

Активирующие мутации гена RHOA были обнаружены только в желудочных аденокарциномах диффузного типа и при этом отсутствовали в опухолях кишечного типа [52, 53]. Мутации в гене RHOA ассоциированы с плохим прогнозом и резистентностью к терапии, что объясняется приобретением такими

клетками свойств «стволовости», которые можно преодолеть только с помощью низкомолекулярных ингибиторов Rho-ГТФазы, которые находятся на стадии доклинических испытаний [27, 54].

Заключение

Недостаточная эффективность существующих хирургических, лучевых, химиотерапевтических методов лечения делает необходимым поиск новых терапевтических возможностей. Накоплено большое количество данных о генетических нарушениях в клетках аденокарциномы желудка, являющихся теоретической основой для разработки таргетных препаратов, однако это осложняется высокой гетерогенностью опухолей. Современные технологии позволяют сравнительно просто идентифицировать генетические нарушения в опухолевых клетках, однако установить их удельный вклад в канцерогенез значительно сложнее. В связи с этим многие перспективные «лекарственные кандидаты» и известные таргетные препараты не показывают ожидаемой эффективности.

Перечень сокращений:

TCGA – The Cancer Genome Atlas Research Network
TGFβ – трансформирующий фактор роста β
SMAD4 – Similar to Mothers Against Decapentaplegic
ARID1A – белок 1A, содержащий AT-богатый интерактивный домен
MLL1–MLL4 – mixed-lineage leukemia
DOT1L – Disruptor of telomeric silencing 1-like
EZH2 – Enhancer of zeste homolog 2
CDH1 – кадгерин-1 (E-кадгерин)
RHOA – член A семейства генов-гомологов Ras

Список литературы

1. *Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P.* Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21, Suppl 1. – P. 39–44.

2. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014. – Vol. 513, №7517. – P. 202–209.

3. *Elimova E., Wadhwa R., Shiozaki H., Sudo K., Estrella J.S., Badgwell B.D., Das P., Matamoros A.J., Song S., Ajani J.A.* Molecular biomarkers in gastric cancer // J Natl Compr Canc Netw. – 2015. – Vol. 13, №4. – P. e19–29.

4. *Riquelme I., Saavedra K., Espinoza J.A., Weber H., Garcia P., Nervi B., Garrido M., Corvalan A.H., Roa J.C., Bizama C.* Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, №28. – P. 24750–24779.

5. *Wang Z., Shen Y., Li X., Zhou C., Wen Y., Jin Y., Li J.* Significance and prognostic value of Gli-1 and Snail/E-cadherin expression in progressive gastric cancer // Tumour Biol. – 2014. – Vol. 35, №2. – P. 1357–1363.

6. *Li Y., Nichols M.A., Shay J.W., Xiong Y.* Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54, №23. – P. 6078–6082.

7. *Maley C.C., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Blount P.L., Reid B.J.* The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, №20. – P. 7629–7633.

8. *Weber J.D., Jeffers J.R., Rehg J.E., Randle D.H., Lozano G., Roussel M.F., Sherr C.J., Zambetti G.P.* p53-independent functions of the p19(ARF) tumor suppressor // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14, №18. – P. 2358–2365.

9. *Xue L., Ouyang Q., Li J., Meng X., Li Y., Xing L., Wang J., Yan X., Zhang X.* Different roles for p16(INK) (4a)-Rb pathway and INK4a/ARF methylation between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach // J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 29, №7. – P. 1418–1426.

10. *Van Dekken H., van Marion R., Vissers K.J., Hop W.C.J., Dinjens W.N.M., Tilanus H.W., Wink J.C., van Duin M.* Molecular dissection of the chromosome band 7q21 amplicon in gastroesophageal junction adenocarcinomas identifies cyclin-dependent kinase 6 at both genomic and protein expression levels // Genes Chromosomes Cancer. – 2008. – Vol. 47, №8. – P. 649–656.

11. *Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A., Vaughn D.J., O'Hara M., Perini R., Zhang P., Lal P., Feldman M., Gallagher M., O'Dwyer P.J.* Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 253–260.

12. *Ajani J.A., Song S., Hochster H.S., Steinberg I.B.* Cancer stem cells: the promise and the potential // Semin Oncol. – 2015. – Vol. 42, Suppl 1. – P. S3–17.

13. *Tumaneng K., Russell R.C., Guan K.-L.* Organ size control by Hippo and TOR pathways // Curr Biol. – 2012. – Vol. 22, №9. – P. R368–79.

14. *Tumaneng K., Schlegelmilch K., Russell R.C., Yimlamai D., Basnet H., Mahadevan N., Fitamant J., Bardeesy N., Camargo F.D., Guan K.-L.* YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29 // Nat Cell Biol. – 2012. – Vol. 14, №12. – P. 1322–1329.

15. *Lu L., Li Y., Kim S.M., Bossuyt W., Liu P., Qiu Q., Wang Y., Halder G., Finegold M.J., Lee J.-S., Johnson R.L.* Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010. – Vol. 107, №4. – P. 1437–1442.

16. *Kang W., Tong J.H.M., Chan A.W.H., Lee T.-L., Lung R.W.M., Leung P.P.S., So K.K.Y., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J.Y., To K.-F.* Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, №8. – P. 2130–2139.

17. *Song S., Ajani J.A., Honjo S., Maru D.M., Chen Q., Scott A.W., Heallen T.R., Xiao L., Hofstetter W.L., Weston B., Lee J.H., Wadhwa R., Sudo K., Stroehlein J.R., Martin J.F., Hung M.-C., Johnson R.L.* Hippo coactivator YAP1 upregulates SOX9 and endows esophageal cancer cells with stem-like properties // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74, №15. – P. 4170–4182.

18. *Overholtzer M., Zhang J., Smolen G.A., Muir B., Li W., Sgroi D.C., Deng C.-X., Brugge J.S., Haber D.A.* Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103, №33. – P. 12405–12410.

19. *Keren-Paz A., Emmanuel R., Samuels Y.* YAP and the drug resistance highway // Nat Genet. – 2015. – Vol. 47, №3. – P. 193–194.

20. *Lin L., Sabnis A.J., Chan E., Olivas V., Cade L., Pazarentzos E., Asthana S., Neel D., Yan J.J., Lu X., Pham L., Wang M.M., Karachaliou N., Cao M.G., Manzano J.L., Ramirez J.L., Torres J.M.S., Buttitta F., Rudin C.M., Collisson E.A., Algazi A., Robinson E., Osman I., Munoz-Couselo E., Cortes J., Frederick D.T., Cooper Z.A., McMahon M., Marchetti A., Rosell R., Flaherty K.T., Wargo J.A., Bivona T.G.* The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies // Nat Genet United States. – 2015. – Vol. 47, №3. – P. 250–256.

21. *Chiurillo M.A.* Role of the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review // World J Exp. – 2015. – Vol. 5, №2. – P. 84–102.

22. *Clements W.M., Wang J., Sarnaik A., Kim O.J., MacDonald J., Fenoglio-Preiser C., Groden J., Lowy A.M.* beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62, №12. – P. 3503–3506.

23. *Ogasawara N., Tsukamoto T., Mizoshita T., Inada K., Cao X., Takenaka Y., Joh T., Tatematsu M.* Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human gastric cancer // Histopathology. – 2006. – Vol. 49, №6. – P. 612–621.

24. *Krishnamurthy N., Kurzrock R.* Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 62. – P. 50–60.

25. *Katoh Y., Katoh M.* Integrative genomic analyses on GLI2: mechanism of Hedgehog priming through basal GLI2 expression, and interaction map of stem cell signaling network with P53 // Int J Oncol. – 2008. – Vol. 33, №4. – P. 881–886.

26. *Carpenter R.L., Lo H.-W.* Hedgehog pathway and GLI1 isoforms in human cancer // Discov Med. – 2012. – Vol. 13, №69. – P. 105–113.

27. *Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H.N., Shi S.T., Siu H.C., Deng S., Chu K.M., Law S., Chan K.H., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Ho S.L., Chan A.K.W., Man J.L.K., Foglizzo V., Ng M.K., Chan A.S., Ching Y.P., Cheng G.H.W., Xie T., Fernandez J., Li V.S.W., Clevers H., Rejto P.A., Mao M., Leung S.Y.* Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // Nat Genet. – 2014. – Vol. 46, №6. – P. 573–582.

28. *Xu X., Brodie S.G., Yang X., Im Y.H., Parks W.T., Chen L., Zhou Y.X., Weinstein M., Kim S.J., Deng C.X.* Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/Dpc4 initiates gastric polyposis and cancer in mice // Oncogene. – 2000. – Vol. 19, №15. – P. 1868–1874.

29. *Ding Z., Wu C.-J., Chu G.C., Xiao Y., Ho D., Zhang J., Perry S.R., Labrot E.S., Wu X., Lis R., Hoshida Y., Hiller D., Hu B., Jiang S., Zheng H., Stegh A.H., Scott K.L., Signoretti S., Bardeesy N., Wang Y.A., Hill D.E., Golub T.R., Stampfer M.J., Wong W.H., Loda M., Mucci L., Chin L., DePinho R.A.* SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression // Nature. – 2011. – Vol. 470, №7333. – P. 269–273.

30. *Song S., Maru D.M., Ajani J.A., Chan C.-H., Honjo S., Lin H.-K., Correa A., Hofstetter W.L., Davila M., Stroehlein J., Mishra L.* Loss of TGF-beta adaptor beta2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73, №7. – P. 2159–2169.

31. *Wang K., Kan J., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M., Law S., Chan T.L., Kan Z., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Lee S.P., Ho S.L., Chan A.K.W., Cheng G.H.W., Roberts P.C., Rejto P.A., Gibson N.W., Pocalyko D.J., Mao M., Xu J., Leung S.Y.* Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43, №12. – P. 1219–1223.

32. *Yang L., Wei S., Zhao R., Wu Y., Qiu H., Xiong H.* Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 28919.

33. *Ford D.J., Dingwall A.K.* The cancer COMPASS: navigating the functions of MLL complexes in cancer // Cancer Genet. – 2015. – Vol. 208, №5. – P. 178–191.

