

**ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»**



Журнал «Онкоурология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

[www.oncurology.abvpress.ru](http://www.oncurology.abvpress.ru)

# ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

**Адрес редакции:**  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять по адресу: 115478,  
Москва, Каширское шоссе, 24  
проф. Б.П. Матвееву  
e-mail: [roou@roou.ru](mailto:roou@roou.ru)

Заведующая редакцией **А.Г. Шерай**  
Координатор **А.А. Киричек**  
[akirdoctor@gmail.com](mailto:akirdoctor@gmail.com)

**Корректор А.К. Балихина**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.А. Прокофьева**  
Служба подписки и распространения  
**И.В. Шураева, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Руководитель проекта **А.И. Беликова**  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

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

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

Онкоурология. 2016.  
Том 12. № 1. 1–114

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии  
ООО «ГК «МОРЕ»

Тираж 4000 экз.

[www.oncurology.abvpress.ru](http://www.oncurology.abvpress.ru)

**1** **ТОМ 12**  
**'16**

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Матвеев Борис Павлович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Аляев Юрий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Карякин Олег Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

**Лоран Олег Борисович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

**Русakov Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Велиев Евгений Ибадович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, врач-уролог ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» (Москва, Россия)

**Винаров Андрей Зиновьевич**, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Галеев Ринат Харисович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, Россия)

**Говоров Александр Викторович**, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

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

**Зырянов Александр Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» (Тюмень, Россия)

**Каприн Андрей Дмитриевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК ФГБОУ «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

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

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

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

**Матвеев Всеволод Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Перлин Дмитрий Владиславович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград, Россия)

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

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

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

**Фигурин Константин Михайлович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Шапльгин Леонид Васильевич**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Переверзев Андрей Сергеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (Украина)

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

#### РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

**Камолов Баходур Шарифович**, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Браузи Маурицио**, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериастрического медицинского университета (Италия)  
**Брацлавский Геннадий**, профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинского университета штата Нью-Йорк (США)

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

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

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

**Кутиков Александр**, онкоуролог, ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

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

**Носов Дмитрий Александрович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Ситдыкова Мария Эдуардовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Ткачёв Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Юнкер Керстин**, к.м.н., профессор, клиника и поликлиника взрослой и детской урологии при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия)

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



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

In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

[www.oncurology.abvpress.ru](http://www.oncurology.abvpress.ru)

# CANCER UROLOGY

QUARTERLY  
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL  
JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

1  
VOL. 12  
'16

**Editorial Office:**

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

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

Managing Editor **A.G. Shegay**

**Coordinating Editor A.A. Kirichek**

[akirdoctor@gmail.com](mailto:akirdoctor@gmail.com)  
**Proofreader A.K. Balikhina**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up E.A. Prokofyeva**

**Subscription & Distribution Service**

**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
**Project Manager A.I. Belikova**  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2016.  
Vol. 12. No 1. 1-114  
© PH "ABV-Press", 2016  
Pressa Rossii catalogue index:  
42169

Printed at the GROUP SEA Ltd.  
4,000 copies

[www.oncurology.abvpress.ru](http://www.oncurology.abvpress.ru)

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)**

**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF**

**Alyaev Yuriy G., MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)**

**Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, Medical Radiology Research Center n.a. A.F. Tsyb (Obninsk, Russian Federation)**

**Loran Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)**

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

**EXECUTIVE EDITOR**

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

**EDITORIAL BOARD**

**Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Urologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)**

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

**Galeev Rinat K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Academy for Postgraduate Education; Head of the Division of Kidney Transplantation, Republican Clinical Hospital (Kazan, The Republic of Tatarstan, Russian Federation)**

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

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

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

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

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

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

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

**Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)**

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

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

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

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

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

**Figurin Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)**

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

**Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor (Moscow, Russian Federation)**

#### FOREIGN MEMBERS

**Pereverzev Andrey S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)**

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

#### EDITORIAL COORDINATOR

**Kamolov Bakhodur Sh., MD, PhD, Professor and Senior Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)**

#### EDITORIAL COUNCIL

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

**Bratslavsky Gennady, MD, Professor and Chairman Department of Urology, SUNY Upstate Medical University (USA)**

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

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

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

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

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

**Nosov Dmitri A., MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)**

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

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

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

**Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)**

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

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

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

**Junker Kerstin, MD, Professor, dr. med. Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrbergerstrasse (Homburg, Germany)**

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

### Рак почки

- Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский*  
 Применение сунитиниба в реальной клинической практике  
 у больных метастатическим раком почки ..... 14

### Рак мочевого пузыря

- Т.И. Набебина, А.И. Ролевич, А.Ч. Дубровский, С.А. Красный*  
 Межисследовательская воспроизводимость определения  
 морфологических параметров при раке мочевого пузыря  
 без мышечной инвазии с неблагоприятным прогнозом ..... 21
- Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.В. Сергеев, В.А. Фадеев,  
 А.Ю. Ульянов, Я.С. Савашинский, С.С. Касьяненко*  
 Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. ... 29
- О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов*  
 Поздние результаты лечения и качество жизни после экзентерации органов таза  
 у женщин ..... 36
- В.А. Перепечай, О.Н. Васильев, И.М. Спицын, М.И. Коган*  
 Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов  
 уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра ..... 42

### Рак предстательной железы

- С.А. Красный, Д.Т. Тарендь, С.А. Семёнов*  
 Результаты скрининга рака предстательной железы  
 и проблема гипердиагностики заболевания в Республике Беларусь ..... 58
- Р.А. Гафанов*  
 Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком  
 предстательной железы ..... 63
- Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран*  
 Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии  
 при местно-распространенном раке предстательной железы  
 в зависимости от срока оперативного вмешательства. .... 69
- В.А. Бирюков, Н.А. Горбань, О.Б. Карякин, Д.В. Неледов, А.Д. Каприн*  
 Протоковый рак предстательной железы ..... 74
- А.В. Мищенко, Н.А. Рубцова, Б.Я. Алексеев,  
 С.Б. Петров, А.М. Беляев, А.Д. Каприн*  
 Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной  
 томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2 ..... 81

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

- М.И. Давидов, Т.Б. Пономарева*  
Эндометриоз под маской рака мочевого пузыря  
(обзор литературы и описание трех собственных наблюдений) ..... 90
- М.Б. Зингеренко, Д.Л. Ротин, Д.А. Лахно*  
Экстратестикулярная шваннома мошонки.  
Клинический случай и обзор литературы. .... 97
- А.В. Хайленко, К.М. Фигурин, Г.Д. Айрапетова, О.А. Халмурзаев, К.О. Хафизов*  
Клиническое наблюдение пациента с синхронными опухолями левой почки  
и правого мочеточника. Описание клинического случая ..... 102

**ОБЗОР**

- С.К. Зырянов, М.Ю. Фролов, И.Н. Дьяков*  
Клинико-экономическая оценка применения пазопаниба  
в терапии распространенного рака почки ..... 106

**DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF URINARY SYSTEM TUMORS**

**Renal cancer**

*B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, A.S. Kalpinsky*

Use of sunitinib in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice . . . . . 14

**Urinary bladder cancer**

*T. Nabebina, A. Rolevich, A. Dubrovsky, S. Krasny*

Interobserver reproducibility of pathological variables in patients  
with high grade non-muscle invasive bladder cancer . . . . . 21

*B.K. Komyakov, B.G. Guliev, A.V. Sergeev, V.A. Fadeev,  
A. Yu. Ulyanov, Ya.S. Savashinsky, S.S. Kasyanenko*

Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy . . . . . 29

*O.B. Loran, A.V. Seregin, Z.A. Dovlatov*

Late results of treatment and quality of life in women after pelvic exenteration . . . . . 36

*V.A. Perepechai, O.N. Vasilyev, I.M. Spitsyn, M.I. Kogan*

Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types  
of urine derivation: 20-year experience of a surgery center . . . . . 42

**Prostate cancer**

*S.A. Krasnyi, D.T. Tarend, S.A. Semenov*

The results of prostate cancer screening and the problem of the hyperdiagnosis  
of the disease in the Republic of Belarus . . . . . 58

*R.A. Gafanov*

Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive  
prostate cancer . . . . . 63

*E.I. Veliev, E.A. Sokolov, O.B. Loran*

Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy  
for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention. . . . . 69

*V.A. Biryukov, N.A. Gorban, O.B. Karyakin, D.V. Neledov, A.D. Kaprin*

Ductal prostate cancer . . . . . 74

*A.V. Mishchenko, N.A. Rubtsova, B.Ya. Alekseev,*

*S.B. Petrov, A.M. Belyaev, A.D. Kaprin*

A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance  
imaging according to the PI-RADSv2 guidelines . . . . . 81

**CLINICAL NOTES**

- M.I. Davidov, T.B. Ponomareva*  
**Bladder endometriosis mimicking urinary bladder carcinoma: A review of literature and a description of 3 own cases** . . . . . 90
- M.B. Zingerenko, D.L. Rotin, D.A. Lakhno*  
**Intrascrotal extratesticular schwannoma: A clinical case and a review of literature** . . . . . 97
- A.V. Khailenko, K.M. Figurin, G.D. Airapetova, O.A. Khalmurzaev, K.O. Khafizov*  
**Clinical observation of a patient with synchronous tumors of the left kidney and right ureter: A case report** . . . . . 102

**REVIEW**

- S.K. Zyryanov, M.Yu. Frolov, I.N. Dyakov*  
**Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer** . . . . . 106

## Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев [byalekseev@mail.ru](mailto:byalekseev@mail.ru)

Ежегодно в мире регистрируют более 200 тыс. новых больных почечно-клеточным раком (ПКР). У 25 % первичных больных при обследовании диагностируют метастатический ПКР (мПКР) и у 20–40 % больных после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Ингибиторы тирозинкиназ продемонстрировали эффективность в лечении мПКР в рандомизированных исследованиях. Клинические исследования проводят на тщательно отобранной популяции пациентов, как правило, это больные светлоклеточным ПКР, без метастазов в головном мозге и с хорошим соматическим статусом. В реальной клинической практике популяция больных мПКР более гетерогенна, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, в связи с чем возникает вопрос об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов в этих группах больных.

