



ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ

© О.Е. Молчанов, И.Ю. Лисицын

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Молчанов О.Е., Лисицын И.Ю. Псевдопрогрессирование у больных почечно-клеточным раком на фоне иммунотерапии // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 47–58. <https://doi.org/10.17816/uroved9447-58>

Поступила: 03.10.2019

Одобрена: 07.11.2019

Принята к печати: 19.12.2019

В статье рассмотрены основные проблемы, касающиеся оптимизации современных вариантов лекарственного лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Рассмотрены варианты течения заболевания после псевдопрогрессирования. Подробно освещены стратегии дифференциальной диагностики и коррекции тактики лечения, основанные на современных представлениях о патогенезе почечно-клеточного рака. Приведены данные многоцентровых исследований, в которых лечение менялось с учетом возможности псевдопрогрессирования. Рассмотрены современные рентгенологические критерии оценки непосредственного результата лечения, а также молекулярно-биологические параметры, представляющие наибольший клинический интерес в настоящее время. Приведены данные собственных исследований, в которых проведена оценка возможности лечения без смены препаратов в первой и второй линиях после первичного прогрессирования.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак; псевдопрогрессирование; иммунотерапия; ингибиторы чек-поинтов; ко-ингибирующие молекулы; RECIST.

PSEUDOPROGRESSION IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA DURING IMMUNOTHERAPY

© О.Е. Molchanov, I.Yu. Lisitsyn

Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Molchanov OE, Lisitsyn IYu. Pseudoprogression in patients with renal cell carcinoma during immunotherapy. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(4):47-58. <https://doi.org/10.17816/uroved9447-58>

Received: 03.10.2019

Revised: 07.11.2019

Accepted: 19.12.2019

The article deals with the main problems concerning the optimization of treatment of patients with renal cell carcinoma. Variants of the course of the disease after pseudoprogression are considered. The strategies of differential diagnosis and correction of treatment based on modern ideas about the pathogenesis of renal cell carcinoma are considered in detail. Data of own researches in which the assessment of possibility of treatment without change of preparations in the first and second lines after primary progression is carried out are resulted.

Keywords: renal cell carcinoma; pseudoprogression; immunotherapy; checkpoint inhibitors; co-inhibiting molecules; RECIST.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет, по данным разных авторов, 2–4 % всех опухолей у взрослых. Ежегодно в мире выявляется 338 000 новых случаев ПКР, и 1 14 000 больных умирают от этого заболевания. 70–85 % опухолей почки гистологически представляют собой светлоклеточный рак. Средний возраст больных при первичном выявлении ПКР составляет 64 года. У 30 % больных при первичном обращении выявляют отдаленные мета-

стазы, а еще у 30 % они развиваются в течение первого года после радикальной операции. В 40 % случаев именно метастатическое поражение является причиной смерти больных ПКР. В общей популяции больных ПКР пятилетняя выживаемость пациентов с местно-распространенными формами составляет в среднем 67 %, а при наличии отдаленных метастазов — 12 %. В специализированных центрах, где есть возможность использовать все доступные

варианты хирургического и лекарственного лечения, а также очень четко выдерживаются интервалы инструментальной оценки эффективности, этот показатель достигает 23 % [1].

Молекулярно-биологические дефекты, лежащие в основе канцерогенеза ПКР, создают предпосылки для использования препаратов целенаправленного действия, блокирующих определенные этапы жизнедеятельности опухолевой клетки. Клетки светлоклеточного ПКР характеризуются инактивацией супрессорного гена von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к нарушениям в сигнальных путях, связанных с ангиогенезом и апоптозом. Это создает условия для успешного использования ингибиторов ангиогенеза и препаратов из группы mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих). Кроме того, клетки ПКР характеризуются способностью к противодействию иммунологической деструкции за счет индукции системных нарушений в генерации адекватного иммунного ответа и внутриклеточных сигналах лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Это создает условия для успешного применения ингибиторов иммуносупрессивных компонентов, а также делает целесообразным использование иммунологических факторов для прогноза исходов заболевания и предсказания эффективности лечения [2].

ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

В стратегии современного лекарственного лечения больных ПКР есть две проблемы, существенно влияющие на отдаленные результаты: последовательность назначения препаратов и длительность их применения, обусловленная точностью оценки непосредственных результатов лечения.

Характер и последовательность назначения препаратов больным диссеминированным ПКР определяется их фармакологическими свойствами, а также гистологическим типом опухоли и прогнозом. В настоящее время для лечения диссеминированных форм ПКР используют 2 группы препаратов, прошедших III фазу клинических испытаний.

1. Таргетная терапия

- ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб);
- ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус);
- ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб).

2. Иммунотерапия

- блокаторы ко-ингибирующих молекул (ниволумаб);
- цитокины (IL-2, IFN- α , TNF- α).

Сунитиниб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В клиническом исследовании III фазы в основной группе из 375 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 11 месяцев, медиана общей выживаемости — 26,4 мес., в группе сравнения (IFN- α) — 5 и 21,8 мес. соответственно [3].