34. *Erb M.A., Scott T.G., Li B.E., Xie H., Paulk J., Seo H.-S., Souza A., Roberts J.M., Dastjerdi S., Buckley D.L., Sanjana N.E., Shalem O., Nabet B., Zeid R., Offei-Addo N.K., Dhe-Paganon S., Zhang F., Orkin S.H., Winter G.E., Bradner J.E.* Transcription control by the ENL YEATS domain in acute leukaemia // Nature. – 2017. – Vol. 543, №7644. – P. 270–274.

35. *Wan L., Wen H., Li Y., Lyu J., Xi Y., Hoshii T., Joseph J.K., Wang X., Loh Y.-H.E., Erb M.A., Souza A.L., Bradner J.E., Shen L., Li W., Li H., Allis C.D., Armstrong S.A., Shi X.* ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia // Nature. – 2017. – Vol. 543, №7644. – P. 265–269.

36. *Borkin D., He S., Miao H., Kempinska K., Pollock J., Chase J., Purohit T., Malik B., Zhao T., Wang J., Wen B., Zong H., Jones M., Danet-Desnoyers G., Guzman M.L., Talpaz M., Bixby D.L., Sun D., Hess J.L., Muntean A.G., Maillard I., Cierpicki T., Grembecka J.* Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo // Cancer Cell. – 2015. – Vol. 27, №4. – P. 589–602.

37. *Riedel S.S., Haladyna J.N., Bezzant M., Stevens B., Pollyea D.A., Sinha A.U., Armstrong S.A., Wei Q., Pollock R.M., Daigle S.R., Jordan C.T., Ernst P., Neff T., Bernt K.M.* MLL1 and DOT1L cooperate with meningioma-1 to induce acute myeloid leukemia // J Clin Invest. – 2016. – Vol. 126, №4. – P. 1438–1450.

38. *Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., Basavapathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M.* Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia // Blood. – 2013. – Vol. 122, №6. – P. 1017–1025.

39. *Ciferri C., Lander G.C., Maiolica A., Herzog F., Aebersold R., Nogales E.* Molecular architecture of human polycomb repressive complex 2 // Elife. – 2012. – Vol. 1. – P. e00005.

40. *Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D.* Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin // Genes Dev. – 2013. – Vol. 27, №24. – P. 2663–2677.

41. *McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A. 3rd, Diaz E., LaFrance L.V., Mellinger M., Duquenne C., Tian X., Kruger R.G., McHugh C.F., Brandt M., Miller W.H., Dhanak D., Verma S.K., Tummino P.J., Creasy C.L.* EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations // Nature. – 2012. – Vol. 492, №7427. – P. 108–112.

42. *Bitler B.G., Aird K.M., Zhang R.* Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations // Mol Cell Oncol. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. e1032476.

43. *Knutson S.K., Warholic N.M., Wigle T.J., Klaus C.R., Allain C.J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M., Kuntz K.W., Keilhack H.* Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2 // Proc Natl Acad Sci USA. – 2013. – Vol. 110, №19. – P. 7922–7927.

44. *Gall T.M.H., Frampton A.E.* Gene of the month: E-cadherin (CDH1) // J Clin Pathol. – 2013. – Vol. 66, №11. – P. 928–932.

45. *Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G.* Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1, №1. – P. 23–32.

46. *Morris L.G.T., Kaufman A.M., Gong Y., Ramaswami D., Walsh L.A., Turcan S., Eng S., Kannan K., Zou Y., Peng L., Banuchi V.E., Paty P., Zeng Z., Vakiani E., Solit D., Singh B., Ganly I., Liau L., Cloughesy T.C., Mischel P.S., Mellinghoff I.K., Chan T.A.* Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45, №3. – P. 253–261.

47. *Zang Z.J., Cutcutache I., Poon S.L., Zhang S.L., McPherson J.R., Tao J., Rajasegaran V., Heng H.L., Deng N., Gan A., Lim K.H., Ong C.K., Huang D., Chin S.Y., Tan I.B., Ng C.C.Y., Yu W., Wu Y., Lee M., Wu J., Poh D., Wan W.K., Rha S.Y., So J., Salto-Tellez M., Yeoh K.G., Wong W.K., Zhu Y.-J., Futreal P.A., Pang B., Ruan Y., Hillmer A.M., Bertrand D., Nagarajan N., Rozen S., Teh B.T., Tan P.* Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes // Nat Genet. – 2012. – Vol. 44, №5. – P. 570–574.

48. *Shapiro I.M., Cheng A.W., Flytzanis N.C., Balsamo M., Condeelis J.S., Oktay M.H., Burge C.B., Gertler F.B.* An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype // PLoS Genet. – 2011. – Vol. 7, №8. – P. e1002218.

49. *Katoh M.* Function and cancer genomics of FAT family genes (review) // Int J Oncol. – 2012. – Vol. 41, №6. – P. 1913–1918.

50. *Pileri P., Campagnoli S., Grandi A., Parri M., De Camilli E., Song C., Ganfini L., Lacombe A., Naldi I., Sarmientos P., Cinti C., Jin B., Grandi G., Viale G., Terracciano L., Grifantini R.* FAT1: a potential target for monoclonal antibody therapy in colon cancer // Br J Cancer. – 2016. – Vol. 115, №1. – P. 40–51.

51. *Strutt D.I., Weber U., Mlodzik M.* The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling // Nature. – 1997. – Vol. 387, №6630. – P. 292–295.

52. *Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., Gotoh K., Tanaka A., Hayashi A., Yamamoto S., Tatsuno K., Katoh H., Watanabe Y., Ichimura T., Ushiku T., Funahashi S., Tateishi K., Wada I., Shimizu N., Nomura S., Koike K., Seto Y., Fukayama M., Aburatani H., Ishikawa S.* Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma // Nat Genet. – 2014. – Vol. 46, №6. – P. 583–587.

53. *Pan Y., Bi F., Liu N., Xue Y., Yao X., Zheng Y., Fan D.* Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma // Biochem Biophys Res Commun. – 2004. – Vol. 315, №3. – P. 686–691.

54. *Yoon C., Cho S.-J., Aksoy B.A., Park D.J., Schultz N., Ryeom S.W., Yoon S.S.* Chemotherapy Resistance in Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma Is Mediated by RhoA Activation in Cancer Stem-Like Cells // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 971–983.

References

1. *Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P.* Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects. Helicobacter. 2016 Sep; 21 Suppl 1: 39-44. doi: 10.1111/hel.12339.

2. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep; 513(7517): 202-9. doi: 10.1038/nature13480.

3. *Elimova E., Wadhwa R., Shiozaki H., Sudo K., Estrella J.S., Badgwell B.D., Das P., Matamoros A.J., Song S., Ajani J.A.* Molecular biomarkers in gastric cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2015 Apr; 13(4): e19-29.

4. *Riquelme I., Saavedra K., Espinoza J.A., Weber H., Garcia P., Nervi B., Garrido M., Corvalan A.H., Roa J.C., Bizama C.* Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy. Oncotarget. 2015 Sep; 6(28): 24750-79. doi: 10.18632/oncotarget.4990.

5. *Wang Z., Shen Y., Li X., Zhou C., Wen Y., Jin Y., Li J.* Significance and prognostic value of Gli-1 and Snail/E-cadherin expression in progressive gastric cancer. Tumour Biol. 2014 Feb; 35(2): 1357-63. doi: 10.1007/s13277-013-1185-1.

6. *Li Y., Nichols M.A., Shay J.W., Xiong Y.* Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb. Cancer Res. 1994 Dec; 54(23): 6078-82.

7. *Maley C.C., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Blount P.L., Reid B.J.* The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma. Cancer Res. 2004 Oct; 64(20): 7629-33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1738.

8. *Weber J.D., Jeffers J.R., Rehg J.E., Randle D.H., Lozano G., Roussel M.F., Sherr C.J., Zambetti G.P.* p53-independent functions of the p19(ARF) tumor suppressor. Genes Dev. 2000 Sep; 14(18): 2358-65.

9. *Xue L., Ouyang Q., Li J., Meng X., Li Y., Xing L., Wang J., Yan X., Zhang X.* Different roles for p16(INK) (4a)-Rb pathway and INK4a/ARF methylation between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29(7): 1418-26. doi: 10.1111/jgh.12547.

10. *Van Dekken H., van Marion R., Vissers K.J., Hop W.C.J., Dinjens W.N.M., Tilanus H.W., Wink J.C., van Duin M.* Molecular dissection of the chromosome band 7q21 amplicon in gastroesophageal junction adenocarcinomas identifies cyclin-dependent kinase 6 at both genomic and protein expression levels. Genes Chromosomes Cancer. 2008 Aug; 47(8): 649-56. doi: 10.1002/gcc.20570.

11. *Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A., Vaughn D.J., O'Hara M., Perini R., Zhang P., Lal P., Feldman M., Gallagher M., O'Dwyer P.J.* Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. JAMA Oncol. 2016 Feb; 2(2): 253-60. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4701.

12. *Ajani J.A., Song S., Hochster H.S., Steinberg I.B.* Cancer stem cells: the promise and the potential. Semin Oncol. 2015 Apr; 42 Suppl 1: S3-17. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.01.001.

13. *Tumaneng K., Russell R.C., Guan K.-L.* Organ size control by Hippo and TOR pathways. Curr Biol. 2012 May; 22(9): R368-79. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.003.

14. *Tumaneng K., Schlegelmilch K., Russell R.C., Yimlamai D., Basnet H., Mahadevan N., Fitamant J., Bardeesy N., Camargo F.D., Guan K.-L.* YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29. Nat Cell Biol. 2012 Dec; 14(12): 1322-9. doi: 10.1038/ncb2615.

15. *Lu L., Li Y., Kim S.M., Bossuyt W., Liu P., Qiu Q., Wang Y., Halder G., Finegold M.J., Lee J.-S., Johnson R.L.* Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Jan; 107(4): 1437-42. doi: 10.1073/pnas.0911427107.