В статье представлены данные проведенных клинических исследований с применением сунитиниба с расширенными критериями включения и нерандомизированных исследований, в которых доказана клиническая эффективность сунитиниба у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головном мозге и у пожилых пациентов. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами со светлоклеточным мПКР оказалась сопоставимой.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-14-20

### Use of sunitinib in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice

*B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko, A. S. Kalpinsky*

*P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Passage, Moscow 125284, Russia*

Over 200,000 new cases of renal-cell carcinoma (RCC) are notified worldwide every year. Examinations diagnose metastatic RCC (mRCC) in 25 % of primary patients; and after radical surgery 20–40 % of the patients are further diagnosed with disease progression and metastases. Randomized trials have demonstrated the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in treating mRCC. Clinical trials are conducted on a carefully selected population of patients; the latter have generally clear-cell RCC without brain metastases and a good somatic status. In real clinical practice, the population of patients with mRCC is more heterogeneous; there are patients with non-clear cell mRCC, brain metastases, and an ECOG somatic status > 1; this raises the question as to whether it is effective and appropriate to use target agents in these patient groups. The paper gives the data of performed clinical trials using sunitinib with expanded inclusion criteria and those of non-randomized trials that have proven the clinical efficacy of the drug in patients with a poor prognosis, non-clear cell mRCC, and brain metastases, as well as in the elderly. Despite lower objective response rates, the progression-free survival rates in this category of patients have proven to be comparable to those in patients with clear cell mRCC.

**Key words:** metastatic renal-cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, в 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПКР и 143 369 пациентов погибло от этого заболевания [1].

В России в 2014 г. зарегистрировано 22 234 новых случая заболевания ПКР, что составило 3,92 %

в структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39 %). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2014 г. составило 8430, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагности-

кой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2].

Прогноз заболевания больных метастатическим ПКР (мПКР) значительно улучшился с появлением таргетных препаратов. Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты в исследованиях III фазы: увеличение выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований были проведены на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами мПКР, без метастазов в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1. В связи с тем, что в рутинной практике часто наблюдаются больные с несветлоклеточными вариантами ПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов в этой группе пациентов.

Более 85 % больных мПКР — это больные светлоклеточным мПКР, у многих из них выявляется мутация гена *von Hippel-Lindau* (VHL) и активирован патогенетический путь, ассоциированный с фактором, индуцированным гипоксией HIF (Hypoxia-Inducible Factor) и сосудисто-эндотелиальным фактором роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), при которых эффективно применение таргетной терапии. При несветлоклеточных вариантах мПКР, мутации гена *VHL* обычно не обнаруживают, однако гиперэкспрессия рецепторов VEGF и/или их лигандов у больных папиллярным и хромофобным мПКР, как правило, выявляют. Кроме того, у больных хромофобным мПКР обнаруживают избыточную экспрессию киназы KIT, а у больных папиллярным раком — мутации *c-Met* (наследственный папиллярный ПКР 1-го типа) и мутации фумаратгидратазы (папиллярный ПКР 2-го типа). Эти изменения в конечном итоге также приводят к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией и в результате ведущего к избыточной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецепторы которых являются мишенями для большинства таргетных препаратов и в частности для сунитиниба, в связи с чем применение таргетной терапии у данной группы больных также активно изучается [3].

T.K. Choueiri и соавт. одни из первых опубликовали статью, посвященную изучению роли ингибиторов тирозинкиназ сунитиниба и сорафениба у больных папиллярным и хромофобным вариантами мПКР. В многоцентровое исследование включили 53 больных мПКР, причем метастатическое поражение более чем 2 областей выявили у 16 (30 %) из 53 больных, и 33 (62 %) пациента получили предшествующую те-

рапию (цитотикины — 49 %, химиотерапию — 23 %, бевацизумаб — 4 % и гормональную терапию — 1 %). Папиллярный мПКР диагностировали у 41 (77 %) пациента и у 12 (23 %) — хромофобный мПКР. Сунитиниб получили 20 (38 %) больных и сорафениб — 33 (62 %) пациента. По данным авторов, общая частота объективных ответов составила 10 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ включенных больных — 8,6 и 19,6 мес соответственно. Показатели частоты объективных ответов и ВБП оказались больше и продолжительнее в группе больных хромофобным мПКР (25 % и 10,6 мес), чем в группе с папиллярным вариантом мПКР (4,8 % и 7,6 мес). На фоне лечения сунитинибом частота объективных ответов составила 15 % против 6 % в группе пациентов, получавших сорафениб. ВБП также оказалась более продолжительной у больных, получавших сунитиниб, чем у получавших сорафениб (11,9 мес против 5,1 мес,  $p = 0,002$ ). Несмотря на невысокую частоту объективных ответов, в заключении авторы сделали выводы об эффективности применения сунитиниба у больных хромофобным и папиллярным вариантами мПКР [4, 5].

J.-L. Lee и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы по изучению эффективности таргетной терапии сунитинибом у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование не включали больных раком собирательных трубочек и больных с наличием опухолей с саркоматоидным компонентом без четко идентифицируемых вариантов мПКР. Пациенты получали сунитиниб в стандартной дозировке 50 мг в день, в режиме 4 нед лечения и 2 нед перерыва. У 24 (77 %) из 31 включенного больного в анамнезе была нефрэктомия. Согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center – Мемориал Слоан-Кеттеринг онкологический центр) неблагоприятный прогноз зарегистрировали у 8 (26 %) пациентов и промежуточный прогноз — у 14 (45 %). Папиллярный мПКР выявили у 22 (71 %) пациентов, хромофобный мПКР — у 3 (10 %). Частичный ответ зарегистрировали у 11 (36 %) пациентов и стабилизацию опухолевого процесса — еще у 17 (55 %). Средняя продолжительность ответа составила — 12,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,3–19,1), а медиана ВБП — 6,4 мес (95 % ДИ 4,2–8,6). Медиана времени наблюдения составила 18,7 мес (95 % ДИ 13,7–23,7), а медиана ОВ — 25,6 мес (95 % ДИ 8,4–42,9). Профиль токсичности препарата был таким же, как в предыдущих исследованиях [3].

Группа исследователей во главе с V. Kunene провели ретроспективный анализ результатов лечения 23 пациентов мПКР с саркоматоидным компонентом, которые получили таргетную терапию сунитинибом. Авторы оценили ОВ, ВБП и частоту объективных ответов, а также изучили влияние на клинический исход функционального статуса, прогностической группы

риска и доли саркоматоидного компонента. Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 5,0–21,2). Медиана ВВП составила 5,7 мес (95 % ДИ, 3,2–12,6). Объективный ответ зарегистрировали у 7 (30 %) пациентов, стабилизацию заболевания – у 5 (22 %) и прогрессирование заболевания – у 11 (48 %) больных. Медиана ОВ 13 (56,5 %) больных с функциональным статусом 0–1 составила 20,9 мес (95 % ДИ, 9,7–63,3), тогда как медиана ОВ 10 (43,5 %) пациентов с функциональным статусом 2–3 составила 5,0 мес (95 % ДИ 1,1–16,5). Объективный ответ наблюдали только у 13 (56,5 %) больных с функциональным статусом 0–1. Группы прогноза по критериям Heng и процент саркоматоидного компонента не оказывали влияния на исходы лечения. Сунитиниб продемонстрировал эффективность у больных мПКР с саркоматоидной дифференцировкой, особенно у пациентов с хорошим функциональным статусом. Авторы сделали выводы, что правильный отбор пациентов и рискадаптированная терапия остаются важным направлением у данной группы больных [6].

В 2016 г. А. Armstrong и соавт. опубликовали заключительные результаты международного рандомизированного исследования ASPEN, в котором оценили эффективность таргетной терапии препаратами эверолимус или сунитиниб у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование включили больных всех групп риска по MSKCC, которым не проводили ранее системной терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 и стратифицировали в зависимости от гистологического варианта опухоли и групп риска. В период с сентября 2010 по октябрь 2013 г. в исследование включили 108 пациентов из 17 центров и 3 стран, 57 больных рандомизировали в группу эверолимуса и 51 пациента – в группу сунитиниба. Больные получали терапию в стандартных дозировках и режиме. Средний возраст больных составил 63 года, в исследовании преобладали мужчины (75 %). У 66 % пациентов верифицировали папиллярный вариант мПКР, у 15 % – хромофобный мПКР и у 19 % – неклассифицируемые варианты мПКР. В исследовании преобладали больные с благоприятным (27 %) и промежуточным (59 %) прогнозом по критериям MSKCC. На момент закрытия исследования в декабре 2014 г. зарегистрировали 87 случаев прогрессирования опухолевого процесса, 53 случая смерти и 2 пациента продолжали лечение. Лечение сунитинибом привело к увеличению ВВП по сравнению с эверолимусом (8,3 мес (80 % ДИ 5,8–11,4) против 5,6 мес (5,5–6,0),  $p = 0,16$ ). Сунитиниб улучшал ВВП в группах благоприятного и промежуточного прогноза по MSKCC, а также у больных папиллярным и неклассифицируемым вариантами мПКР, в то время как эверолимус увеличивал показатели ВВП в группе неблагоприятного прогноза и у пациентов с хромофобным вариантом мПКР (табл. 1). Про-

филь токсичности препаратов был ожидаемым, наиболее распространенными побочными эффектами III–IV степени тяжести были гипертония – 12 (24 %) из 51 пациента в группе сунитиниба против 1 (2 %) из 57 пациентов в группе эверолимуса, инфекция – 6 (12 %) против 4 (7 %), диарея – 4 (10 %) против 1 (2 %), пневмонит – 0 против 5 (9 %), стоматит – 0 против 5 (9 %), и ладонно-подошвенный синдром – 4 (8 %) против 0). В заключение авторы отметили, что у пациентов с несветлоклеточными вариантами мПКР сунитиниб улучшал ВВП по сравнению с эверолимусом, однако ввиду неоднородности этой группы больных необходимо проведение исследований, учитывающих генетические, гистологические и прогностические факторы [7].