Сорафениб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В клиническом исследовании III фазы в основной группе из 451 больного медиана безрецидивной выживаемости составила 5,5 мес., медиана общей выживаемости — 17,8 мес., в группе сравнения (плацебо) — 2,8 и 15,2 мес. соответственно [4].

Пазопаниб, препарат второй генерации, также продемонстрировал улучшение отдаленных результатов лечения при сравнении с плацебо, уступая при этом по результату сунитинибу. При сравнении с плацебо у больных светлоклеточным раком (благоприятный и промежуточный прогноз) в группе из 153 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 11,1 мес., общей — 22,9 мес. В группе плацебо — 2,8 и 20,5 мес. соответственно. При сравнении с сунитинибом медиана безрецидивной выживаемости составила 8,5 мес., общей — 28,4 мес., а в группе сравнения — 9,5 и 23,5 мес. соответственно [5].

Темсиролимус — ингибитор mTOR первого поколения. mTOR — компонент универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующего процессы пролиферации, апоптоза и метаболизм. Темсиролимус проходил клинические испытания у больных с неблагоприятным прогнозом. В клиническом исследовании III фазы в основной группе из 209 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 3,8 мес., медиана общей выживаемости — 10,9 мес., в группе сравнения (IFN- α) — 1,9 и 7,3 мес. соответственно [6].

Бевацизумаб продемонстрировал свою эффективность в комбинации с IFN- α . В клиническом исследовании III фазы в основной группе из 369 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 8,5 мес., медиана общей выживаемости — 18,3 мес., в группе сравнения (IFN- α плюс плацебо) — 5,2 и 17,4 мес. соответственно [7].

Во второй линии лечения в большинстве стран профессиональными ассоциациями рекомендовано использовать два ингибитора тирозин-киназ — кабозантиниб и ленватиниб, ингибитор mTOR — эверолимус и блокатор ко-ингибирующих молекул ниволумаб.

Эверолимус — ингибитор mTOR второго поколения, исторически являвшийся первым препаратом, применявшимся во второй линии терапии. В настоящее время в большинстве исследований эверолимус используется как препарат сравнения. В рамках III фазы в группе из 272 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 4,6 мес., медиана общей выживаемости — 14,8 мес., в группе сравнения (плацебо) — 1,8 и 14,4 мес. соответственно [8].

Кабозантиниб — ингибитор тирозинкиназ второй генерации. В клиническом исследовании III фазы в основной группе из 330 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 7,4 мес., медиана общей выживаемости — 21,4 мес., в группе сравнения (эверолимус) — 5,1 и 16,5 мес. соответственно. Эффективность комбинации ленватиниб + эверолимус была оценена в исследовании E7080-G000-205 (II фаза). Частота объективного ответа (сумма полных и частичных ответов на лечение) составила 35 % для комбинации, 0 % для эверолимуса и 39 % для ленватиниба. Медиана времени до прогрессирования составила 12,8, 5,6 и 9,0 мес. соответственно. Этот показатель достоверно отличался ($p = 0,029$) в группе с комбинацией препаратов по сравнению с обоими режимами монотерапии [9].

Ниволумаб — первый представитель нового класса препаратов (блокаторы ко-ингибирующих молекул, ингибиторы чекпойнтов), механизм действия которых связан с нарушением взаимодействия между ко-ингибирующей молекулой и ее лигандом (PD-1/PD-L1). Результаты сравнения эффективности эверолимуса и ниволумаба в исследовании CheckMate 025 показали на целесообразность назначения ниволумаба во второй линии терапии. Частота объективных ответов в исследуемой группе достоверно выше (25 %) по сравнению с контрольной (5 %). Несмотря на то что не получено существенных различий в медиане времени до прогрессирования в обеих группах (4,6 мес. ниволумаб и 4,4 мес. эверолимус), медиана общей выживаемости достоверно больше в группе лечения эверолимусом (25 и 19 мес. соответственно) [10].

Среди цитокинов наибольшее распространение в клинике получили препараты, созданные на основе интерлейкина-2 (IL-2). В связи с появлением таргетных препаратов пролейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) в настоящее время не используется в 1-й линии терапии у больных диссеминированными формами ПКР. Его применение, согласно рекомендациям Американской ассоциации клинической онкологии, ограничено 2-й и последующей линиями лечения. При этом препарат используется в высокодозном режиме: по 600 000–720 000 МЕ/кг каждые 8 ч, до 15 болюсных введений. Для оценки роли высокодозного IL-2 в современном комбинированном лечении больных ПКР создан специальный регистр, в котором собирается информация о больных более чем из 40 клинических центров США (PROCLAIMSM, Proleukin Observation Registry to Evaluate the Treatment Patterns and Clinical Response in Malignancy). В настоящее время в этой базе 810 человек. У 356 из них пролейкин применялся в высокодозном режиме в первой линии лечения диссеминированных форм ПКР в виде монотерапии. В этой группе у больных с благоприятным прогнозом по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна и Кеттеринга) медиана общей выживаемости составила 64,5 мес., промежуточным — 57,6 мес., неблагоприятным — 14 мес. [11].