16. *Kang W., Tong J.H.M., Chan A.W.H., Lee T.-L., Lung R.W.M., Leung P.P.S., So K.K.Y., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J.Y., To K.-F.* Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis. Clin Cancer Res. 2011 Apr; 17(8): 2130-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2467.

17. *Song S., Ajani J.A., Honjo S., Maru D.M., Chen Q., Scott A.W., Heallen T.R., Xiao L., Hofstetter W.L., Weston B., Lee J.H., Wadhwa R., Sudo K., Stroehlein J.R., Martin J.F., Hung M.-C., Johnson R.L.* Hippo coactivator YAP1 upregulates SOX9 and endows esophageal cancer cells with stem-like properties. Cancer Res. 2014 Aug; 74(15): 4170-82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3569.

18. *Overholtzer M., Zhang J., Smolen G.A., Muir B., Li W., Sgroi D.C., Deng C.-X., Brugge J.S., Haber D.A.* Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Aug; 103(33): 12405-10. doi: 10.1073/pnas.0605579103.

19. *Keren-Paz A., Emmanuel R., Samuels Y.* YAP and the drug resistance highway. Nat Genet. 2015 Mar; 47(3): 193-4. doi: 10.1038/ng.3228.

20. *Lin L., Sabnis A.J., Chan E., Olivas V., Cade L., Pazarentzos E., Asthana S., Neel D., Yan J.J., Lu X., Pham L., Wang M.M., Karachaliou N., Cao M.G., Manzano J.L., Ramirez J.L., Torres J.M.S., Buttitta F., Rudin C.M., Collisson E.A., Algazi A., Robinson E., Osman I., Munoz-Couselo E., Cortes J., Frederick D.T., Cooper Z.A., McMahon M., Marchetti A., Rosell R., Flaherty K.T., Wargo J.A., Bivona T.G.* The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. Nat Genet. 2015 Mar; 47(3): 250-6. doi: 10.1038/ng.3218.

21. *Chiurillo M.A.* Role of the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. World J Exp Med. 2015 May; 5(2): 84-102. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.84.

22. *Clements W.M., Wang J., Sarnaik A., Kim O.J., MacDonald J., Fenoglio-Preiser C., Groden J., Lowy A.M.* beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. Cancer Res. 2002 Jun; 62(12): 3503-6.

23. *Ogasawara N., Tsukamoto T., Mizoshita T., Inada K., Cao X., Takenaka Y., Joh T., Tatematsu M.* Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human gastric cancer. Histopathology. 2006 Dec; 49(6): 612-21. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02560.x.

24. *Krishnamurthy N., Kurzrock R.* Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. Cancer Treat Rev. 2018 Jan; 62: 50-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.

25. *Katoh Y., Katoh M.* Integrative genomic analyses on GLI2: mechanism of Hedgehog priming through basal GLI2 expression, and interaction map of stem cell signaling network with P53. Int J Oncol. 2008 Oct; 33(4): 881-6.

26. *Carpenter R.L., Lo H.-W.* Hedgehog pathway and GLI1 isoforms in human cancer. Discov Med. 2012 Feb; 13(69): 105-13.

27. *Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H.N., Shi S.T., Siu H.C., Deng S., Chu K.M., Law S., Chan K.H., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Ho S.L., Chan A.K.W., Man J.L.K., Foglizzo V., Ng M.K., Chan A.S., Ching Y.P., Cheng G.H.W., Xie T., Fernandez J., Li V.S.W., Clevers H., Rejto P.A., Mao M., Leung S.Y.* Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. Nat Genet. 2014 Jun; 46(6): 573-82. doi: 10.1038/ng.2983.

28. *Xu X., Brodie S.G., Yang X., Im Y.H., Parks W.T., Chen L., Zhou Y.X., Weinstein M., Kim S.J., Deng C.X.* Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/Dpc4 initiates gastric polyposis and cancer in mice. Oncogene. 2000 Apr; 19(15): 1868-74. doi: 10.1038/sj.onc.1203504.

29. *Ding Z., Wu C.-J., Chu G.C., Xiao Y., Ho D., Zhang J., Perry S.R., Labrot E.S., Wu X., Lis R., Hoshida Y., Hiller D., Hu B., Jiang S., Zheng H., Stegh A.H., Scott K.L., Signoretti S., Bardeesy N., Wang Y.A., Hill D.E., Golub T.R., Stampfer M.J., Wong W.H., Loda M., Mucci L., Chin L., DePinho R.A.* SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. Nature. 2011 Feb; 470(7333): 269-73. doi: 10.1038/nature09677.

30. *Song S., Maru D.M., Ajani J.A., Chan C.-H., Honjo S., Lin H.-K., Correa A., Hofstetter W.L., Davila M., Stroehlein J., Mishra L.* Loss of TGF-beta adaptor beta2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma. Cancer Res. 2013 Apr; 73(7): 2159-69. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1962.

31. *Wang K., Kan J., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M., Law S., Chan T.L., Kan Z., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Lee S.P., Ho S.L., Chan A.K.W., Cheng G.H.W., Roberts P.C., Rejto P.A., Gibson N.W., Pocalyko D.J., Mao M., Xu J., Leung S.Y.* Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. Nat Genet. 2011 Oct; 43(12): 1219-23. doi: 10.1038/ng.982.

32. *Yang L., Wei S., Zhao R., Wu Y., Qiu H., Xiong H.* Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies. Sci Rep. 2016 Jun; 6: 28919. doi: 10.1038/srep28919.

33. *Ford D.J., Dingwall A.K.* The cancer COMPASS: navigating the functions of MLL complexes in cancer. Cancer Genet. 2015 May; 208(5): 178-91. doi: 10.1016/j.cancergen.2015.01.005.

34. *Erb M.A., Scott T.G., Li B.E., Xie H., Paulk J., Seo H.-S., Souza A., Roberts J.M., Dastjerdi S., Buckley D.L., Sanjana N.E., Shalem O., Nabet B., Zeid R., Offei-Addo N.K., Dhe-Paganon S., Zhang F., Orkin S.H., Winter G.E., Bradner J.E.* Transcription control by the ENL YEATS domain in acute leukaemia. Nature. 2017 Mar; 543(7644): 270-4. doi: 10.1038/nature21688.

35. *Wan L., Wen H., Li Y., Lyu J., Xi Y., Hoshii T., Joseph J.K., Wang X., Loh Y.-H.E., Erb M.A., Souza A.L., Bradner J.E., Shen L., Li W., Li H., Allis C.D., Armstrong S.A., Shi X.* ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia. Nature. 2017 Mar; 543(7644): 265-9. doi: 10.1038/nature21687.

36. *Borkin D., He S., Miao H., Kempinska K., Pollock J., Chase J., Purohit T., Malik B., Zhao T., Wang J., Wen B., Zong H., Jones M., Danet-Desnoyers G., Guzman M.L., Talpaz M., Bixby D.L., Sun D., Hess J.L., Muntean A.G., Maillard I., Cierpicki T., Grembecka J.* Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo. Cancer Cell. 2015 Apr; 27(4): 589-602. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.016.

37. *Riedel S.S., Haladyna J.N., Bezzant M., Stevens B., Pollyea D.A., Sinha A.U., Armstrong S.A., Wei Q., Pollock R.M., Daigle S.R., Jordan C.T., Ernst P., Neff T., Bernt K.M.* MLL1 and DOT1L cooperate with meningioma-1 to induce acute myeloid leukemia. J Clin Invest. 2016 Apr; 126(4): 1438-50. doi: 10.1172/JCI80825.

38. *Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., Basavapathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M.* Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. Blood. 2013 Aug; 122(6): 1017-25. doi: 10.1182/blood-2013-04-497644.

39. *Ciferri C., Lander G.C., Maiolica A., Herzog F., Aebersold R., Nogales E.* Molecular architecture of human polycomb repressive complex 2. Elife. 2012 Oct; 1: e00005. doi: 10.7554/eLife.00005.

40. *Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D.* Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. Genes Dev. 2013 Dec; 27(24): 2663-77. doi: 10.1101/gad.225888.113.

41. *McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A. 3rd, Diaz E., LaFrance L.V., Mellinger M., Duquenne C., Tian X., Kruger R.G., McHugh C.F., Brandt M., Miller W.H., Dhanak D., Verma S.K., Tummino P.J., Creasy C.L.* EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. Nature. 2012 Dec; 492(7427): 108-12. doi: 10.1038/nature11606.

42. *Bitler B.G., Aird K.M., Zhang R.* Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations. Mol Cell Oncol. 2016 Jan; 3(1): e1032476. doi: 10.1080/23723556.2015.1032476.

43. *Knutson S.K., Warholic N.M., Wigle T.J., Klaus C.R., Allain C.J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M., Kuntz K.W., Keilhack H.* Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. Proc Natl Acad Sci USA. 2013 May; 110(19): 7922-7. doi: 10.1073/pnas.1303800110.

44. *Gall T.M.H., Frampton A.E.* Gene of the month: E-cadherin (CDH1). J Clin Pathol. 2013 Nov; 66(11): 928-32. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201768.

45. *Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G.* Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol. 2015 Apr; 1(1): 23-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168.

46. *Morris L.G.T., Kaufman A.M., Gong Y., Ramaswami D., Walsh L.A., Turcan S., Eng S., Kannan K., Zou Y., Peng L., Banuchi V.E., Paty P., Zeng Z., Vakiani E., Solit D., Singh B., Ganly I., Liau L., Cloughesy T.C., Mischel P.S., Mellinghoff I.K., Chan T.A.* Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation. Nat Genet. 2013 Mar; 45(3): 253-61. doi: 10.1038/ng.2538.

47. *Zang Z.J., Cutcutache I., Poon S.L., Zhang S.L., McPherson J.R., Tao J., Rajasegaran V., Heng H.L., Deng N., Gan A., Lim K.H., Ong C.K., Huang D., Chin S.Y., Tan I.B., Ng C.C.Y., Yu W., Wu Y., Lee M., Wu J., Poh D., Wan W.K., Rha S.Y., So J., Salto-Tellez M., Yeoh K.G., Wong W.K., Zhu Y.-J., Futreal P.A., Pang B., Ruan Y., Hillmer A.M., Bertrand D., Nagarajan N., Rozen S., Teh B.T., Tan P.* Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. Nat Genet. 2012 May; 44(5): 570-4. doi: 10.1038/ng.2246.