В стандартной клинической практике большая часть больных мПКР относится к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, но, тем не менее, 15–20 % пациентов – это группа неблагоприятного прогноза. Несмотря на улучшение результатов лечения при применении таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению группой больных с показателями ОВ менее 1 года. Согласно данным рандомизированного исследования в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в качестве препарата первой линии, является темсиrolimus, однако также существуют данные нерандомизированных исследований, в которых продемонстрирована эффективность сунитиниба в данной группе больных [8].

Так, J.-L. Lee и соавт. в исследование включили 88 больных мПКР неблагоприятного прогноза. Светлоклеточный мПКР диагностировали у 71 (81 %) больного. Нефрэктомия в анамнезе зарегистрирована у 52 (59 %) пациентов. Сунитиниб получили 76 (86 %) больных, сорафениб – 10 (11 %). У 19 (22 %) из 85 пациентов с наличием измеряемых очагов зарегистрировали объективный ответ, причем в группе сунитиниба частота объективных ответов была выше (16 %), чем в группе сорафениба (3 %). Таким образом, контроля над заболеванием достигли у 49 (56 %) больных. Медиана времени наблюдения в исследовании составила 29,6 мес, медиана времени до прогрессирования – 5 мес (95 % ДИ 3,5–6,5), а медиана ОВ – 9,3 мес (95 % ДИ 7,1–11,5). Независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на ОВ, были нейтрофилез, наличие костных метастазов и метастазов в лимфатических узлах, в то время как фактор наличия нефрэктомии в анамнезе не оказывал влияния. В заключение авторы отметили, что ингибиторы тирозинкиназ, и в частности сунитиниб, эффективны и хорошо переносятся больными мПКР с неблагоприятными факторами прогноза [9].

В настоящее время в литературе представлен ряд работ, в которых к неблагоприятным факторам мПКР относят наличие метастазов в печени и костях скелета.

**Table 1.** Results of the international randomized trial ASPEN [7]

Characteristic	Everolimus (n = 57)	Sunitinib (n = 51)	HR (80 % CI)	p
Median PFS (80 % CI), months	5,6 (5,5–6,0)	8,3 (5,8–11,1)	1,41 (1,03–1,92)	0,16
<i>Histologic subtypes of RCC</i>				
Papillary	5,5	8,1	1,52 (1,05–2,20)	–
Chromophobe	11,4	5,5	0,71 (0,31–1,65)	–
Unclassified	5,6	11,5	2,55 (1,01–6,45)	–
<i>Risk groups</i>				
Favorable	5,7	14,0	3,07 (1,51–6,28)	–
Intermediate	4,9	6,5	1,38 (0,96–2,00)	–
Poor	6,1	4,0	0,21 (0,06–0,69)	–
Median OS (95 % CI), months	13,2	31,5	1,17 (0,65–2,14)	0,60
<i>Objective response rate, %</i>	5	4	–	–
Complete response + partial response, %	12	31	–	–
Stable disease, %	67	61	–	–
Progression, %	16	4	–	–
Treatment-related adverse events (grade > III), %	47	65	–	–

Так, в ретроспективном исследовании, в которое в период с января 2005 по декабрь 2008 г. включили 139 больных мПКР, изучили влияние локализации метастазов на эффективность терапии сунитинибом. Авторы изучали влияние следующих факторов: наличие метастазов в печени, в костях, в легких и/или лимфатических узлах, интервал от нефрэктомии до начала системной терапии > 12 мес, уровень скорректированного кальция в сыворотке крови > 10 мг/дл, более 1 органа с метастатическим поражением, уровень лактатдегидрогеназы более 1,5 нормальных значений, общее состояние больного по шкале ECOG  $\geq$  1, уровень тромбоцитов > 400,000/мм<sup>3</sup> и нейтрофилов > 4,500/мм<sup>3</sup>. Медиана времени наблюдения составила 36,7 мес. Частота ответа составила 49 %, медиана ВБП – 12 мес, а медиана ОВ – 26 мес. При сравнительном анализе у больных с костными метастазами мПКР зарегистрировали меньшую частоту ответов на терапию (37 %), худшие показатели медианы ВБП (7 мес) и ОВ (18 мес) по сравнению с больными мПКР, у которых не было костных метастазов, у них частота ответов составила 55 %, медиана ВБП – 18 мес ( $p < 0,0001$ ) и медиана ОВ – 38 мес ( $p = 0,0001$ ). При многофакторном анализе наличие костных метастазов было главной независимой переменной, связанной с плохой ВБП ( $p < 0,003$ ) и ОВ ( $p = 0,04$ ). У па-

циентов с наличием только метастазов в легких и/или метастазов в лимфатических узлах наблюдали наибольшую частоту ответов (60 %), лучшие показатели медианы ВБП (19 мес против 11 мес;  $p = 0,011$ ) и более продолжительную медиану ОВ (21 мес против еще не достигнутых значений;  $p = 0,026$ ). При многофакторном анализе наличие метастазов в легких и/или лимфатических узлах было независимым фактором, связанным с самыми продолжительными показателями ВБП и ОВ ( $p = 0,04$ ). Наличие метастазов в печени не оказывало влияние на медиану ВБП (11 мес против 12 мес;  $p = 0,398$ ) и ОВ (19 мес против 26 мес;  $p = 0,213$ ). Таким образом, по данным авторов, наличие метастазов в костях у больных мПКР, получающих таргетную терапию сунитинибом, ассоциировано с неблагоприятными показателями частоты ответов, ОВ и ВБП [10].

Наиболее крупное исследование, в котором подтвердили эффективность использования таргетных препаратов у больных в различных группах прогноза, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции больных мПКР. В исследование включили больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов

**Table 2.** Characteristics of patients who received sunitinib with extended inclusion criteria [13]

Characteristic	Sunitinib (n = 4543)
Median age (range), years	59,0 (19,0–89,0)
> 65 y.o., n (%)	1485 (33)
Males/females, n (%)	3364/1179 (74/26)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>	
0	1868 (41)
1	1949 (43)
2	547 (12)
3	80 (2)
4	7 (<1)
<b>Histologic subtype, n (%)</b>	
Clear cell	4010 (88)
Non-clear cell	532 (12)
Prior nephrectomy, n (%)	4044 (89)
<b>Органы с метастазами, n (%)</b>	
Lung	3469 (76)
Lymph nodes	2333 (51)
Bones	1593 (35)
Liver	1236 (27)
Brain	338 (7)
<b>Prior systemic therapy, n (%)</b>	
Anti-angiogenic	440 (10)
Cytokine	3096 (68)
<b>Risk groups according to the modified MSKCC prognostic criteria, n (%)</b>	
Favorable	915 (20)
Intermediate	1495 (33)
Poor	1177 (26)
<b>Risk groups according to the IMDC prognostic risk models, n (%)</b>	
Favorable	988 (22)
Intermediate	2188 (48)
Poor	889 (20)

из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения мПКР. Согласно дизайну исследования включали больных с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей цитокиновой терапией или без нее, также включали больных с неблагоприятным прогно-

зом, возрастом старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами мПКР, бессимптомными метастазами в головном мозге и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG < 2. Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально, по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв – 2 нед [11–13].

С июня 2005 по декабрь 2007 г. в 52 странах мира в исследование включили 4577 больных. Анализ выполнили по результатам лечения 4543 больных мПКР, получивших не менее одной дозы сунитиниба. Популяцию больных составили 1485 (33 %) пациентов старше 65 лет, 338 (7 %) с метастазами в головном мозге, 634 (14 %) с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и 532 (12 %) с несветлоклеточными вариантами мПКР (табл. 2). Около 26 % больных относились к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям MSKCC. Медиана полученных курсов лечения составила 6 (1–57) с медианой продолжительности лечения 7,5 мес (95 % ДИ 6,9–7,8). Медиана времени наблюдения составила 13,6 мес (1–71,3) и была одинаковой для больных, которые ранее получали и не получали цитокиновую терапию. На момент проведения заключительного анализа 4298 (95 %) больных завершили лечение, из них 39 % больных прекратили лечение в связи с неэффективностью проводимой терапии, 21 % пациентов – по причине смерти, 16 % – в связи с возникновением серьезных побочных эффектов, 9 % больных отозвали согласие и 3 % пациентов выбыли из поля зрения в период наблюдения [13].