Большинство профессиональных ассоциаций (Американская ассоциация клинической онкологии, Европейское общество медицинской онкологии, Ассоциация онкологов России) у больных диссеминированным ПКР в качестве препаратов выбора 1-й линии лечения рекомендуют использовать ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, пазопаниб) или ингибиторы ангиогенеза в сочетании с цитокинами, а у больных с неблагоприятным прогнозом — темсиролимус. В качестве препаратов выбора 2-й линии лечения рекомендуется использовать препараты с механизмом действия, отличающимся от тех препаратов, что были в 1-й линии. После ингибиторов ангиогенеза и цитокинов — ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб) или ниволумаб, после сунитиниба — эверолимус, ниволумаб или высокодозный интерлейкин-2. В третьей и последующих линиях используются препараты, доступные в клинических испытаниях.

Схемы последовательного использования препаратов, разработанные профессиональными ассоциациями, в большинстве случаев получены

эмпирически и носят рекомендательный характер. В каждой клинической ситуации выбор остается за лечащим врачом [12].

ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТЧНЫМ РАКОМ

Второй принципиальный вопрос, связанный с точным определением момента окончания предыдущей и назначения последующей линии терапии, стал особенно актуальным после введения в широкую клиническую практику иммуноотропных препаратов нового поколения. Стало очевидно, что инструментальные методы оценки непосредственных результатов лечения онкологических больных, разработанные для химиотерапии (RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), неприемлемы для блокаторов ко-ингибирующих молекул. В литературе появился термин «псевдопрогрессирование». Псевдопрогрессирование — это феномен, при котором на фоне лечения появляются признаки прогрессирования заболевания, подтверждаемые инструментальными методами, а при продолжении лечения без смены препаратов наблюдается частичный или полный ответ [13, 14].

Точного объяснения феномена псевдопрогрессирования не существует. В литературе есть несколько гипотез, основанных на особенностях взаимодействия опухоли и иммунной системы на фоне лечения. Первая основана на том, что иммунной системе нужно много времени, чтобы перестроиться на фоне стимуляции или снижения супрессорных влияний. Это приводит к поздним клиническим эффектам, которые реализуются позже, чем интервал между периодами обследований. Вторая гипотеза основана на предположении, что на первом этапе для реализации клинического эффекта необходима гиперинfiltrация опухолевых очагов иммунными клетками. При компьютерно-томографическом исследовании это воспринимается как прогрессирование. Эта гипотеза подтверждена в нескольких исследованиях, где проводилась биопсия метастазов при прогрессировании [15, 16].

По данным ряда авторов, частота псевдопрогрессирования у больных ПКР составляет от 7 до 15 %. Максимальное число наблюдений этого феномена отмечено в исследованиях эффективности и безопасности ниволумаба у больных ПКР (табл. 1) [17–19]. В процессе клинических испытаний иммуноотропных препаратов псевдопро-

грессирование отмечено и при других опухолях, включая рак мочевого пузыря, меланому, колоректальный рак и рак легкого. Частота его при этом варьирует от 1,7 до 20 % [20].

Точная дифференциальная диагностика истинного и псевдопрогрессирования является одним из ключевых компонентов повышения эффективности лечения диссеминированных форм ПКР. Если не учитывать этот феномен, то констатация факта прогрессирования по рентгенологическим критериям свидетельствует о необходимости смены линии терапии. В случае, если это псевдопрогрессирование, больной прекращает прием препарата, который был эффективен.

СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ

В литературе прослеживаются три стратегии преодоления негативных последствий псевдопрогрессирования на отдаленные результаты лечения.

1. Продолжение лечения вне зависимости от природы прогрессирования.
2. Совершенствование алгоритмов рентгенологической диагностики.
3. Поиск молекулярно-биологических показателей, которые позволили бы подтвердить данные рентгенологических исследований.

Первая стратегия в полной мере реализована при исследовании эффективности и безопасности ниволумаба в рамках I–III фаз клинических испытаний. В рамках I фазы у одного 72-летнего мужчины со множественными метастазами после цикла ниволумаба отмечено уменьшение размеров всех очагов, кроме поджелудочной железы. Продолжение лечения у него привело к частичному ответу и в этом очаге. Ремиссия продолжалась 16 месяцев. В аналогичном исследовании, проводимом параллельно, у 9 больных выявлены рентгенологические признаки прогрессирования. Продолжение лечения у них привело к частичному ответу и длительной ремиссии — у троих (табл. 1).