48. *Shapiro I.M., Cheng A.W., Flytzanis N.C., Balsamo M., Condeelis J.S., Oktay M.H., Burge C.B., Gertler F.B.* An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype. PLoS Genet. 2011 Aug; 7(8): e1002218. doi: 10.1371/journal.pgen.1002218.

49. *Katoh M.* Function and cancer genomics of FAT family genes (review). Int J Oncol. 2012 Dec; 41(6): 1913-8. doi:10.3892/ijo.2012.1669.

50. *Pileri P., Campagnoli S., Grandi A., Parri M., De Camilli E., Song C., Ganfini L., Lacombe A., Naldi I., Sarmientos P., Cinti C., Jin B., Grandi G., Viale G., Terracciano L., Grifantini R.* FAT1: a potential target for monoclonal antibody therapy in colon cancer. Br J Cancer. 2016 Jun; 115(1): 40-51. doi: 10.1038/bjc.2016.145.

51. *Strutt D.I., Weber U., Mlodzik M.* The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling. Nature. 1997 May; 387(6630): 292-5. doi: 10.1038/387292a0.

52. *Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., Gotoh K., Tanaka A., Hayashi A., Yamamoto S., Tatsuno K., Katoh H., Watanabe Y., Ichimura T., Ushiku T., Funahashi S., Tateishi K., Wada I., Shimizu N., Nomura S., Koike K., Seto Y., Fukayama M., Aburatani H., Ishikawa S.* Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet. 2014 Jun; 46(6): 583-7. doi: 10.1038/ng.2984.

53. *Pan Y., Bi F., Liu N., Xue Y., Yao X., Zheng Y., Fan D.* Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Mar; 315(3): 686-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.01.108.

54. *Yoon C., Cho S.-J., Aksoy B.A., Park D.J., Schultz N., Ryeom S.W., Yoon S.S.* Chemotherapy Resistance in Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma Is Mediated by RhoA Activation in Cancer Stem-Like Cells. Clin Cancer Res. 2016 Feb; 22(4): 971-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1356.

© Г.М. Манихас и др., 2019
УДК 616.345-006.6-089.168
ББК 55.694.133.3-92
DOI: 10.31917/2002155

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Г.М. Манихас[2], Н.А. Майстренко[1], А.А. Сазонов[1]

MOLECULAR BIOLOGICAL ASPECTS IN PREDICTING THE LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

Г.М. Манихас[2]
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8.

Н.А. Майстренко[1]
Доктор медицинских наук,
академик РАН,
профессор кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

А.А. Сазонов[1]
Кандидат медицинских наук,
начальник отделения клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова.
E-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru.

G.M. Manikbas[2]
Doctor of Medicine, Professor,
Head of the Department of Oncology
Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
197022, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8.

N.A. Maistrenko[1]
Doctor of Medicine,
Academician of the Russian Academy of Sciences,
Professor of the Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov,
S.M. Kirov Military Medical Academy,
194044, St. Petersburg, Acad. Lebedeva str., 6.

A.A. Sazonov[1]
Candidate of Medicine,
Head of the Department of the Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov
E-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru.

Цель исследования. Оценка значимости иммуногистохимической диагностики в определении молекулярно-биологических свойств опухоли и прогнозировании результатов хирургического лечения у больных местно-распространенным раком толстой кишки старших возрастных групп.

Материал и методы. Проведена оценка результатов хирургического лечения местно-распространенного рака толстой кишки у пациентов различных

возрастных групп. Изучена клиническая значимость иммуногистохимических маркеров для прогнозирования отдаленных результатов лечения.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска развития послеоперационных осложнений. Установлена прогностическая значимость таких иммуногистохимических маркеров, как: индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH+Ki-67+) и рецептор к хемокинам CXCR4.

Заключение. Применение иммуногистохимической диагностики позволяет получить дополнительную информацию о потенциале злокачественности опухоли, которая необходима для обоснованного выбора хирургической тактики.

Ключевые слова: *местно-распространенный рак толстой кишки, иммуногистохимическая диагностика, молекулярный профиль опухоли, пациенты гериатрического профиля.*

Aim. To assess the significance of immunohistochemical diagnostics in determining the molecular biological properties of tumors and predicting the results of surgical treatment in patients with locally advanced colon cancer of older age groups.

Material and methods. The results of surgical treatment of locally advanced colorectal cancer in patients of different age groups were evaluated. The clinical significance of immunohistochemical markers for predicting long-term results was studied.

Results. The most significant risk factors for postoperative complications were identified. The prognostic significance of such immunohistochemical markers as: the index of proliferative activity of cancer stem cells (ALDH+Ki-67+) and the receptor for chemokines CXCR4 was established.

Conclusion. The use of immunohistochemical diagnostics provides additional information about the potential of tumor malignancy, which is necessary for a reasonable choice of surgical tactics.

Keywords: *locally advanced colorectal cancer, immunohistochemical diagnosis, molecular profile of the tumor, geriatric patients.*

Введение

В настоящее время колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимая лидирующие позиции не только по заболеваемости, но и по уровню смертности [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется около 1,2 миллиона новых случаев КРР и более 600 тысяч человек погибают от этого заболевания [2].

Основной преградой на пути к улучшению результатов лечения КРР является отсутствие эффективных и доступных методик скрининга, что приводит к поздней диагностике неопластического процесса и доминированию распространенных форм данной онкопатологии [3]. Так, местно-распространенный рак (МРР) толстой кишки, выявляемый у 20–30% больных, не только существенно ограничивает возможности хирургического лечения, но и почти в половине случаев служит основной причиной отказа от выполнения радикальной операции [4, 5].

Характерной особенностью злокачественных новообразований толстой кишки является выраженная корреляция частоты их развития с возрастным фактором. Известно, что пик заболеваемости КРР приходится на период 65–70 лет, поэтому данная патология является печальной привилегией лиц пожилого и старческого возраста [4, 6]. Отягощенность сопутствующими заболеваниями наряду с ограниченными функциональными резервами организма создают существенные трудности для выбора и последующей реализации программ хирургического лечения у этой категории больных. Нельзя игнорировать и возрастные особенности психосоматического статуса у пациентов гериатрического профиля, которые в купе с когнитивными нарушениями зачастую препятствуют адекватному восприятию симптомов. Как следствие, несвоевременная диагностика рака толстой кишки особенно характерна для больных пожилого и старческого возраста, доля которых в структуре распространенных и осложненных форм КРР достигает 80% [4, 6].

Обобщая приведенные выше факты, следует отметить, что пациенты старших возрастных групп с МРР толстой кишки представляют собой довольно многочисленную и в тоже время наиболее сложную клиническую группу, что подтверждает высокую актуальность проблемы улучшения результатов их лечения. Использование персонифицированного подхода к выбору хирургической тактики является одним из ключевых путей ее решения.

Очевидно, что алгоритм определения рационального объема и вида хирургического вмешательства должен носить комплексный характер и подразумевать анализ показателей функциональной операбельности больного и характеристик опухолевого процесса, что необходимо для прогнозирования эффективности оперативного пособия с позиции как ближайших, так и отдаленных результатов лечения. Необходимо отметить, что используемые в клинической практике морфологические критерии, положенные в основу классификации TNM, далеко не всегда позволяют достоверно прогнозировать результативность тех или иных лечебных программ

[7, 8]. Подтверждением этого является существенная неоднородность показателей выживаемости у больных с одинаковой стадией КРР после идентичных по объему вмешательств. Согласно современным представлениям, одним из наиболее перспективных направлений в уточнении прогноза развития онкологического процесса является изучение молекулярно-биологических свойств опухоли с помощью иммуногистохимической (ИГХ) диагностики [9, 10].

ИГХ-исследование позволяет получить информацию о концентрации в опухолевых клетках наиболее важных метаболитов, определяющих их потенциал злокачественности на ультраструктурном уровне. В настоящее время ИГХ-диагностика успешно применяется для выбора лечебной тактики при различных новообразованиях, однако сведения об эффективности использования данной методики у больных КРР немногочисленны и противоречивы.

Цель работы

Оценка значимости ИГХ-диагностики в определении молекулярно-биологических свойств опухоли и прогнозировании результатов хирургического лечения у больных МРР раком толстой кишки старших возрастных групп.

Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 236 пациентов с морфологически верифицированной аденокарциномой толстой кишки, которые были прооперированы в плановом порядке в период с января 2010 по декабрь 2017 года. У всех больных были выявлены местнораспространенные формы КРР без отдаленного метастазирования. На первом этапе исследования производился сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с учетом возрастного фактора. В рамках второго этапа с помощью ИГХ-диагностики осуществлялся анализ молекулярно-биологических свойств опухоли у пациентов различного возраста, а также оценивалась целесообразность использования отдельных ИГХ-маркеров в прогнозировании отдаленных результатов лечения. Таким образом, в основе настоящей работы лежит сравнительный анализ клинико-морфологических параметров между двумя группами пациентов: старше и моложе 60 лет.

Основная группа была сформирована из 144 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст – 71,2±3,5 года). В контрольную группу были включены 92 пациента моложе 60 лет (средний возраст – 51,7±2,3 года). В большинстве клинических случаев опухоль имела морфологическую структуру умеренно дифференцированной аденокарциномы, при этом, низкая степень дифференцировки в основной группе больных регистрировалась реже, чем в контрольной, однако различия не достигли статистической значимости. Удельный вес больных с метаста-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Признак	Основная группа, n=144 Абс. (%)	Контрольная группа, n=92 Абс. (%)	P
Средний возраст (в годах)	71,2±3,5	51,7±2,3	<0,05
Соотношение: мужчин/ женщин	63/81 (44/56)	45/47 (49/51)	>0,05
Локализация опухоли: – прямая кишка – ободочная кишка	 76 (53) 68 (47)	 51 (55) 41 (45)	 >0,05 >0,05
Степень дифференцировки опухоли: – высокая (G1) – умеренная (G2) – низкая (G3)	 27 (19) 101 (70) 16 (11)	 13 (14) 61 (66) 18 (20)	 >0,05 >0,05 >0,05
Регионарные метастазы	23 (16)	21 (22)	>0,05
Перитуморальные осложнения*: – нарушение кишечной проходимости – кровотечение – абсцесс – опухолевый свищ – интоксикация – распад опухоли	 96 (67) 32 (22) 14 (10) 13 (9) 7 (5) 6 (4)	 52 (57) 27 (29) 4 (4) 5 (5) 2 (2) 2 (2)	 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05

* У 29 пациентов основной группы и у 12 – в контрольной отмечено сочетание из двух и более перитуморальных осложнений.