В анализ эффективности терапии включили 4219 больных мПКР, объективный ответ зарегистрировали у 16 % больных (95 % ДИ 15–17), причем у 63 (1 %) – полный ответ на лечение и у 597 (14 %) больных – частичный ответ. Показатели частоты объективных ответов в группах пациентов с предшествующей цитокиновой терапией и больных без предшествующей цитокиновой терапии, а также в группе пациентов старше и моложе 65 лет оказались сопоставимы (табл. 3). В целом 49 % пациентов потребовалось снижение дозировки сунитиниба. Дозу уменьшили до 37,5 мг/сут 34 % пациентов, до 25 мг/сутки – 15 %, а 1,5 мг/сут – 1 % пациентов. Семьдесят пациентов (2 %) получили терапию в дозе 37,5 мг/сут без перерывов. Снижение дозировок сунитиниба более часто отмечено у больных, ранее получавших терапию цитокинами, по сравнению с теми, кто ранее не получал цитокины (51 % против 47 %).

Частота объективных ответов в группе с метастазами в головном мозге составила 9 %, в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2–5 %, с несветлоклеточными вариантами мПКР – 8 % и в группе пациентов старше 65 лет – 14 %. Стабилизацию опухолевого процесса в течение не менее 3 мес в общей популяции больных наблюдали у 45 % больных. Частота стабилизации опухолевого процесса в группах

**Table 3.** Response evaluation according to RECIST in patients who received sunitinib with extended inclusion criteria (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) [13]

Characteristic	Total number of patients (n = 4219)	Prior cytokine therapy		Meaning				
		Yes (n = 2907)	No (n = 1312)	> 65 y.o. (n = 1386)	< 65 y.o. (n = 2833)	ECOG ≥ 2 (n = 587)	Non-clear cell RCC (n = 505)	Brain metastases (n = 324)
Number of patients	3353	2343	1010	1030	2323	300	379	215
Objective response, n (%)	660 (16)	444 (15)	216 (16)	195 (14)	465 (16)	32 (5)	42 (8)	30 (9)
Complete response, n (%)	63 (1)	34 (1)	29 (2)	8 (1)	55 (2)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)
Partial response, n (%)	597 (14)	410 (14)	187 (14)	187 (13)	410 (14)	31 (5)	38 (8)	27 (8)
Stable disease ≥ 3 months, n (%)	1893 (45)	1347 (46)	546 (42)	596 (43)	1297 (46)	149 (25)	217 (43)	107 (33)
Progression or stable disease ≤ 3 months, n (%)	800 (19)	552 (19)	248 (19)	239 (17)	561 (20)	119 (20)	120 (24)	78 (24)
Clinical efficacy, n (%)	2553 (61)	1791 (62)	762 (58)	791 (57)	1762 (62)	181 (31)	259 (51)	137 (42)

больных старше 65 лет и с несветлоклеточными вариантами ПКР были схожи с показателями в общей популяции исследуемых больных, в то время как частота стабилизации в группе пациентов с метастазами в головном мозге и с плохим соматическим статусом оказались ниже, чем в общей популяции (табл. 3) [13].

Медиана ВВП в общей популяции исследуемых больных составила 9,4 мес (95 % ДИ 8,8–10,0) и медиана ОВ – 18,7 мес (95 % ДИ 17,5–19,5) с незначительными различиями в группах больных с предшествующей цитокинотерапией и без нее. Показатели ВВП и ОВ у больных старше 65 лет (10,1 и 18,1 мес соответственно) сопоставимы с общей популяцией исследуемых больных и отличались в остальных группах. Наименьшие показатели ВВП и ОВ зарегистрировали в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2–3,5 и 5,7 мес, в группе с метастазами в головном мозге – 5,3 и 8,2 мес, а в группе с несветлоклеточными мПКР – 6 и 12,2 мес соответственно (табл. 4). Сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах по шкале MSKCC: в группе

благоприятного прогноза медиана ВВП и ОВ составили 15,0 мес (95 % ДИ 13,8–16,3) и 56,5 мес (95 % ДИ 41,6 – не достигнут), в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана ВВП и ОВ оказалась менее продолжительной – 10,6 мес (95 % ДИ 9,4–11,1) и 20,0 мес (95 % ДИ 18,4–21,3); 5,4 (95 % ДИ 5,1–5,7) и 9,1 мес (95 % ДИ 8,4–9,7) соответственно [13].

В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто регистрируемым негематологическим побочным эффектам относили диарею (47 %) и утомляемость (40 %), тошноту (36 %) и снижение аппетита (31 %), также регистрировали гипотиреоз всех степеней тяжести у 11 % больных. К наиболее частым побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (9 %) и тромбоцитопению (10 %), астению, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению (в каждом случае 7 %), а также артериальную гипертензию (6 %) и диарею (5 %). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести относительно низка и составляет не более 10 %, а большинство побочных

**Table 4.** Overall survival and progression-free survival of patients who received sunitinib with extended inclusion criteria [13]

Characteristic	Total number of patients (n = 4543)	Prior cytokine therapy		Meaning				
		Yes (n = 3096)	No (n = 1447)	> 65 y.o. (n = 1485)	< 65 y.o. (n = 3058)	ECOG ≥ 2 (n = 634)	Non-clear cell RCC (n = 532)	Brain metastases (n = 338)
Всего, n	4219	2907	1312	1386	2833	587	505	324
ВВП, мес	9,4	9,3	9,7	10,1	9,2	3,5	6,0	5,3
ОВ, мес	18,7	18,4	19,0	18,1	18,8	5,7	12,2	8,2

эффектов обратимы и не приводят к прекращению приема сунитиниба. При необходимости, нежелательные явления могут быть купированы подбором дозы или перерывом в приеме препарата [13].

Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов с неблагоприятным прогнозом, которых обычно не включают в клинические исследования. Полученные результаты обнадежили исследователей, поскольку значительная доля включенных больных – пожилые люди (33 % старше 65 лет), неблагоприятного прогноза (14 % – ECOG > 2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (12 %) и в 7 % с бессимптомными метастазами в головном мозге,

что в большей степени отражает характеристики общей популяции больных [11–13].

Таким образом, проведенные клинические исследования сунитиниба с расширенными критериями включения и другие ретроспективные исследования доказали клиническую эффективность у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами ПКР и пожилого возраста. Показатели частоты объективных ответов, ВБП у пожилых больных, пациентов с неблагоприятным прогнозом и с несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР оказалась сопоставимой, а ОВ незначительно уступала достигнутой в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Доступно по адресу [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014: morbidity and fatality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. (In Russ.)].
3. Lee J.-L., Ahn J.-H., Lim H. Y. et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2012;23: 2108–14.
4. Plantade B.A., Choueiri B.T., Escudier B.B. et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl): 244s;(abstract no. 5037).
5. Choueiri T.K., Plantade A., Elson P. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26: 127–31.
6. Kunene V., Miscoria M., Pirrie S. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinical outcome and survival after treatment with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):251–5.
7. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jan 12. pii: S1470-2045(15).
8. Santoni M., De Tursi M., Felici A. et al. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):697–709.
9. Lee J.-L., Park I., Park K. et al. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:687–93.
10. Beuselinck B., Rixe O., Oudard S. et al. Site of metastasis in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) and outcome of treatment with sunitinib. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl; abstr e15065).
11. Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:299. Abstr. 4503.
12. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. . Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8): 757–63.
13. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1): 12–9.

# Interobserver reproducibility in defining morphological parameters of patients with non-muscle-invasive bladder cancer with poor prognosis

T.I. Nabebina, A.I. Rolevich, A.Ch. Dubrovsky, S.A. Krasny

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology;  
Lesnoy settlement, Minsk region, 223 040, Republic of Belarus  
Contacts: Tatyana Ivanovna Nabebina nabebina.t@yandex.by

*Purpose – to evaluate the interobserver variability in grading and staging of non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma (UC) and to determine the prognostic value of data obtained from the second pathology review. Light microscopy of archived samples of 158 patients was redone during the study. We used statistical parameters in comparing the initial pathology conclusions with the data obtained after the second pathology review. We found high variability of histological conclusions as well as low interobserver agreement in defining morphological parameters. We revealed a tendency toward the higher UC grade after the second pathology review, pT1 category was confirmed in 40% patients and it was down staged to pTa in 60% cases.*

**Key words:** bladder cancer, grade, pT category, interobserver variability, prognostic value

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-21-28

## Introduction

Urothelial carcinoma of the bladder (UCB), also known as transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder, comprised of 2,7 % of all malignancies in the Republic of Belarus in 2013, accounting for 4,4 % of this cancer in males and 1,1 % in females. The incidence rate for TCC per 100.000 people was approximately 15,2 cases for males and 2,1 for females in 2009–2013 years [1]. Bladder cancer (BC) is the fifth most common malignancy in Western countries with the highest lifetime treatment costs per patient of all cancers [2]. Approximately 75–85 % of all patients with BC are initially diagnosed with «non-muscle-invasive disease» that is confined to the mucosa (pTa and carcinoma in situ – 70 % and 10 % of all cases, respectively) and submucosa (pT1–20 %) [3]. These tumors represent a heterogeneous group of malignancies with highly variable recurrence rates and progression up to muscle invasion. According to statistics, the risk of recurrence for TCC is from 15 % to 70 % within the first year after treatment, with the risk of further progression up to muscle invasion from 7 to 40 % within the first 5 years [3, 4].

Among the main factors that determine the aggressive behavior of non-muscle-invasive UCB is tumor morphology, which includes the grade (the 1973 WHO classification (G1-G3)), pT category (pTa, pT1), concomitant carcinoma in situ (CIS) [4]. There are significant differences in the definition of the tumor stage and grade when it is done initially and after the second pathology review by different specialists (interobserver variability) as well as by the same doctor (intraobserver variability). As tumor morphology is considered to be the main factor that determine the treatment strategy (repeat trans-

urethral resection, intravesical immunotherapy with BCG, cystectomy), the reproducibility of morphological results, as well as the fact of the second pathology review can significantly affect the therapeutic strategy and patient outcomes.