В рамках II фазы клинических исследований было уже 35 больных (из 168), продолжавших лечение в том же режиме после констатации рентгенологического прогрессирования. У 25 (71 %) пациентов получен частичный ответ после первичного прогрессирования. Из 406 больных, включенных в исследование в рамках III фазы, у 316 (78 %), по данным контрольного компьютерно-томографи-

Таблица 1 / Table 1

Частота псевдопрогрессирования у больных диссеминированным почечно-клеточным раком (Ниволумаб) [18, 19]

The frequency of pseudo-progression in patients with disseminated renal cell carcinoma (Nivolumab) [18, 19]

Фаза	Число больных	Критерии оценки	«Рентгенологическое» прогрессирование	Псевдопрогрессирование	Истинное прогрессирование
I	1	RECIST 1.0	1	1 (100 %)	0
I	34	RECIST 1.0	9	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)
II	168	RECIST 1.1	35	25 (71,4 %)	10 (28,6 %)
III	406	RECIST 1.1	153	20 (13,1 %)	133 (86,9 %)

Таблица 2 / Table 2

Демографические и клинические характеристики больных исследуемых групп на момент рандомизации [19]

Demographic and clinical characteristics of patients in the study groups at the time of randomization [19]

Характеристика		Больные, получавшие ниволумаб после прогрессирования (n = 153)	Больные, не получавшие ниволумаб после прогрессирования (n = 163)
Медиана возраста (диапазон)		62 (29–85)	63 (23–85)
Пол	мужчины	116 (76 %)	128 (79 %)
	женщины	27 (24 %)	35 (21 %)
Прогноз по MSKCC	благоприятный	58 (38 %)	50 (31 %)
	промежуточный	70 (46 %)	82 (50 %)
	неблагоприятный	25 (16 %)	31 (19 %)
Статус по Карновскому, %	>90	110 (72 %)	102 (63 %)
	70–80	43 (28 %)	60 (37 %)
Число оцениваемых очагов (таргетных и нетаргетных)	1	21 (14 %)	23 (14 %)
	≥2	132 (86 %)	140 (86 %)
Предшествующая лучевая терапия		39 (25 %)	49 (30 %)
Предшествующие режимы терапии	1	113 (74 %)	131 (80 %)
	2	38 (26 %)	32 (20 %)

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна и Кеттеринга).

ческого исследования, констатировано прогрессирование заболевания, у 90 (22 %) — стабилизация, частичный или полный ответ. Из 316 больных с прогрессированием у 153 (48 %) терапия ниволумабом была продолжена и у 163 (52 %) — прекращена. Медиана продолжительности лечения ниволумабом от момента начала до прерывания курса составила 8,8 мес. В подгруппе, где использование ниволумаба было прекращено, 55 больных (34 %) в дальнейшем получали эверолимус (III линия терапии), 55 больных (34 %) — другие таргетные препараты и цитокины, а 53 больным (32 %) проводили симптоматическую терапию. В обеих исследуемых подгруппах больных (получавших ниволумаб после прогрессирования и не получавших) демографические (пол и возраст) и клинические характеристики (число таргетных очагов, число предшествующих линий терапии) на момент рандоми-

зации были сходными, за исключением статуса по Карновскому. У больных, продолживших лечение ниволумабом, достоверно чаще отмечали значение показателя статуса по Карновскому >90 % (табл. 2).

На момент первичного прогрессирования медиана времени, в течение которого больные получали ниволумаб, составила 2,7 мес. для пациентов, продолживших прием препарата, и 2,4 мес. — для пациентов, у которых произошла смена линии терапии. На момент прогрессирования показатели больных, у которых лечение было продолжено в прежнем режиме, уже существенно отличались от контрольной. Наиболее существенные отличия были связаны со временем, в течение которого удавалось получить клинический эффект, длительностью этого эффекта, характером прогрессирования и динамикой общего статуса по Карновскому. Лечение ниволумабом продолжалось, в основном,

Таблица 3 / Table 3

Клинические показатели больных исследуемых групп на момент первичного прогрессирования почечно-клеточного рака [19]

Clinical indicators of patients in the study groups at the time of primary progression of renal cell cancer [19]

Характеристика		Больные, получавшие ниволумаб после прогрессирования (n = 153)	Больные, не получавшие ниволумаб после прогрессирования (n = 163)
Статус по Карновскому, %	>90	111 (73 %)	81 (50 %)
	70–80	41 (26 %)	78 (48 %)
	<70	1	4 (2 %)
Изменение статуса по Карновскому, %	ухудшение	26 (17 %)	44 (27 %)
	улучшение	24 (16 %)	12 (7 %)
Опухолевые очаги	увеличение таргетных очагов	84 (55 %)	71 (44 %)
	новые очаги	63 (41 %)	72 (44 %)
	увеличение таргетных и появление новых очагов	18 (12 %)	25 (15 %)
Органы, в которых выявлены новые очаги	легкие	21 (14 %)	22 (13 %)
	лимфатические узлы	15 (10 %)	15 (9 %)
	кости	8 (5 %)	24 (15 %)
	печень	8 (5 %)	11 (7 %)
Наилучший общий ответ до первичного прогрессирования	полный ответ	–	1
	частичный ответ	31 (20 %)	22 (14 %)
	стабилизация	51 (33 %)	65 (40 %)
	прогрессирование	70 (46 %)	64 (39 %)
	невозможно оценить	1	11 (7 %)
Медиана времени до клинического ответа, мес.		1,9 (1,7–9,2)	3,7 (1,4–11,1)
Медиана длительности клинического ответа, мес.		5,6 (3,9–7,5)	7,0 (2,2–7,7)

у тех больных, у которых удавалось быстро достичь клинического ответа (медиана — 1,9 мес.). Длительность этого эффекта была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой: медиана — 5,6 и 7 мес. соответственно. Кроме того, в исследуемой группе в процессе лечения реже изменялся общий статус по Карновскому, и прогрессирование чаще констатировалось по факту увеличения существовавших ранее метастатических очагов (табл. 3).