Таблица 2.

Частота вовлечения в опухолевый процесс близлежащих органов и структур

Название органа (структуры)	Основная группа, n=144 Абс. (%)	Контрольная группа, n=92 Абс. (%)	P
Матка	20 (14)	16 (17)	>0,05
Влагалище	18 (13)	11 (12)	>0,05
Придатки	13 (9)	11 (12)	>0,05
Семенные пузырьки	12 (8)	10 (11)	>0,05
Простата	6 (4)	5 (5)	>0,05
Мочевой пузырь	19 (13)	9 (10)	>0,05
Мочеточник	14 (10)	6 (7)	>0,05
Тонкая кишка	22 (15)	16 (17)	>0,05
Толстая кишка	10 (7)	4 (4)	>0,05
Желудок	3 (2)	2 (2)	>0,05
Поджелудочная железа	1 (1)	–(0)	>0,05
Селезенка	3 (2)	2 (2)	>0,05
Большой сальник	4 (3)	5 (6)	>0,05
Наружные подвздошные сосуды	5 (3)	3 (3)	>0,05
Внутр. подвздошные сосуды	12 (8)	6 (7)	>0,05
Ткани брюшной стенки	17 (12)	8 (9)	>0,05
Леваторы	6 (4)	5 (6)	>0,05
Пресакральная фасция	6 (4)	3 (3)	>0,05

* У 36 пациентов основной группы и у 22 – в контрольной отмечено вовлечение в опухолевый процесс 2-х и более органов (структур).

тическим поражением регионарных лимфатических узлов в исследуемых группах был сопоставимым. У большинства пациентов были диагностированы выраженные перитуморальные осложнения, значительно ухудшавшие их общее состояние, при этом, наиболее тяжелые из них чаще регистрировались у больных гериатрического профиля. Таким образом, сравнительная оценка исследуемых возрастных групп по основным характеристикам опухолевого процесса не выявила статистически значимой разницы ни по одному из показателей (табл. 1). Аналогичная закономерность отмечена и при сравнительном анализе частоты вовлечения в неопластический процесс близлежащих структур и органов (табл. 2).

Наличие тех или иных сопутствующих заболеваний было зафиксировано у всех пациентов пожилого и старческого возраста, причем у большинства из них имелось сочетание из нескольких нозологических форм. В контрольной группе сопутствующая патология была выявлена только в 54% случаев. Высокий уровень полиморбидности у больных пожилого и старческого возраста, наряду с наличием у них более выраженных перитуморальных осложнений, существенно повлияли на распределение пациентов по их физическому статусу, согласно классификации ASA, а также индексу коморбидности Charlson (табл. 3).

Следует отметить, что все пациенты проходили комплексное предоперационное обследование, основными задачами которого было определение распространенности онкологического процесса, резектабельности опухоли, а также оценка функциональных резервов организма. Помимо лабораторно-инструментальных методов, входящих в стандарт обследования хирургического больного, диагностическая программа включала: гастроскопию, эндоскопическое исследование толстой кишки с последующим морфологическим изучением биопсийного материала, УЗИ, МРТ и/или КТ малого таза и брюшной полости. В перечень дополнительных методов обследования входили: гинекологический осмотр, экскреторная урография и цистоскопия при вовлечении в опухолевый процесс мочеполовой системы, КТ грудной клетки для исключения отдаленных метастазов в легких. В случае выявления выраженной сопутствующей патологии привлекались специалисты соответствующего профиля для ком-

Таблица 3.

Отягощенность больных сопутствующей патологией и их физический статус по шкале ASA

Характер сопутствующей патологии	Основная группа, n=144 Абс. (%)	Контрольная группа, n=92 Абс. (%)	P
Заболевания сердечно-сосудистой системы	138 (96)	51 (55)	<0,05
Заболевания дыхательной системы	58 (40)	17 (18)	<0,05
Заболевания системы пищеварения	45 (31)	24 (26)	>0,05
Заболевания эндокринной системы	30 (21)	3 (3)	<0,05
Заболевания мочеполовой системы	27 (19)	12 (13)	>0,05
Заболевания опорно-двигательной системы	39 (27)	13 (13)	>0,05
Заболевания нервной системы	16 (11)	5 (5)	>0,05
Индекс коморбидности по шкале Charlson >7	35 (24)	6 (6)	<0,05
Физический статус по шкале ASA: – II – III – IV	15 (10) 112 (78) 17 (12)	48 (52) 41 (45) 3 (3)	<0,05 <0,05 <0,05

* У 112 пациентов основной группы и у 31 - в контрольной было зафиксировано по 2 и более сопутствующих заболевания.

плексной оценки степени ее компенсации и влияния на показатели функциональной операбельности. При необходимости проводилась корригирующая терапия с оценкой динамики состояния пациента. Во всех клинических случаях решение о выборе лечебной тактики принималось консилиумом специалистов.

Всем больным были выполнены радикальные оперативные вмешательства, неотъемлемым принципом которых было одномоментное удаление пораженных опухолью органов и тканей единым блоком (en-bloc) с обязательным достижением негативных краев резекции. Кроме того, важным компонентом программы хирургического лечения было использование широкого спектра реконструктивных методик, направленных на сохранение высоких показателей качества жизни больных. Полнота их применения не зависела от возраста. Так, обструктивные резекции толстой кишки выполнялись исключительно редко (менее 3% случаев для каждой из групп), только при плохой подготовке кишечника, в связи с субкомпенсированным нарушением проходимости. При экзентерациях малого таза у женщин производили сигмовагинопластику, что не только способствовало достижению психосексуальной реабилитации, но и позволяло заполнить свободную полость хорошо васкуляризированной тканью, снизив, тем самым, риск развития инфекционных осложнений. При опухолевой инфильтрации мочевого пузыря без вовлечения треугольника Льето выполняли его резекцию с энтероцистопластикой или формированием континентного ортотопического мочевого резервуара из илеоцекального сегмента кишечника [2, 7]. С целью закрытия обширных дефектов промежности производили пластику кожно-мышечным лоскутом, выкроенным из верхней порции прямой мышцы живота с сохранением питающей ножки (VRAM лоскут).

Следует отметить, что предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) и адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) чаще проводились у больных контрольной группы, причем, различия в частоте применения ПХТ достигли статистической значимости (рис. 1).

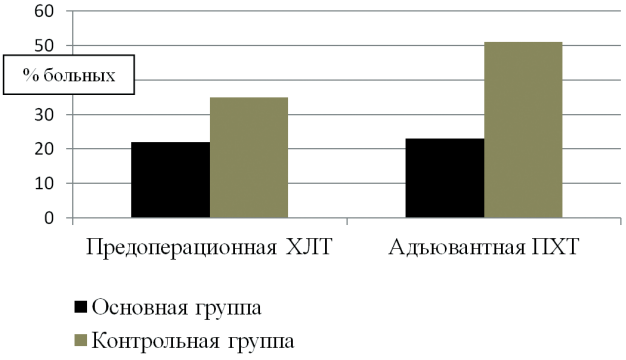


Рис. 1. Частота применения программ комплексного лечения

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось для сравнительной оценки молекулярно-биологических свойств аденокарциномы толстой кишки у пациентов различных возрастных групп. Данные ИГХ диагностики сопоставлялись с отдаленными результатами лечения, и на основании дисперсионно-корреляционного анализа определялась клиническая значимость отдельных маркеров в прогнозировании онкологической эффективности хирургического пособия. Для проведения

ИГХ-исследования был отобран операционный материал 40 пациентов: по 20 препаратов из каждой возрастной группы. На данном материале изучалась общая пролиферативная активность опухоли путем определения уровня экспрессии протеина Ki-67. Также с помощью антител к альдегиддегидрогеназе ALDH1 и методики двойного иммуногистохимического окрашивания оценивалась популяция стволовых раковых клеток и их пролиферативная активность. Кроме того, изучалась экспрессия рецептора к хемокинам CXCR4, который характеризует метастатический потенциал аденокарциномы, индуцируя хемотаксис и инвазию ее клеток в органы мишени.

ИГХ-исследование выполнялось по стандартному протоколу. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 2 микрон с последующим нанесением смеси разведенных антител. Для детекции окрашивания применялась двойная система визуализации DoubleStain в соответствии с прилагаемой инструкцией. Полученные препараты изучались с помощью световой микроскопии.

В ходе выполнения работы применялись современные методы статистического анализа: при сравнении межгрупповых параметров для категориальных значений – точный тест Фишера; для количественных показателей – «t-тест» Стьюдента. Для расчета выживаемости использовали метод Каплан-Майера. При категоризованных переменных различия в группах проверялись с помощью критерия χ-квадрат для таблиц сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p<0,05$. Оценка силы и направления связи между количественными показателями осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Все пациенты, участвовавшие в нем, дали письменное согласие.

Результаты

Оценка ближайших результатов хирургического лечения произведена у всех пациентов, включенных в исследование. Послеоперационные осложнения были зафиксированы у 37% больных гериатрического профиля и у 28% пациентов моложе 60 лет ($p>0,05$). Сравнительный анализ их структуры показал, что частота развития «собственно хирургических осложнений» (непосредственно связанных с выполнением вмешательства) в обеих группах была сопоставима (табл. 4). В то же время осложнения, «ассоциированные с отягощенностью общесоматического статуса» (возникающие, в первую очередь, вследствие декомпенсации сопутствующей патологии), достоверно чаще встречались у больных гериатрического профиля ($p<0,05$). Данная закономерность подтверждает необходимость строгого выполнения всего комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику и коррекцию сопутствующей патологии у пациентов пожилого и старческого возраста.