Therefore, the purpose of our study was to evaluate the reproducibility in grading and staging of non-muscle-invasive UCB, which was done by several specialists and to determine the prognostic value of data obtained from the second pathology review.

## Materials and methods

We studied a group of patients with non-muscle-invasive BC. All patients were after radical transurethral resection which was performed in the urology department of the RRPC OMR named after N.N. Alexandrov in 2004–2007. Some of them were treated with adjuvant intravesical BCG immunotherapy. We analyzed a range of characteristics which were suggested by EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) as the main criteria for predicting recurrence and progression up to muscle invasion. Among them were tumor grade (the 1973 WHO classification (G1 – G3)), pT category (pTa, pT1), concomitant CIS, multifocal disease (solitary, 2–7 tumors), tumor size (< 3 cm, ≥ 3 cm), the first recurrence time (primary tumor, <1 recurrence per year, >1 recurrence per year). Tumor grade, pT category and concomitant CIS are the most important prognostic factors for tumor progression with lamina propria invasion [4, 5]. We evaluated the progression risk index for every patient according to the presence and combination of parameters. We selected 158 patients with an estimated risk of progression ≥7 (unfavorable prognosis).

We redid the light microscopy of hematoxylin and eosin stained archived samples of 158 patients with TCC. The samples were reviewed by two experienced pathologists who participated in the study. In case of interobserver disagreement, the sample was viewed on one more microscope and the final conclusion was done only after an interobserver agreement was reached. Samples of 4 patients were excluded from further analysis due to the insufficient quantity and poor quality of the material.

Grade assessment of TCC was done according to the 1973 [6] and the 2004 [7] WHO classification systems as well as with the use of diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors [8]. According to this algorithm each parameter is given individual scores (from 0 to 3 for mitosis and cellular thickness, from 0 to 2 for cellular atypia, and an additional score for papillary fusion). These scores were combined to form a summed score allowing the tumors to be ranked as follows: 0–1 – urothelial papilloma, 2–4– low malignant potential carcinoma, 5–7 – low-grade TCC and 8–9 – high-grade TCC (table 1, 2) [8].

**Table 1.** Diagnostic scoring scheme for papillary transitional cell carcinoma grading

Parameter	Definition	Score
Mitosis	No	0
	< 5 per 10 high power field, ×40	1
	5–10	2
	> 10	3
Thickness of layers	< 7 layers with intact umbrella cells	0
	< 7 layers with the loss of umbrella cells	1
	> 7 layers with intact umbrella cells	2
	>7 layers with the loss of umbrella cells	3
Cellular atypia	No	0
	Diffuse in a random fashion, but with a mild degree	1
	Diffuse in a random fashion, but with a moderate to severe degree	2
Papillary fusion	No	0
	Yes	1

Submucosal invasion was defined as the prevalence of isolated tumor cells and variably sized nests with small clusters of tumor cells irregularly invading submucosa with fibrosis reaction of the stroma [9]. For the T1 substage, we used a system that discerns T1-microinvasive (pT1m) and T1-extensive-invasive (T1e) tumors [10]. If we found a solitary submucosal lesion of ≤0,5 mm (per 1 high power field, x 40), the tumor was defined as pT1m. If we found a solitary submucosal lesion of >0,5 mm or multiple microinvasive submucosal lesions, the tumor was defined as pT1e (fig. 1, 2).

We compared the initial pathology conclusions with the data obtained after the second pathology review, estimated the percent agreement figure, Cohen’s kappa coefficient and its 95 % confidence intervals (CI). We assessed progression free survival according to the grade and pT category which were known initially and after the second pathology review.

**Results**

Median age of patients with non-muscle-invasive BC was 64 (29-92) years. Incidence rates were higher in males compared to females with the male-female ratio of 3,2:1. Primary tumor was diagnosed in 100 (64,5 %) patients and 55 (35,5 %) patients had recurrent disease. Multifocal disease was found by cystoscopy in a majority of patients (n = 126; 81 %). The median number of lesions was 3 (2-21). Papillary tumor with a broad base was the most common pattern of tumor growth (n = 144; 93 %). Tumor size varied from 0,3 to 7,0 cm (median 2,5 cm). The main baseline characteristics of patients as well as cystoscopy findings are depicted in table 3.

Grade assessment was initially done in 128 (83,1 %) patients according to the 1973 WHO classification and in 26 (16,8 %) cases it was not specified. Tumor grading on well differentiated (G1), moderately differentiated (G2) and poorly differentiated (G3) tumors was done in 75 (58,6 %), 41 (32,0 %) and 12 (9,4 %) patients, respectively. Only 62 (48,4 %) patients among them had the same tumor grade after the second pathology review; in 52 (40,6 %) cases it was upstaged and in 14 (10,9 %) cases it was down staged. Furthermore, in 6 (4,7 %) cases the defined tumor grade was

**Table 2.** Histologic grading according to the 1998 WHO/ISUP classification

Neoplasms	Mitosis	Thickness of layers	Atypia	Papillary fusion	Score
UP – urothelial papilloma	0–1	0	0	0	0–1
IP – inverted papilloma	0–1	0–1	0–1	1	1–3
PUNLMP – papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	0–1	1–2	0	1	2–4
LGPUC – low-grade papillary urothelial carcinoma	2	1–3	1	1	5–7
HGPUC – high-grade papillary urothelial carcinoma	3	2–3	2	1	8–9

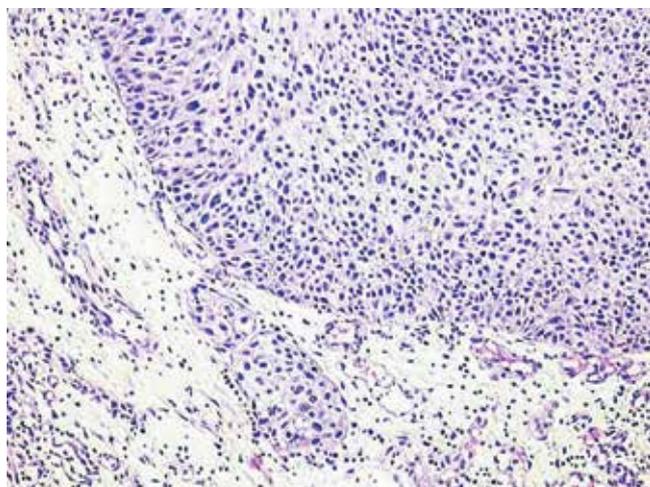


Fig. 1. Submucosal invasion, pT1m. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$

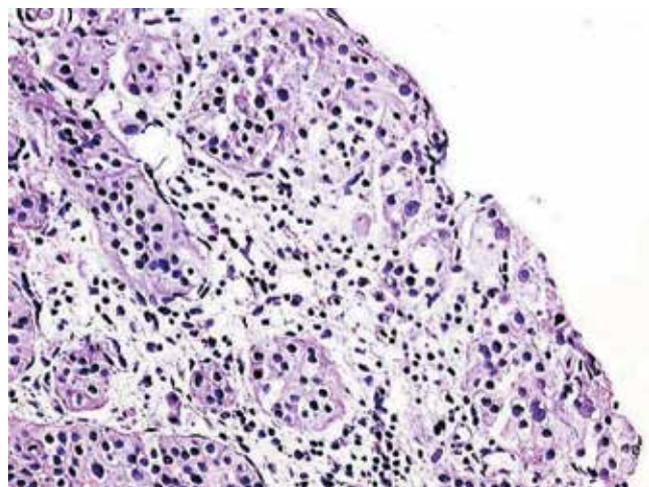


Fig. 2. Submucosal invasion, pT1e. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$

changed by more than 1 grade. Grade assessment was initially done in 124 (80,5 %) patients according to the 2004 WHO classification and in 30 (19,4 %) cases it was not specified. Low-grade tumors as well as high-grade tumors were defined in 103 (83,1 %) and 21 (16,9 %) patients, respectively. Only 66 (53,2 %) patients among them had the same tumor grade after the second pathology review; in 32 (25,8 %) cases it was upstaged and in 26 (20,9 %) cases it was down staged. The degree of agreement between the 1973 and the 2004 WHO classifications is depicted in table 4.

pTa stage was defined initially in 1 (0,6 %) case and pT1 stage – in 153 (99,4 %) patients. After the second pathology review these stages were defined in 93 (60,0 %) and 62 (40,0 %) patients, respectively. While in 1 patient with the initial pTa stage the diagnosis was confirmed after the pa-

thology review, only 62/153 (40,0 %) patients with pT1 stage had the same diagnosis and in 92/153 (60 %) cases it was down staged after the review. Distribution of patients as per the initial pT stage and results after the pathology revision is depicted in table 5. In comparison to initial conclusion, histological review led to the increase of the grade and decrease of the pT category (fig. 3).

According to our results, there was a low interobserver agreement in UC grade, which was independent of the grading system (the 1973 and the 2004 WHO classification). The accepted standard enabled to divide this agreement into slight agreement, slight (ns) agreement and fair agreement. The major agreement (moderate agreement) was reached in defining poorly differentiated TCC, the type which is primarily characterized by the loss of structural organization and anaplasia. We found no interobserver agreement (no agreement NS) in defining pT category. Interobserver agreement, done by different pathologists with the use of the 1973 and the 2004 WHO classification systems, as well as separate subgroups within these classifications and pT category are depicted in table 5.