На фоне терапии ниволумабом после первичного прогрессирования у 20 (13 %) пациентов получен частичный ответ на лечение: сумма максимальных диаметров таргетных очагов уменьшилась более чем на 30 %. У 133 больных (87 %) наилучший общий ответ (наилучший результат с момента начала лечения и до прогрессирования) был представлен стабилизацией или прогрессированием. После первичного прогрессирования медиана времени, в течение которого больные продолжали лечение ниволумабом, составила 3,4 мес. Медиана выжива-

емости от момента рандомизации до смерти в тех же подгруппах составила 28,1 мес. — для больных, у которых был зарегистрирован частичный ответ на терапию, и 15,3 мес. — для остальных больных (табл. 4).

Анализ полученных результатов позволил авторам сделать вывод, что наиболее перспективными кандидатами для продолжения лечения ниволумабом после прогрессирования являются больные с благоприятным прогнозом по MSKCC, отсутствием костных метастазов и коротким периодом до момента достижения клинического эффекта в начале терапии. Авторы также приходят к выводу, что для оптимизации выбора тактики лечения необходимо совершенствовать методы оценки ответа опухоли на лечение и разрабатывать молекулярно-биологические критерии, которые позволили бы прогнозировать возможность достижения эффекта при продолжении лечения в прежнем режиме после первичного прогрессирования [19].

Таблица 4 / Table 4

Клинические показатели больных в зависимости от результатов продолжения лечения ниволумабом после первичного прогрессирования [19]

Clinical indicators of patients depending on the results of continued treatment with nivolumab after primary progression [19]

Характеристика		Уменьшение суммы максимальных диаметров очагов ≥ 30 % после продолжения лечения ниволумабом ($n = 20$)	Уменьшение суммы максимальных диаметров очагов < 30 % после продолжения лечения ниволумабом ($n = 133$)
Медиана возраста		60 (29–71)	62 (36–85)
Прогноз по MSKCC	благоприятный	11 (55 %)	47 (35 %)
	промежуточный	8 (40 %)	62 (47 %)
	неблагоприятный	–	24 (18 %)
Статус по Карновскому, %	>90	16 (80 %)	94 (71 %)
	70–80	4 (20 %)	39 (29 %)
Наиболее частые локализации метастатических очагов	легкие	15 (75 %)	58 (44 %)
	лимфатические узлы	7 (35 %)	46 (35 %)
	печень	3 (15 %)	30 (23 %)
Число предшествующих режимов терапии	1	16 (80 %)	97 (73 %)
	2	4 (20 %)	36 (27 %)
Предшествующая системная терапия	сунитиниб	11 (55 %)	90 (68 %)
	пазопаниб	3 (15 %)	33 (25 %)
	акситиниб	2 (10 %)	14 (11 %)
	интерлейкин-2	2 (10 %)	9 (7 %)
	сорафениб	1 (5 %)	12 (9 %)
Медиана выживаемости с момента рандомизации до смерти, мес.		28,1	15,3

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна и Кеттеринга).

Вторая стратегия нивелирования негативных последствий псевдопрогрессирования связана с модификацией рентгенологических критериев ответа опухоли на лечение. Для оценки ответа опухоли на лечение Всемирная организация здравоохранения в 1981 г. предложила критерии, которые включали четыре варианта ответа: полный ответ (CR) — полное исчезновение всех очагов на срок не менее 4 недель; частичный ответ (PR) — уменьшение всех или отдельных опухолевых очагов ≥ 50 % при отсутствии прогрессирования остальных; стабилизация заболевания (SD) — уменьшение < 50 % или увеличение < 25 % при отсутствии новых очагов поражения; прогрессирование (PD) — увеличение > 25 % одного или нескольких очагов, либо появление новых.

В 2000 г. в связи с внедрением в широкую клиническую практику компьютерной томографии были предложены критерии RECIST, введены понятия измеряемых, неизмеряемых и маркерных (таргетных) очагов.