В раннем послеоперационном периоде было зафиксировано 4 летальных исхода: 3 – у больных старше 60 лет и 1 – у пациента среднего возраста. Причинами их наступления в основной группе стали: позднее аррозивное профузное послеоперационное кровотечение из крестцового венозного сплетения с развитием геморрагического шока у одного пациента, в двух других случаях смерть наступила вследствие обширного инфаркта миокарда с фибрилляцией желудочков. Причиной единственного летального исхода в контрольной группе стало развитие полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса, вызванного несостоятельностью колоректального анастомоза.

Отдаленные результаты в сроки от 1,5 до 7 лет после хирургического пособия прослежены у 101 пациента гериатрического профиля и у 68 больных молодого и среднего возраста, что составило 70,1% и 73,9% от общей численности исследуемых групп. Показатель общей трехлетней выживаемости в основной группе больных оказался незначительно меньше, чем в контрольной: 63,4%±0,6 против 67,6%±0,7, соответственно (рис. 2).

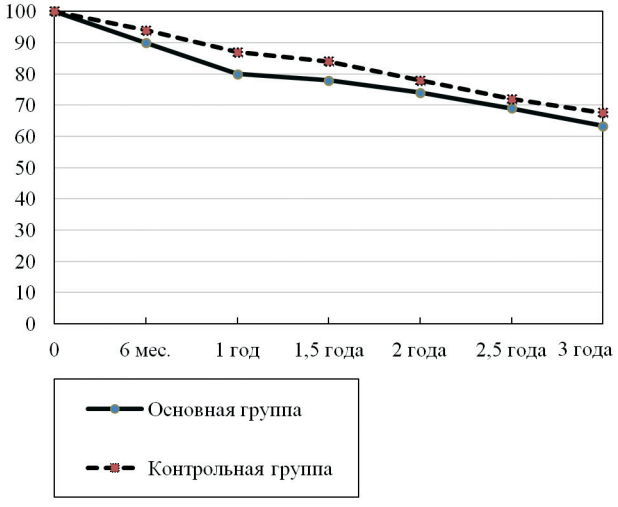


Рис. 2. Общая выживаемость больных за 3-летний период

Безрецидивная трехлетняя выживаемость у пациентов пожилого и старческого возраста, напротив, превзошла таковой показатель среди больных моложе 60 лет: 56,5%±0,6 против 54,4%±0,7, соответственно. Кроме того, необходимо отметить, что канцер-специфическая смертность у больных гериатрического профиля оказалась несколько ниже, чем у пациентов моложе 60 лет: 26,7% против 30,9%. Следует отметить, что статистически достоверной разницы между исследуемыми группами при сравнительной оценке приведенных выше показателей не отмечено. Однако была прослежена следующая закономерность: несмотря на меньший уровень общей трехлетней выживаемости у пациентов

Таблица 4.

Структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Основная группа, Абс. (%)	Контрольная группа, Абс. (%)	P
Собственно хирургические	**39 (27%)**	**24 (26%)**	**>0,05**
Нагноение послеоперационной раны	12 (8%)	5 (5%)	>0,05
Лимфорея	10 (7%)	5 (5%)	>0,05
Эвентрация	4 (3%)	2 (2%)	>0,05
Несостоятельность анастомозов: – колоректальных – тонко-тонкокишечных	 5 (6%) 1 (4%)	 2 (5%) 1 (6%)	 >0,05 >0,05
Несостоятельность соустий после реконструкции мочевыделительной системы	1 (6%)	1 (8%)	>0,05
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	2 (1,5%)	1 (1%)	>0,05
Позднее аррозивное кровотечение	1 (1%)	–(0%)	>0,05
Ретракция колостомы	1 (1%)	–(0%)	>0,05
Некроз низведенной кишки	1 (1%)	1 (1%)	>0,05
Перитонит	5 (3%)	3 (3%)	>0,05
Абсцесс брюшной полости	1 (1%)	–(0%)	>0,05
Флегмона малого таза	1 (1%)	1 (1%)	>0,05
Парез кишечника	12 (8%)	8 (8%)	>0,05
Связанные с декомпенсацией сопутствующей патологии	**16 (11%)**	**3 (3%)**	**<0,05**
Гипостатическая пневмония	3 (2%)	–(0%)	>0,05
Острый пиелонефрит	2 (1,5%)	1 (0%)	>0,05
Кровотечение из хронических язв желудка или ДПК	2 (1,5%)	1 (1%)	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (1,5%)	–(0%)	>0,05
Острый инфаркт миокарда	2 (1,5%)	–(0%)	>0,05
Тромбоэмболические осложнения	5 (3%)	1 (1%)	>0,05

* У 18 пациентов основной группы и у 7 - в контрольной отмечено сочетание двух и более осложнений. Частота развития несостоятельности анастомозов и соустий рассчитывалась не от общей численности больных, а от абсолютного числа операций соответствующего профиля.

старше 60 лет, именно в основной группе больных были зафиксированы более благоприятные показатели безрецидивной выживаемости и канцер-специфической летальности. Это обусловлено тем, что почти в 25% случаев причиной смерти больных гериатрического профиля послужили патологические процессы, не связанные с онкологическим заболеванием. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой онкологической эффективности хирургического лечения больных МРР толстой кишки пожилого и старческого возраста, которая по ряду показателей превзошла таковую для пациентов моложе 60 лет.

Результаты ИГХ-исследования не продемонстрировали влияния индекса пролиферативной активности общего пула клеток аденокарциномы на показатели выживаемости пациентов. Однако при оценке структуры стволовых раковых клеток с помощью методики двойного ИГХ-окрашивания было установлено, что большой удельный вес пролиферирующего клона в их популяции коррелирует с прогрессированием заболевания после хирургического лечения. Так, безрецидивная выживаемость пациентов, у которых доля пролиферирующих клеток в пуле стволовых раковых (ALDH+Ki67+) превышала 30%, была достоверно меньше. Группа больных, с доминированием непролиферирующих клеток в популяции стволовых раковых (ALDH+Ki67-), напротив, характеризовалась хорошими показателями безрецидивной выживаемости (рис. 3).

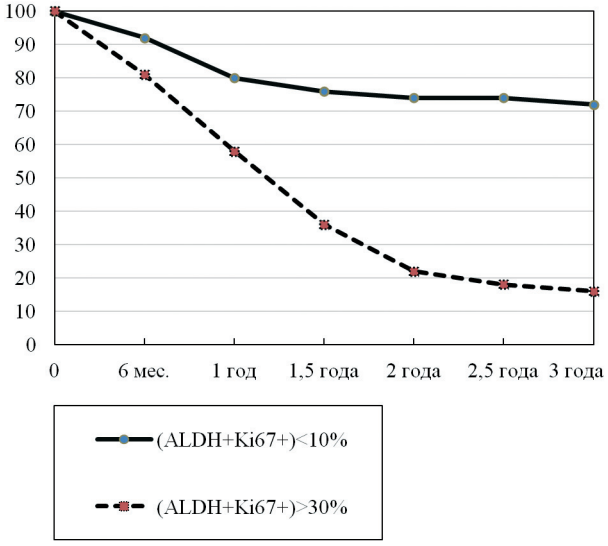


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость у больных МРР толстой кишки в зависимости от структуры стволовых раковых клеток

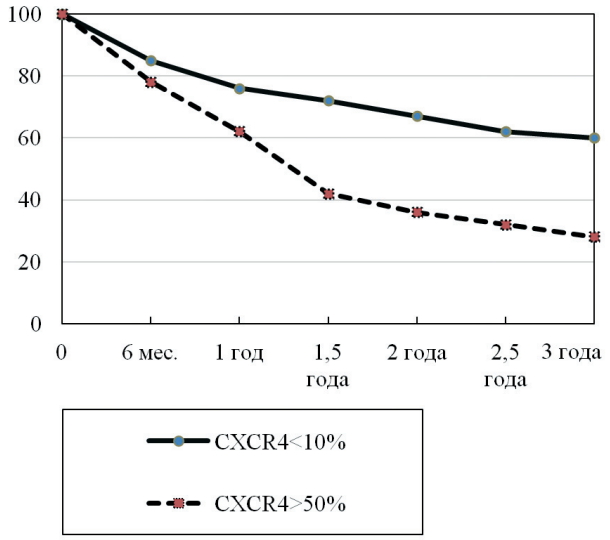


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость у больных МРР толстой кишки в зависимости от экспрессии рецептора к хемокинам

Таким образом, высокий индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (>30%) является негативным прогностическим фактором. Кроме того, необходимо отметить, что благоприятный, с точки зрения прогноза отдаленных результатов, иммунофенотип опухоли чаще регистрировался у пациентов гериатрического профиля. Различия между исследуемыми возрастными группами по данному критерию не достигли статистически достоверной разницы (p=0,095), что может быть связано с недостаточным числом наблюдений. Однако наличие такой закономерности может служить объяснением достижения обнадеживающих онкологических результатов лечения у пациентов пожилого и старческого возраста.

Важная закономерность была прослежена и при изучении рецептора к хемокинам CXCR4. Высокий уровень экспрессии данного ИГХ-маркера (более, чем в 50% опухолевых клеток) коррелировал с прогрессированием заболевания (рис. 4). Медиана безрецидивной выживаемости у больных с таким иммунофенотипом аденокарциномы составила всего лишь 14 месяцев. При сравнительном анализе уровня экспрессии рецептора к хемокинам у пациентов различных возрастных групп статистически достоверной разницы между ними по данному критерию выявлено не было (p=0,4).

Наиболее сильная взаимосвязь иммунофенотипа опухоли и отдаленных результатов лечения была зафиксирована при оценке совокупного влияния структуры стволовых раковых клеток и рецептора к хемокинам CXCR4 (рис. 5). Так, доминирование непролифирирующих клеток в популяции стволовых раковых в сочетании с низкой экспрессией CXCR4 было связано с высоким уровнем безрецидивной выживаемости, медиана которой не была достигнута за трехлетний период наблюдения. В группе пациентов с индексом CXCR4>50% и долей пролиферирующих раковых клеток >30%, напротив, наблюдались крайне низкие показатели безрецидивной выживаемости, медиана которой составила всего 9 месяцев.