Table 3. Baseline characteristics of patients (median age 64 (29–92) years) and cystoscopy findings

Characteristic	n	%
Gender		
females	37	24
males	118	76
Tumor		
primary	100	65
recurrent	55	35
Multifocal disease		
solitary	29	19
2–7 lesions	96	62
$\geq 8$ lesions	30	19
Macroscopic view of the tumor		
papillary	144	93
solid/ulcerating tumor	11	7
Maximum tumor size		
< 3 cm	81	52
> 3 cm	69	45
No data	5	3

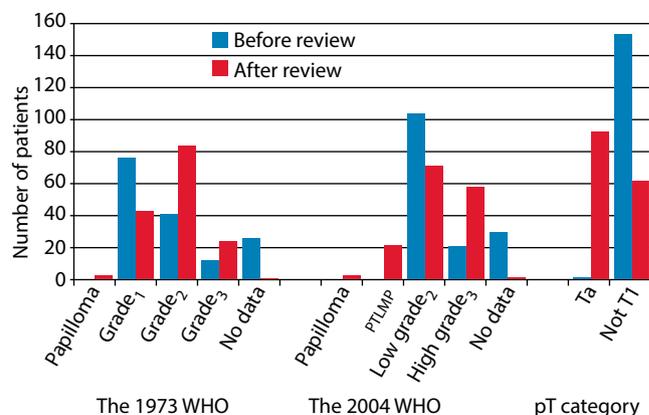


Fig. 3. Comparison of initial conclusion with the results of pathology review

**Table 4.** The degree of agreement in grade (the 1973 and the 2004 WHO classification systems) and pT category as per the time of initial diagnosis and after the second pathology review

Grade assessment according to the 1973 WHO classification, n (%)					
Initial findings	Findings after the pathology review				Total
	Papilloma	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	
G <sub>1</sub>	3 (4)	25 (33)	42 (56)	5 (7)	75 (100)
G <sub>2</sub>	0	8 (20)	28 (68)	5 (12)	41 (100)
G <sub>3</sub>	0	1 (8)	2 (17)	9 (75)	12 (100)

Grade assessment according to the 2004 WHO classification, n (%)					
Initial findingse	Findings after the pathology review				Total
	Papilloma	PTLMP	Low grade	High grade	
Low grade	3 (3)	18 (17)	50 (49)	32 (31)	103 (100)
High grade	0	1 (5)	4 (19)	16 (76)	21 (100)

pT category			
Initial findings	Findings after the pathology review		Total
	Ta	T1	
Ta	1 (100)	0	1 (100)
T1	92 (60)	62 (40)	154 (100)

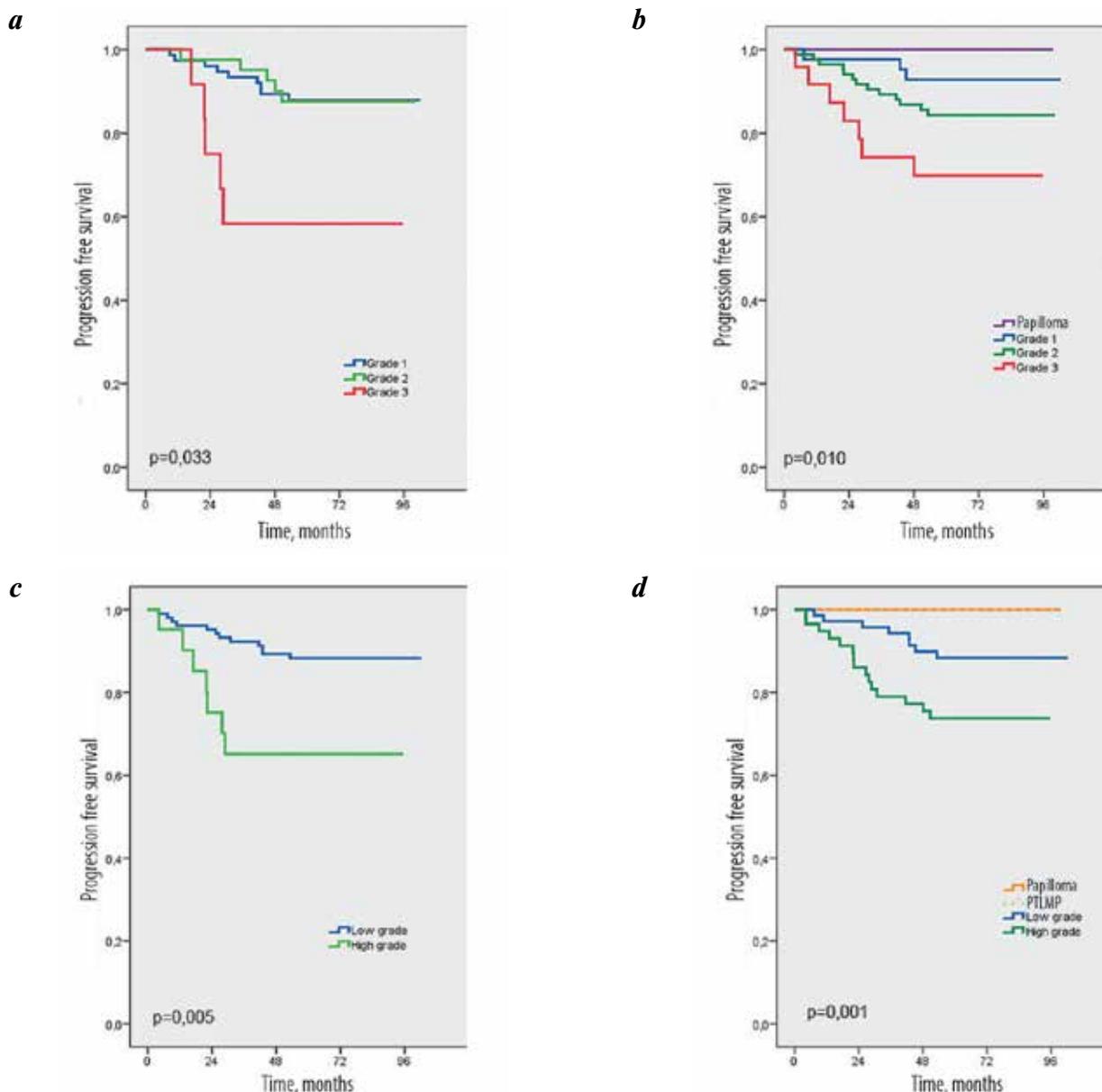
Note: PTLMP – papillary tumor of low malignant potential

**Table 5.** The degree of agreement between the initial findings and findings after the pathology review

Characteristic	Percent agreement (95 % CI)	Cohen’s kappa coefficient (95 % CI)	Notes
The 1973 WHO	48 (40–57)	0,21 (0,08–0,33)	Fair agreement
G <sub>1</sub>	54 (45–63)	0,15 (0,01–0,28)	Slight agreement
G <sub>2</sub>	55 (47–64)	0,15 (–0,002–0,30)	Slight (NS) agreement
G <sub>3</sub>	90 (85–95)	0,53 (0,30–0,75)	Moderate agreement
The 2004 WHO	53 (44–62)	0,18 (0,07–0,29)	Slight agreement
Low-grade	54 (46–64)	0,15 (0,04–0,27)	Slight agreemen
High-grade	70 (62–78)	0,30 (0,14–0,46)	Fair agreement
pT category	41 (33–48)	0,01 (–0,01–0,03)	No agreement (NS)

Median follow-up of all patients included in our study was 76 (4–102) months. Progression free survival according to the grade (G) and pT category defined primarily and after the second pathology review is depicted in figure 4. All patients were divided into the groups by the tumor grade with statistically significant difference in progression free survival rates at the time of initial diagnosis and after the review. Histological revision enabled to determine subgroups of patients with favorable prognosis (urothelial pap-

illoma and urothelial neoplasm of low malignant potential), as well as to divide well-differentiated and moderately differentiated TCC by the risk of progression (according to the 1973 WHO). It was impossible to say whether initially established pT category refers to the prognosis of the disease or not, as the majority of cases were defined as pT1. Further revision of pT category enabled to improve the distribution of patients according to prognostic groups. However, we did not reach statistically signifi-



**Fig. 4.** Progression free survival according to the grade defined initially and after the second pathology review (the 1973 and the 2004 WHO classification systems): a - the 1973 WHO, initial diagnosis; b – the 1973 WHO, review; c - the 2004 WHO, initial diagnosis; d – the 2004 WHO, review

cant meanings in the difference of progression free survival among pTa and pT1 groups (fig. 5).

**Discussion**

UCB is a complex and heterogenous disease with a potentially lethal behavior. One of the main factors that determine the treatment strategy as well as the risk of recurrence up to muscle invasion is tumor morphology. There are significant differences in the definition of the tumor stage and grade (level of invasion) when it is done initially and after the second pathology review by different specialists (interobserver variability) as well as by the same doctor (intraobserver variability). The existence of variability in histological

evaluation is proved in a variety of studies. According to the results of one randomized multicentre trial, which was conducted by Witjes JA and colleagues [11], the conformity between local and review pathology of the pT category was 79,3 %, of the grade 70,2 %, and the combination of both 59,7 %. In local pathology, undergrading was more frequent than overgrading and overstaging more frequent than understaging. However, the authors noticed that the prognostic relevance of tumor grade remained the same after correction for review pathology. Only the prognostic relevance of tumor stage increased after pathology correction.