Измеряемые очаги — очаги, имеющие длинник в аксиальной плоскости ≥ 10 см при спиральной компьютерной томографии с толщиной срезов при реконструкции в 5 мм или ≥ 20 мм при шаговой компьютерной томографии с толщиной среза 10 мм. Неизмеряемые очаги: мелкие (до 10 мм), костные метастазы, лептоменингеальные метастазы, перикардальный и плевральный выпоты, очаги с кистозной или некротической трансформацией, лимфогенный канцероматоз кожи и легких. Маркерные очаги — очаги наибольшего диаметра (до 5 на орган, до 10 суммарно), пригодные для точного повторного измерения. Остальные относятся к немаркерным. Критерии ответа по RECIST: полный ответ (CR) — полное исчезновение всех маркерных очагов; частичный ответ (PR) — уменьшение > 30 % суммы максимальных размеров очагов; стабилизация заболевания (SD) — уменьшение ≤ 30 % или увеличение < 20 % при отсутствии новых очагов поражения; прогрессирование (PD) —

появление нового очага или увеличение суммы наибольших размеров ≥ 20 %.

С появлением таргетных препаратов изменился характер динамики опухоли в процессе лечения. В 2009 г. появилась модифицированная версия критериев ответа — RECISTv 1.1, где впервые появление новых очагов не рассматривалось как признак прогрессирования заболевания. С появлением новой генерации иммуноотропных препаратов был предложен ряд модифицированных шкал для оценки ответа опухоли на лечение: irRC (immune-related response criteria), irRECIST (immune-related RECIST), iRECIST (immune RECIST), imRECIST (immune-modified RECIST). Принципиальные отличия между ними заключаются в характере измерения очагов (линейные размеры или два взаимно перпендикулярных), базисном размере очагов (5 × 5 мм и ≥ 10 мм), числе оцениваемых таргетных очагов в каждом органе (5 в irRC и 10 в остальных). Но все эти шкалы требуют подтверждения прогрессирования при последующем исследовании в сроки 4–8 недель [21–25].

Третья стратегия связана с поиском молекулярных биомаркеров, которые помогли бы с большей точностью, чем рентгенологические методы, дифференцировать истинное и псевдопрогрессирование. В литературе есть указания на множество молекулярно-биологических компонентов, с помощью которых можно было бы осуществлять мониторинг лечения онкологических больных. Они связаны с оценкой гистологических, серологических маркеров, циркулирующих иммунных клеток, а также с использованием методов «жидкостной биопсии», при которой оценивается циркулирующая ДНК и/или циркулирующие опухолевые клетки. Большинство публикаций связаны с теоретическим обоснованием возможности использования тех или иных маркеров у онкологических больных [25–28].

Принципиально рассматриваются четыре направления исследований.

I. Оценка биологического потенциала опухоли:

- биомаркеры опухолевых клеток — PD-L1, PD-L2, опухоль-ассоциированные антигены. Маркеры субпопуляций опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, PD-1, CTLA, CD25, CD45RO, CD11b, CD57, CD68, LAG-3;
- геномные маркеры: неоантигены, гены микросателлитной нестабильности. Геном опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: глубокий сиквенс T- и B-рецепторов;

- транскриптомный и эпигеномный анализ опухолевых клеток и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов;

- оценка функциональных маркеров: Ki-67, гранзим В.

II. Исследование клеток крови и ДНК:

- опухолевые биомаркеры: длинные и короткие цепи ДНК (ctDNA, ctRNA, miRNA), экзосомы. Биомаркеры опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: miRNA, аутоантитела, цитокины и хемокины, HLA-гаплотип;
- оценка циркулирующих опухолевых и иммунокомпетентных клеток.

III. Проточная цитометрия:

- фенотипическая и функциональная характеристика иммунных клеток: активированных (CD3, CD4, CD8, Ki-67, CTLA-4, PD-1, LAG-3, ICOS, TIM-3); регуляторных (CD3, CD4, CD25, FOXP3, CD127, Ki-67, CD45 RA); клеток памяти (CD45 RO); миелоидных клеток супрессорного происхождения (CD14+HLADR^{low});
- детекция и функциональная характеристика циркулирующих опухолевых клеток (CTC).

IV. Антиген-специфический мониторинг T-лимфоцитов: связывание, клональная активация, характеристика T-клеточного рецептора и HLA.

ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛИНИЯХ I И II. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (РНЦРХТ) МЗ РФ проводилось исследование, в котором оценивались отдаленные результаты лечения больных диссеминированным ПКР, получавших лечение в прежнем режиме после констатации факта прогрессирования по данным компьютерной томографии. В исследовании были использованы данные 42 больных. Первая линия лечения включала различные варианты химио- и иммунотерапии, основными из которых были два режима: 1) альфарон (рекомбинантный IFN- α) по 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с авастинном (бевацизумаб) в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней; 2) альфарон (рекомбинантный IFN- α) по 9 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно в комбинации с рефнотом (рекомбинантный TNF- α — тимозин $\alpha 1$) в дозе 200 000 ЕД подкожно 2 раза в неделю и эндоксаном (циклофосфамид)

в дозе 50 мг перорально ежедневно. Больные получали от 2 до 12 циклов лечения после первичного прогрессирования. Во второй линии больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней. Каждые 8 недель проводилось компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением. Оценка ответа на лечение осуществлялась с использованием критериев RECISTv 1.1.

Параллельно с рентгенологической оценкой ответа опухоли на лечение у больных оценивалась динамика иммунологических факторов. Были изучены три группы параметров.