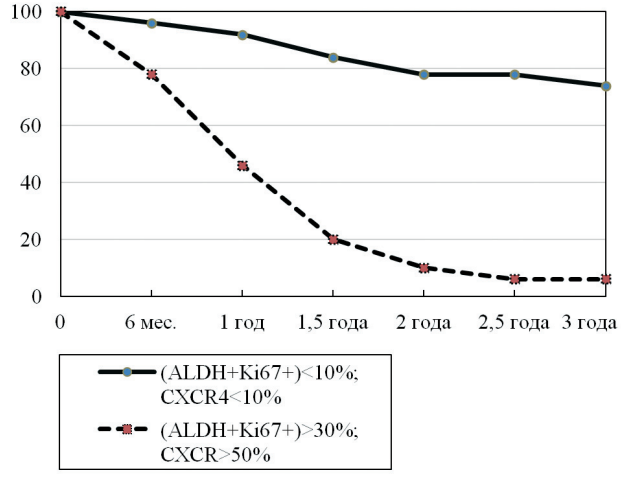


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость у больных МРР толстой кишки в зависимости от структуры стволовых раковых клеток и экспрессии CXCR4

Обсуждение

Хирургическое пособие является основным компонентом лечебной программы при МРР толстой кишки. Для пациентов гериатрического профиля его роль особенно велика, учитывая ограниченные возможности для использования дополнительных методов противоопухолевой терапии (ХЛТ и ПХТ). Собственный клинический опыт наряду с данными других авторов свидетельствуют о преобладании среди больных старших возрастных групп лиц с выра-

женной сопутствующей патологией и ограниченными функциональными резервами организма, что служит серьезным препятствием для реализации активной хирургической тактики [6]. Нельзя игнорировать и низкий уровень ожидаемой продолжительности жизни у этой категории пациентов. Вместе с тем, эти обстоятельства не должны приводить к отказу от выполнения расширенно-комбинированных вмешательств, однако их следует учитывать при выборе лечебной тактики.

Полученные данные указывают на возможность достижения благоприятных результатов хирургического лечения МРР толстой кишки у пациентов пожилого и старческого возраста при соблюдении персонифицированного подхода к выбору лечебно-диагностических алгоритмов. Одним из путей его реализации наряду с оценкой функциональной операбельности и мероприятиями, направленными на своевременную коррекцию сопутствующей патологии и профилактику послеоперационных осложнений, является изучение иммунофенотипа опухоли.

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что применение ИГХ-диагностики позволяет получить важные сведенья о молекулярно-биологических свойствах опухолевого процесса, определяющих прогноз заболевания. В частности, установлена высокая прогностическая значимость пролиферативной активности стволовых раковых клеток. Следует отметить, что в настоящее время возрос интерес к изучению этой клеточной культуры, поскольку согласно иерархической теории канцерогенеза именно она играет ключевую роль в развитии и прогрессировании неопластического процесса [8, 9]. Вместе с тем, в работах, посвященных данной проблеме, внимание акцентируется на определении общей популяции стволовых раковых клеток [9]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о прогностической значимости структуры стволовых раковых клеток с позиции их пролиферативной активности.

Важную роль в оценке иммунофенотипа аденокарциномы толстой кишки играет и определение рецептора к хемокинам CXCR4, который, по мнению ряда авторов, отражает метастатический потенциал опухоли [7, 8]. Результаты настоящей работы подтверждают прогностическую значимость этого ИГХ-маркера, высокий уровень экспрессии которого ассоциируется с неудовлетворительными показателями безрецидивной выживаемости.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное необходимо отметить, что хирургическое лечение больных МРР толстой кишки гериатрического профиля сопровождается повышенным риском развития осложнений, связанных с декомпенсацией сопутствующей патологии, но при этом обеспечивает хорошие отдаленные результаты. Важным направлением в реализации положительного потенциала комбинированных вмешательств у этой категории пациентов может стать применение ИГХ-диагностики, позволяющей получить дополнительную информацию о потенциале злокачественности опухоли, которая необходима для обоснованного выбора хирургической тактики. Подтверждением этого служат результаты проведенного исследования, которые свидетельствуют о прогностической значимости таких ИГХ-маркеров, как: индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH+Ki-67+) и рецептор к хемокинам CXCR4, уровень экспрессии которых коррелирует с отдаленными результатами хирургического лечения.

Список литературы

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2016 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2017. – 250 с.

2. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. – 2015. – №1. – P. 359–386.

3. *Куликов Е.П., Бубликов И.Д., Головкин Е.Ю., Семионкин Е.И.* Различные хирургические подходы к лечению больных распространенным раком толстой кишки // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, №5. – С. 29–32.

4. *Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А.* Хирургическое лечение больных пожилого и старческого возраста с местно-распространенным раком толстой кишки // Вестник хирургии. – 2016. – Т. 175, №2. – С. 24–32.

5. *Derici H.* Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer // Colorectal Dis. – 2008. – Vol. 10, №5. – P. 453–459.

6. *Audisio R.A., Papamichael D.* Treatment of colorectal cancer in older patients // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol. 9, №12. – P. 716–725.

7. *Brabletz T., Jung A., Reu S. et al.* Variable β-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment // Proc Nat Acad Sci USA. – 2012. – Vol. 98. – P. 10356–10361.

8. *Пальцева Е.М., Самофалова О.Ю., Горбачева Ю.В., Царьков П.В.* Экспрессия ряда молекулярно-биологических маркеров в первичных аденокарциномах толстой кишки и их метастазах в лимфатических узлах // Архив патологии. – 2012. – №4. – С. 12–18.

9. *Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Орлова Р.В.* Морфологическая оценка предсказательных факторов при аденокарциноме толстой кишки // Вопросы онкологии. – 2014. – №5. – С. 619–624.

10. *Brierley J.D.* TNM Classification of Malignant Tumors // ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. New York: Wiley Blackwell. – 2017. – 208 p.

References

1. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2016. Moscow. Herzen Moscow Scientific-Research Institute. 2017. 250. (In Russ)

2. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 1(1): 359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.

3. *Kulikov E.P., Bublikov I.D., Golovkin E.Y., Semionkin E.I.* Various surgical approaches to the treatment of patients with advanced colon cancer. Oncosurgery. 2011 Nov; 3(5): 29-32. (In Russ)

4. *Maistrenko N.A., Hvatov A.A., Sazonov A.A.* Surgical treatment of elderly and senile patients with locally advanced colon cancer. Bulletin of Surgery. 2016 Mar; 175(2): 24-32. (In Russ)

5. *Derici H.* Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer. Colorectal Dis. 2008 Jun; 10(5): 453-459. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01427.x.

6. *Audisio R.A., Papamichael D.* Treatment of colorectal cancer in older patients. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Dec; 9(12): 716-725. doi: 10.1038/nrgastro.2012.196.

7. *Brabletz T., Jung A., Reu S. et al.* Variable β-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. Proc Nat Acad Sci USA. 2012 Nov; 98(11): 10356-10361. doi: 10.1073/pnas.171610498.

8. *Palceva E.M., Samofalova O.Y., Gorbacheva Y.V., Carkov P.V.* Expression of a number of molecular biological markers in primary adenocarcinomas of the colon and their lymph node metastases. Archives of Pathology. 2012 Nov; 18(4): 12-18. (In Russ)

9. *Raskin G.A., Pozharisskij K.M., Orlova R.V.* Morphological assessment of predictive factors in colon adenocarcinoma. Questions of Oncology. 2014 Sep; 12(5): 619-624. (In Russ)

10. *Brierley J.D.* TNM Classification of Malignant Tumors. ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. NewYork: Wiley Blackwell. 2017: 208.

© С.Ф. Вершинина, 2019
УДК 616-092:615.849.5
ББК 53.68
DOI: 10.31917/2002165

РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕЗА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В СВЕТЕ ИДЕЙ С.Н. АЛЕКСАНДРОВА (К 100-летию со дня рождения)

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова Минздрава РФ

С.Ф. Вершинина

DEVELOPMENT OF PATHOGENESIS OF LATE RADIATION PATHOLOGY OF MAMMALS FOLLOWING BY IDEAS OF S.N. ALEXANDROV (100-year anniversary of birthday)

С.Ф. Вершинина
Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник,
РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70.
E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

S.F. Vershinina
Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher,
A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,
St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 70.
E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

Глубокоуважаемый читатель!

Предлагаем Вашему вниманию памятную публикацию, поступившую в редакцию нашего журнала, которую мы размещаем на правах исторической заметки.

Dear Reader,

For your kind consideration, we provide a memorable publication that came to the editorial office of our journal, which we place as a historical note.

Выдающийся радиобиолог, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент ГДР Самуил Наумович Александров широкому кругу ученых известен как автор фундаментального труда по патогенезу отдаленных последствий лучевого воздействия. В его монографии «Late Radiation Pathology of Mammals», выпущенной в Германии на английском языке, проанализирован большой фактический материал по отдаленным последствиям лучевого воздействия на млекопитающих, полученный на всех уровнях интеграции: от клеточного, органного до организменного. В лаборатории радиационной генетики и отдаленных последствий лучевого воздействия ЦНИРРИ, которую с 1945 по 1981 год возглавлял проф. С.Н. Александров, велись крупномасштабные исследования по оценке лучевого воздействия на мух – дрозофил и на млекопитающих.