In the trial conducted by Van Der Meijden A and colleagues [12] local and review pathology results were

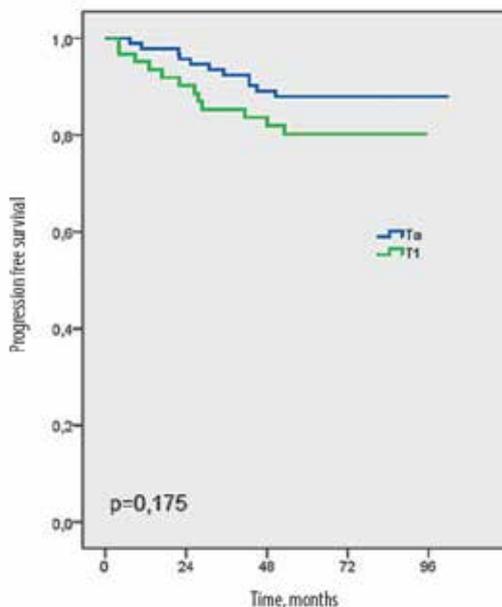


Fig. 5. Progression free survival according to the pT category defined after the second pathology review

assessed in 1400 patients with primary or recurrent urothelial non-muscle-invasive carcinoma of the bladder. The authors found large interobserver variability in T category and grade. Pathology review down staged T category to stage Ta in 53 % of cases originally classified as stage T1. There was agreement in only 57 % and 50 % of stage Ta grade 1 and stage T1 grade 3 cases. While T category and grade have prognostic importance, differences in the prognosis based on local and review pathological studies were slight. However, the authors highly recommend to do pathology review in high risk cases of stage T1 grade 3 disease as 10 % of them were reclassified as muscle invasive disease (greater than stage T1). The last one led to certain changes in the treatment decision process.

In the trial conducted by Bol MG and colleagues the consensus and original diagnoses agreed on stage and grade initially and after the second review in 68,5 % and 62,3 % of cases, respectively [13]. Of the original diagnoses of stage T1 tumors the consensus diagnosis down staged 55,6 % to Ta and up staged 12,7 % to T2–3. Staging and pT grading defined after the second review had the highest prognostic significance. In the trial conducted by Tosoni I and colleagues [14] there were significant interobserver differences in both the grading and staging of tumours. From a total of 235 tumours that were initially considered pT1, the reviewer classified 35 % as pTa, 56 % as pT1, 6 % as pT1- (at least pT1), and 3 % as pT2–4. In 39 % of all biopsies there were interobserver differences in tumour grade. The reviewer's staging allowed a better estimate of the risk of subsequent tumour progression than the initial staging. From the trial conducted by van Rhijn BW and colleagues

[15] it was concluded that a stage review is indicated in pT1 BC, as almost 20 % of pT1 tumours were up- or down-staged, and the reviewed stage predicted the patient's prognosis.

Despite provision of detailed histologic criteria for the diagnostic categories in the 2004 WHO system, improvement in intraobserver and interobserver variability as compared to the 1973 WHO system has not been documented [16–19]. Mikuz G et al [20] demonstrated that interobserver agreement was higher using the 1973 WHO classification than when using either the 2004 WHO or 1999 WHO/ISUP systems. In a study by Yorukoglu K and colleagues [21], no statistical difference between the intraobserver and interobserver reproducibility of both the 2004 WHO and the 1973 WHO systems was achieved; the new system failed to improve reproducibility. Therefore some scientists think that the WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in patients with UCB [22].

### Conclusion

Our study confirmed the existence of high variability of histological conclusions as well as low inter-observer agreement in UC grade. Revision of histological samples confirmed the same grade in 48,4 % and 53,2 % patients (according to the 1973 and the 2004 WHO classifications, respectively). We revealed a tendency toward the higher tumor grade in 40,6 % and 25,8 % of cases (according to the 1973 and the 2004 WHO classifications, respectively). In a majority of cases we found low interobserver agreement with moderate agreement defined in poorly differentiated UCB. Both classifications (the 1973 and the 2004 WHO) equally stratified patients into risk groups for disease progression at the time of initial diagnosis and after the second pathology review. Histological revision enabled to determine subgroups of patients with favorable prognosis (urothelial papilloma and urothelial neoplasm of low malignant potential) as well as to divide groups of well-differentiated (G1) and moderately differentiated (G2) tumors according to the 1973 WHO classification.

We did not find any interobserver agreement in UC pT staging. Initially established pT1 category was confirmed in 62 (40 %) patients and it was down staged to pTa in 92 (60 %) cases. According to the data obtained after the second pathology review, groups of patients with pT1 stage had worse survival. However, this result was not statistically significant that is probably could be explained by the low statistical power of our trial.

According to our results, evaluation of UC grade as well as pT category by different pathologists have unequal prognostic potential (it is mainly relevant to pT category). Therefore, if only it is possible you'll have to receive histological conclusions done by two independent pathologists when you think about radical treatment of patients with BC.

REFERENCES

1. Okeanov A.E., Moiseyev P.I., Levin L.F. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Edited by Sukonko O.G. Minsk: N.N. Alexandrov RRPC OMR, 2014. P. 171–177 (In Russ.).
2. Sievert KD, Amend B., Nagele U. et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295–300.
3. van Rhijn BWG, Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in nonmuscleinvasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *EurUrol* 2009;56:430–42.
4. Sylvester RJ., vander Meijden APM., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *EurUrol* 2006;49:466–77.
5. FernandezGomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus CalmetteGue’rin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *EurUrol* 2008;53:992–1002.
6. Mostofi FK., Sobin .H, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973.
7. Eble J., Sauter G., Epstein J. et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
8. Shim J.W., Cho K.S., Choi YD. et al. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *VirchowsArch* 2008;452:353–62.
9. Bostwick DG., Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *VirchowsArch* 2002;44:109–16.
10. Van Rhijn BWG., vander Kwast TH., Alkhatieb SS. et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *EurUrol* 2012;61:378–84.
11. Witjes JA., Kiemeny LALM., Schaafsma HE. et al. The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. *BJU* 1994;73:172–6.
12. VanderMeijden A., Sylvester R., Collette L. et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. *J Urol* 2000;164: 1533–7.
13. Bol MGW., Baak JPA., BuhrWildhagen S. et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urology* 2003;169: 1291–4.
14. Tosoni I., Wagner U., Sauter G. et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU International* 2000;85:48–53.
15. Van Rhijn BWG., vander Kwast TH., Kakiashvili TH. et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2009;106:206–11.
16. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25:595–605.
17. May M., BrookmanAmissah S., Roigas J. et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *EurUrol* 2010;57:850–8.
18. Van Rhijn BWG., van Leenders GJ., Ooms BC. et al. The pathologist’s mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *EurUrol* 2010;57:1052–7.
19. Gonul II, Poyraz A., Unsal C. et al. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. Pathological evaluation of 258 cases. *UrolInt* 2007;78:338–44.
20. Mikuz G. The reliability and reproducibility of the different classifications of bladder cancer. In: Haupmann S., Dietel M., SorbrinhoSimoes M., edit. Surgical pathology update 2001. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2001. P. 114–115.
21. Yorukoglu K., Tuna B., Dikicioglu E. et al. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary Bladder. *VirchowsArch* 2003;443:734–40.
22. Otto W., Denzinger S., Fritsche HM. et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2010;107:404–8.

## Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.В. Сергеев, В.А. Фадеев, А.Ю. Ульянов, Я.С. Савашинский, С.С. Касьяненко

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Алексей Вячеславович Сергеев urolsergeev@ya.ru

**Цель исследования** — изучение выживаемости больных раком мочевого пузыря (РМП) после радикальной цистэктомии (РЦЭ).

**Материалы и методы.** В нашей клинике 375 больным РМП выполнена РЦЭ с применением различных методов деривации мочи. Все больные — 324 (86,4 %) мужчины и 51 (13,6 %) женщина — прошли клинико-лабораторное, ультразвуковое, рентгенологическое, лучевое обследование.

**Результаты.** Общая выживаемость при 10-летнем катамнестическом периоде наблюдения составила 43,4 %, а 10-летняя раковоспецифическая выживаемость — 47,2 %. У больных без метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) 2-летняя общая выживаемость составила 81,2 %, 3-летняя — 67,2 %. В группе пациентов с метастазами в регионарные ЛУ общая 2-летняя выживаемость составила 46,9 %, 5-летняя — 13,9 %. В лимфоотрицательной группе 2-летняя раковоспецифическая выживаемость составила 83,6 %, 5-летняя — 70,7 %. В лимфоположительной группе 2-летняя раковоспецифическая выживаемость составила 51,0 %, 5-летняя — 15,1 %. По мере увеличения стадии pT и степени гистопатологической градации опухоли общая и раковоспецифическая выживаемость соответственно снижались.

**Заключение.** Стадия опухоли (pT), статус регионарных ЛУ (pN), степень гистопатологической градации (pG) оказывают существенное независимое влияние на общую и раковоспецифическую выживаемость у больных РМП после РЦЭ.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, деривация мочи, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35

### Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy

В.К. Кomyakov, В.Г. Guliev, А.В. Sergeev, В.А. Fadeev, А.Ю. Ulyanov, Я.С. Savashinsky, S.S. Kasyanenko

Department of Urology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Objective:** to investigate survival in patients with bladder cancer (BC) after radical cystectomy (RCE).

**Subjects and methods.** Our clinic performed RCE using different urine derivations in 375 patients with BC. There were 324 (86.4%) men and 51 (13.6%) women. All the patients underwent clinical, laboratory, ultrasound, X-ray, and radiation studies.

**Results.** The 10-year overall and cancer-specific survival rates were 43.4 and 47.2%, respectively. In patients without regional lymph node (LN) metastases, the 2- and 3-year overall survival rates were 81.2 and 67.2%. In those with regional LN metastases, the 2- and 5-year overall survival rates were 46.9 and 13.9%. In the negative LN group, the 2- and 5-year cancer-specific survival rates were 83.6% and 70.7%, respectively. In the positive LN group, these were 51.0 and 15.1%. The overall and cancer-specific survival rates also declined with higher tumor stage and grade.