1. Цитокины: IL-2, 4, 6, 8, 10, 12.

2. Лимфоциты и их субпопуляции: CD3+CD16– (зрелые Т-лимфоциты), CD3+CD8+ (цитотоксические лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD4+CD8+ (дубль-позитивные Т-клетки), CD16+CD56+HLA DR+ (активированные натуральные киллеры), CD3+CD16+CD56+ (TNK-клетки), CD4+CD25+FoxP3 (Т-регуляторные клетки), CD3+ HLA DR+ (активированные Т-клетки), αβ-Т (альфа/бета Т-клетки), γδ-Т (гамма/дельта Т-клетки). Уровень лимфоцитов и их субпопуляций оценивали в перифериче-

ской крови. Анализ цитокинового профиля проводили в два этапа. На первом этапе определяли сывороточную концентрацию, на втором проводили исследование в культуре клеток, где определяли их потенциал путем оценки спонтанной и индуцированной продукции цитокинов. Оценка лимфоцитов, их субпопуляций и цитокинового профиля проводилась в одно и то же время суток, чтобы избежать влияния циркадных колебаний. Линейный регрессионный анализ позволил выявить, что на возможность достижения клинического эффекта после первичного прогрессирования оказывают влияние спонтанная продукция IL-10 и IL-4, индуцированная продукция IL-8 и TNF-α, а также абсолютная концентрация TNK-клеток (CD3+CD16+56+, табл. 5). Параметры прогностической модели, созданной на основе многофакторного анализа, отражены в табл. 6.

Больные, у которых удалось достичь клинического эффекта без смены тактики лечения после первичного прогрессирования, относились, в основном, к группам благоприятного и промежуточного прогноза по MSKCC. У большей части больных статус по Карновскому был более 90 %, выявлялось

Таблица 5 / Table 5

Иммунологические факторы, влияющие на возможность достижения клинического эффекта после первичного прогрессирования

Immunological factors affecting the possibility of achieving a clinical effect after primary progression

Параметр	β	М	Me	95 % ДИ	p
IL-10, спонтанная продукция, пг/мл	-6,47	109	65	51–112	0,002
IL-8, индуцированная продукция, пг/мл	2,7	1830	2760	1600–3450	0,034
IL-4, спонтанная продукция, пг/мл	-3,8	82	94	73–89	0,047
TNF-α, индуцированная продукция, пг/мл	2,9	875	950	743–1119	0,003
CD3+CD16+56+ · 10 ⁹ /л	1,9	412	286	114–437	0,048

Примечание. β — коэффициент уравнения регрессии; М — среднее арифметическое; Me — медиана; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

Таблица 6 / Table 6

Параметры прогностической модели на основе многофакторного анализа

Parameters of the prognostic model based on multivariate analysis

Фактор риска	Интервал, определяющий риск	Относительный риск
IL-10, спонтанная продукция, пг/мл	<70 (+); >70 (-)	1,6
IL-8, индуцированная продукция, пг/мл	<1200 (-); >1200 (+)	2,5
IL-4, спонтанная продукция, пг/мл	<90 (+); >90 (-)	3,8
TNF-α, индуцированная продукция, пг/мл	<800 (-); >800 (+)	4,2
CD3+CD16+56+ · 10 ⁹ /л	<300 (-); >300 (+)	2,9

Таблица 7 / Table 7

Характеристика групп больных с клиническим эффектом после первичного прогрессирования
Characterization of groups of patients with clinical effect after primary progression

Характеристика		I линия (n = 42)		II линия (n = 11)	
		SD (n = 34)	PR (n = 8)	SD (n = 8)	PR (n = 3)
Прогноз по MSKCC	благоприятный	8 (23,5 %)	3 (37,5 %)	2 (25 %)	2 (66,7 %)
	промежуточный	22 (64,7 %)	5 (62,5 %)	5 (62,5 %)	1
	неблагоприятный	4 (11,8 %)	–	1	–
Статус по Карновскому, %	>90	28 (82,4 %)	6 (75 %)	7 (87,5 %)	3 (100 %)
	70–80	6 (17,6 %)	2 (25 %)	1	–
Наиболее частые локализации метастатических очагов	легкие	22 (64,7 %)	8 (100 %)	7 (87,5 %)	3 (100 %)
	лимфатические узлы	14 (41,2 %)	3 (37,5 %)	6 (75 %)	1
	печень	3 (8,8 %)	–	2 (25 %)	–
	кости	5 (14,7 %)	2 (25 %)	1	–
Иммунологические факторы риска	1	12 (35,3 %)	6 (75 %)	2 (25 %)	3 (100 %)
	2–3	14 (41,2 %)	2 (25 %)	6 (75 %)	–
	более 3	8 (23,5 %)	–	–	–
Медиана с момента первичного прогрессирования до смерти, мес.		39	–	23,5	–
Медиана с момента рандомизации до смерти, мес.		52	–	33,1	–

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна и Кеттеринга).