Рис. 1. Александров Самуил Наумович (1919–1981), доктор биологических наук (1957), профессор (1963), член-корреспондент общества медицинских радиологов ГДР (1968)

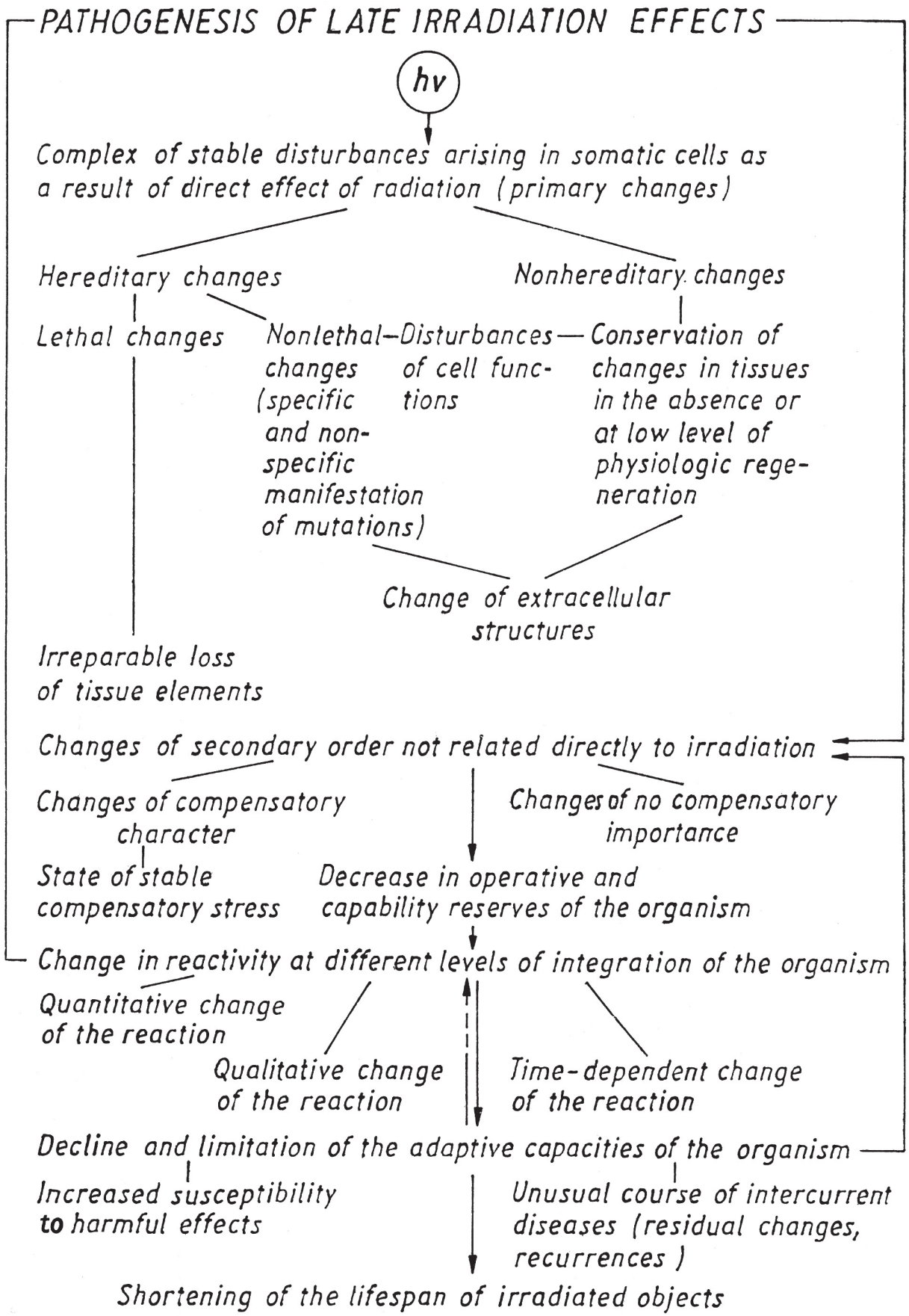


Рис. 2. Из книги С.Н. Александрова «Late Radiation Pathology of Mammals». 1982. Akademie – Verlag-Berlin Fortschritte der Onkologie

Показано, что весь симптомокомплекс нарушений, возникающий в отдаленный период после облучения, складывается из необратимого компонента лучевого поражения и остаточных явлений лучевой болезни и лучевых реакций организма. Согласно разработанной С.Н. Александровым модели патогенеза, в отдаленные сроки после лучевого воздействия происходят нарушения первичного и вторичного порядка.

К первичным нарушениям С.Н. Александров относил 3 типа нарушений на клеточном уровне. Первый тип стойких нарушений после облучения – это интерфазная или репродуктивная клеточная гибель, которая влечет за собой невосполнимую утрату некоторой части или всех элементов какой-нибудь клеточной разновидности. Второй тип стойких нарушений – консервация ненаследственных изменений в облученных клетках. С их участием формируются изменения нервной системы, соединительной ткани, эндокринных желез и др. Третий тип нарушений – это нелетальные наследственные нарушения, т.е. нарушения, стойко репродуцирующиеся при размножении соматических клеток (не летальные мутации). Нарушения первичного порядка, благодаря целостности биологической системы, становятся причиной развития изменений вторичного порядка, не обусловленных непосредственно облучением. К ним относятся нарушения как компенсаторного, так и не компенсаторного характера.

К вторичным изменениям компенсаторного характера относятся по С.Н. Александрову гиперпластические явления, например, гиперплазия костного мозга в отдаленный период после облучения. Другой формой компенсаторных изменений, по его мнению, была мобилизация функциональных резервов, например, гипертрофия почечных телец. К вторичным изменениям не компенсаторного характера относятся радиационно-генетические изменения, обусловливающие синтез макромолекул, являющихся основой возникновения аутоантител аутоиммунных процессов.

Нарушения первичного и вторичного характера вызывают развитие патологических процессов, ограничивающих потенциальные резервы организма на всех уровнях его интеграции. Развивающиеся в отдаленные сроки после облучения радиогенный пульмосклероз и кардиосклероз, лучевой нефросклероз, инсулинозависимый сахарный диабет, мультицентричные злокачественные новообразования могут привести не только к инвалидизации больного, но и служить причиной смерти. Для судьбы высокодифференцированного организма не одинаковое значение имеют изменения, происходящие в разных его составляющих. Внимание С.Н. Александрова привлекали в отдаленный период после облучения высшие вегетативные системы и влияние на них дополнительных нагрузок, позволивших показать снижение адаптивных возможностей биологических объектов.

Подводя итог всем нарушениям первичного и вторичного характера, происходящим в облученном организме, С.Н. Александров показал, что результирующей лучевого воздействия является сокращение продолжительности жизни облученных объектов.

Разработанная С.Н. Александровым модель патогенеза отдаленных последствий лучевого воздействия позволила понять, что для судьбы высокодифференцированного организма млекопитающих не одинаковое значение имеют изменения, происходящие в разных его составляющих, что позволяет воздействовать на разные звенья патологической цепи облученного организма как профилактически, так и терапевтически на органы и системы в отдаленные сроки после лучевого воздействия, например, предотвращать или лечить радиогенные склеротические изменения.

Будучи одним из самых известных радиобиологов страны, проф. С.Н. Александров совместно с академиком АН СССР Олегом Георгиевичем Газенко разработали план проведения работ в ЦНИРРИ по вопросам защиты космонавтов от ионизирующего излучения. На протяжении 20 лет в лаборатории С.Н. Александрова велись эти работы по облучению различных частей тела млекопитающих и общему лучевому воздействию на организм. Полученные данные по продолжительности жизни животных после разных видов общего и парциального облучения на крупные отделы тела млекопитающих были включены в банк данных, созданный в Московском институте медико-биологических проблем.

Профессор С.Н. Александров как ученый-радиобиолог высоко ценился не только в нашей стране, но и за рубежом. Он был удостоен Почетного звания члена-корреспондента научного общества медицинских радиологов Германской Демократической Республики. Его работы по патогенезу отдаленных последствий лучевого воздействия актуальны и сейчас и будут востребованы и в будущем, например, при разработке защитных мероприятий для космонавтов, совершающих выход в открытый космос при полете к ближним и дальним планетам.

В год столетнего юбилея со дня рождения Самуила Наумовича Александрова, вся жизнь которого была пронизана идеями гуманизма и любви к людям, мы вспомнили одну из многочисленных граней его научного таланта – вклад в разработку патогенеза отдаленных последствий лучевого воздействия.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD (on the 7th of June, 2017).

CONTENTS

Part 1. THEMATIC LECTURES

BIOLOGY CHRACTERISTICS IN UROLOGICAL CANCERS DEVELOPEMENT
P.S. Borisov, R.V. Orlova, E.E. Topuzov **85**

USE OF NON-RADICAL CYTOREDUCTIVE SURGERY IN ONCOUROLOGICAL TUMORS
R.V. Leonenkov, P.S. Borisov, A.I. Novikov **98**

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED KIDNEY CANCER
I.V. Timofeev **113**

CONTEMPORARY ASPECTS OF TREATMENT METASTATIC PROSTATE CANCER
A.K. Nosov, S.A. Reva, M.V. Berkut **123**

FUTURE OF SYSTEMIC THERAPY IN ONCOUROLOGY: TARGETED AND IMMUNOTHERAPY
F.V. Moiseenko **137**

Part 2. NON-THEMATIC PUBLICATIONS

GASTRIC ADENOCARCINOMA: A DIVERSITY OF GENETIC DISORDERS IN TUMOR CELLS AS A THEORETICAL BASIS FOR THE TARGETED DRUGS DEVELOPMENT
N.V. Danilova, I.A. Mikhailov, N.A. Oleynikova, P.G. Malkov **144**

MOLECULAR BIOLOGICAL ASPECTS IN PREDICTING THE LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS
G.M. Manikhas, N.A. Maistrenko, A.A. Sazonov **155**

DEVELOPMENT OF PATHOGENESIS OF LATE RADIATION PATHOLOGY OF MAMMALS FOLLOWING BY IDEAS OF S.N. ALEXANDROV (100-year anniversary of birthday)
S.F. Vershinina **165**

® Volume 20, №2, 2019

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg),
Deputy Chief Editor –
S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow),
Executive Secretary of the journal –
N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
P.V. Balakhnin, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Санкт-Петербург)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
Published with materials of the «Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the State Russian Press Committee. No. P 4235 on January 28, 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 18.06.2019.
Circulation is 1200 copies.
Volume is 10,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**