менее трех иммунологических факторов риска, метастатические очаги чаще выявлялись в легких и лимфатических узлах (табл. 7).

В подгруппе больных, у которых достигнут частичный ответ после первичного прогрессирования и в первой, и во второй линиях, более половины больных живы. Медиана выживаемости не достигнута. В первой линии в подгруппе с одним иммунологическим фактором риска медиана времени с момента первичного прогрессирования до смерти составила 46 мес., с двумя — 37, с тремя — 32 мес. Таким образом, отмечается тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения с увеличением числа иммунологических факторов риска, что может использоваться в качестве прогностического фактора при выборе дальнейшей тактики лечения при прогрессировании.

Продолжение лечения в прежнем режиме на фоне прогрессирования позволяет получить клинический эффект через длительный период времени, в течение которого существенно меняется рентгенологическая картина заболевания. Нами описано четыре варианта рентгенологических паттернов после прогрессирования: 1) длительная стабилизация; 2) длительная стабилизация с последующим частичным ответом; 3) разнонаправленная

динамика очагов; 4) увеличение очага с последующим центральным некрозом и регрессом. Разнонаправленная динамика, центральный некроз, а также прогрессирование только за счет роста ранее существующих очагов служат аргументами в пользу сохранения прежнего режима лечения.

Идея продолжения лечения на фоне прогрессирования не нова. M. Burotto et al. в 2014 г. продемонстрировали, что продолжение лечения сунитинибом после прогрессирования приводит к достоверному снижению скорости роста опухолевой массы по сравнению с теми больными, которым препарат был отменен. Иммунологические исследования у больных, получавших сунитиниб, продемонстрировали, что его эффект отчасти связан с блокадой иммуносупрессивных компонентов (T-регуляторные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения). Таким образом, препараты, даже косвенно связанные с изменением баланса эффекторных и иммуносупрессорных механизмов, могут приводить к ситуации, когда необходимо проводить дифференциальную диагностику между истинным и псевдопрогрессированием [29].

В настоящее время у больных диссеминированным ПКР II и III фазы клинических испытаний

проходят несколько блокаторов ко-ингибирующих молекул, а также препараты, ингибирующие функции Т-регуляторных клеток, супрессорных клеток миелоидного происхождения. Внедрение их в клиническую практику потребует новых подходов к оценке эффективности лечения. Наиболее перспективным направлением на современном этапе представляется комбинация оценки молекулярно-биологических параметров с усовершенствованными рентгенологическими методами, включая волюметрию очагов и оценку динамики метастазов во времени [22, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Mechanisms Underneath the Efficacy of Cancer Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(11):895-902. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0197>.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Soraafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3312-3318. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511>.
5. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287-1296. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010>.
6. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-2281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>.
7. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-2143. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5561>.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116(18):4256-4265. <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473-1482. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00290-9).
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
11. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):507-524. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>.
12. Bedke J, Gauler T, Grunwald V, et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2017;35(2):179-188. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-5>.
13. Onesti CE, Freres P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):35-38. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.47>.
14. Wong AS, Thian YL, Kapur J, et al. Pushing the limits of immune-related response: a case of "extreme pseudoprogression". *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(7):1105-1111. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2167-3>.
15. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>.
16. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30(3):385-396. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz003>.
17. Soria F, Beleni AI, D'Andrea D, et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol.* 2018;36(11):1703-1709. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2264-0>.
18. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1179-1186. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0775>.
19. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol.* 2017;72(3):368-376. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.037>.
20. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.
21. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-7420. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>.
22. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3): e143-e152. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30074-8).
23. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy:

- immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3936-3943. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0895>.
24. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):850-858. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.1644>.
25. Weiss GJ, Beck J, Braun DP, et al. Tumor Cell-Free DNA Copy Number Instability Predicts Therapeutic Response to Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5074-5081. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0231>.
26. Smith AD, Roda D, Yap TA. Strategies for modern biomarker and drug development in oncology. *J Hematol Oncol.* 2014;7:70. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0070-8>.
27. Nirschl CJ, Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):4917-4924. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1972>.
28. Addey C, White M, Dou L, et al. Functional plasticity of antigen-specific regulatory T cells in context of tumor. *J Immunol.* 2011;186(8):4557-4564. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003797>.
29. Burotto M, Wilkerson J, Stein W, et al. Continuing a cancer treatment despite tumor growth may be valuable: sunitinib in renal cell carcinoma as example. *PLoS One.* 2014;9(5):e96316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096316>.
30. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, et al. Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation. *Oncologist.* 2017;22(6):667-679. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0435>.

Сведения об авторах:

Олег Евгеньевич Молчанов — д-р мед. наук, руководитель отдела фундаментальных исследований. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molchanovo@mail.ru.

Игорь Юрьевич Лисицын — канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: urologlis@mail.ru.

Information about the authors:

Oleg E. Molchanov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Basic Research. Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molchanovo@mail.ru.

Igor Yu. Lisitsyn — Candidate of Medical Science, Urologist, Urology Department. Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: urologlis@mail.ru.