**Conclusion.** Tumor stage, regional LN metastases, and histopathological grade have a considerable independent impact on the overall and cancer-specific survival rates of patients with BC following RCE.

**Key words:** bladder cancer, radical cystectomy, urine derivation, survival

### Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) остается стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП). Это утверждение основано на анализе результатов РЦЭ у большого числа оперированных больных. Данные литературы показывают: РЦЭ с регионарной лимфодиссекцией обеспечивает наилучшие показатели отдаленной выживаемости в сочетании с низкой степенью локальных

рецидивов [1–3]; смертность и частота послеоперационных осложнений за последние десятилетия существенно снизились [4–6]; переходно-клеточный рак имеет тенденцию резистентности к лучевой терапии даже в высоких дозах [3]; системная химиотерапия в виде монотерапии или в комбинации с органосохраняющими операциями демонстрирует худшую отдаленную выживаемость и большую частоту местных рецидивов по сравнению с РЦЭ [7]. Кроме того, РЦЭ

обеспечивает точное патоморфологическое стадирование первичной опухоли мочевого пузыря и статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ), что позволяет установить группу пациентов, которым показана адьювантная полихимиотерапия [3, 8]. Наряду с мышечно-инвазивным РМП, РЦЭ показана при рецидивирующих поверхностных опухолях, обладающих высоким риском прогрессии, при БЦЖ-резистентном раке *in situ*, T1G<sub>3</sub> [5, 6].

Онкологические результаты РЦЭ зависят от ряда клинических и патоморфологических характеристик: неoadьювантная химиолучевая терапия, предшествующая трансуретральная резекция (ТУР) опухоли, степень ее инвазии, наличие или отсутствие метастатического поражения регионарных ЛУ, степень дифференцировки опухоли [4, 9–12]. Большинство рецидивов после РЦЭ возникают в первые 2–3 года после операции, местные рецидивы с частотой 4–29 % и отдаленные с частотой 22–38 % от общего числа больных [13–16]. Однако обусловленность выживаемости больных РМП после РЦЭ степенью инвазии опухоли и статусом ЛУ изучена не всесторонне и недостаточно. Нами прослежена общая (ОВ) и раковоспецифическая выживаемость (PCB) больных РМП после РЦЭ с различными методами деривации мочи.

### Материалы и методы

Настоящее ретроспективное исследование основано на анализе результатов хирургического лечения 375 больных РМП, которые были оперированы и наблюдались в урологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе урологического отделения городской многопрофильной больницы № 2 в период с 1995 по 2015 г. Всем больным произведена РЦЭ с применением различных методов деривации мочи. У большинства – 273 (72,8 %) – наших пациентов были использованы ортотопические методы. Формирование ортотопического неоцистиса из сегмента желудка по методу Mitchell–Hauri выполнено у 13 (3,4 %), в собственных модификациях – у 11 (2,9 %) больных. Ортотопическая илеоцистопластика проведена 220 (58,7 %) пациентам. Ортотопический неоцистис из сегмента сигмовидной кишки по методу Reddy сформирован у 29 (7,7 %) пациентов. Континентная кожная деривация мочи выполнена у 12 (3,2 %) больных. В качестве эфферентных механизмов континенции у подавляющего большинства, а именно у 11 больных, мы использовали червеобразный отросток, только у 1 пациента был сформирован инвагинированный подвздошный клапан. Пересадка мочеточников в сигмовидную кишку осуществлялась в основном на ранних этапах и была выполнена у 42 (11,2 %) пациентов. Уретерокутанеостомия проводилась у тяжелых больных, с осложнениями, запущенной стадией

РМП, в общей сложности этот метод использован у 48 (12,8 %) пациентов.

Изучаемая нами совокупность пациентов представлена 324 (86,4 %) мужчинами в возрасте 32–78 лет (средний возраст  $57,7 \pm 7,3$  года) и 51 (13,6 %) женщиной в возрасте 24–78 лет (средний возраст  $51,2 \pm 4,7$  года). У 2 (0,5 %) женщин и 19 (5,0 %) мужчин при патоморфологическом исследовании послеоперационных препаратов уротелиальный рак не был верифицирован, что соответствует стадии pT0N0. На предоперационном этапе этим больным выполнена ТУР, и во всех случаях имелась умеренно- или низкодифференцированная мышечно-инвазивная форма новообразования, что являлось показанием к РЦЭ. У 1 пациента при отсутствии опухоли в удаленном мочевом пузыре имелись множественные метастазы в ЛУ (N2). Суммарно у 21 (6,0 %) больного послеоперационная стадия соответствовала pT0N0. В исследованиях других авторов патогистологическая стадия pT0 после РЦЭ встречается в 5–49 % случаев [13, 17]. При использовании неoadьювантной химиотерапии число таких больных увеличивается [18].

Поверхностная форма опухоли (pT1N0) была у 23 (6,1 %) пациентов. Мышечно-инвазивный органоограниченный, без метастазов в ЛУ (лимфанегативный) РМП (pT2N0) диагностирован у 166 (44,2 %) пациентов. Экстравезикальное распространение опухоли при отсутствии метастазов в ЛУ выявлено у 84 (22,4 %) больных, из них стадия pT3N0 – у 37 (9,8 %) и стадия pT4N0 – у 47 (12,5 %) больных. Метастазы в регионарные ЛУ диагностированы у 81 (21,6 %) больного.

Все больные прошли клинико-лабораторное, ультразвуковое, рентгенологическое, лучевое, радионуклидное, эндоскопическое, инструментальное, морфологическое, иммуногистохимическое и уродинамическое обследования.

Мы изучили ОВ и PCB у наших пациентов. В течение первых 2 лет катамнестического периода контрольное обследование больных проводилось каждые 3–4 мес, далее – ежегодно. Пациенты заполняли опросники качества жизни, продолжалось клинико-лабораторное, ультразвуковое, рентгенологическое, радиоизотопное, уродинамическое и морфологическое исследования. На основании анализа историй болезни и первичных карт всех больных была создана реляционная база данных.

Под ОВ понимали процент больных, которые оставались живы на определенный период времени в изучаемой группе. Во внимание принималась смерть от любых причин – связанная и не связанная с раком. При оценке PCB оценивали процент пациентов, умерших от РМП в течение определенного периода времени. Исключалась смерть вследствие причин, не связанных с РМП. Рецидивы РМП мы различали как местные, или тазовые, и отдаленные – вне мало-

го таза – метастазы. Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 6.1 (StatSoft Inc., США). Используются параметрические и непараметрические критерии. Для каждой группы вычислены дескриптивные статистики: частота и процент встречаемости признака (для дискретных признаков), среднее значение показателя (M, ошибка среднего (m)) и медиана – для показателей с непрерывным распределением. Для определения достоверности различий в альтернативных выборках использовали t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (для 2 групп), а также ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса (H-критерий) – при сравнении 3 и более групп. Сопоставление частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Для анализа связи между признаками и показателями применялись линейный корреляционный анализ (r-критерий Пирсона) и ранговый корреляционный анализ (rs-критерий Спирмена). Анализ кривых выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера. Достоверными считали результаты, для которых  $p \leq 0,05$ .

**Результаты**

Результаты изучения ОВ у наших больных в зависимости от степени инвазии (pT), наличия или отсут-

ствия метастатического поражения регионарных ЛУ (pN), степени дифференцировки опухоли (pG) представлены в табл. 1.

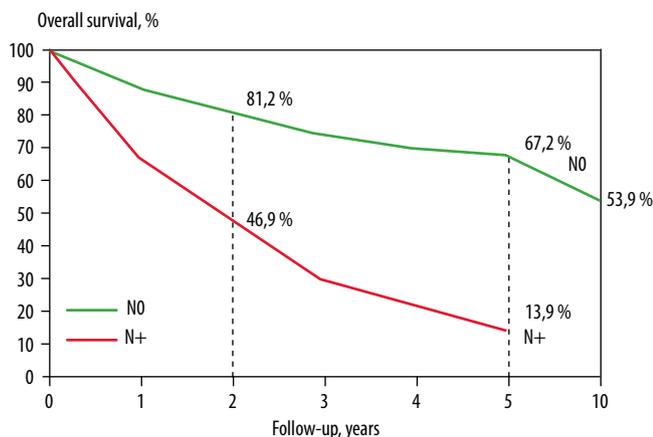
ОВ при 10-летнем катамнестическом периоде наблюдения составила 43,4 %. По степени инвазии мы распределили наших больных по группам pT0–1, pT2a, pT2b, pT3, T4. Пятилетняя ОВ у больных с патоморфологической стадией pT0–1 составила 85,9 %, pT2a – 65,7 %, pT2b – 55,0 %, pT3–35,3 % и pT4–20,8 %. Десятилетняя ОВ для стадии pT0–1 составила 80,6 %, pT2a – 61,1 %, pT2b – 35,7 %, pT3–20,7 % и pT4–4,6 %. Таким образом, видно, что по мере увеличения степени инвазии РМП выживаемость у больных уменьшается.

Отдельно были изучены группы больных с отсутствием и наличием метастатического поражения регионарных ЛУ. При отсутствии метастазов в регионарные ЛУ 2-летняя ОВ составила 81,2 %, 5-летняя – 67,2 %. В группе больных с метастазами в ЛУ общая 2-летняя выживаемость равнялась 46,9 %, 5-летняя – 13,9 %. Метастатическое поражение регионарных ЛУ существенно снижает выживаемость больных РМП после РЦЭ (рис. 1).

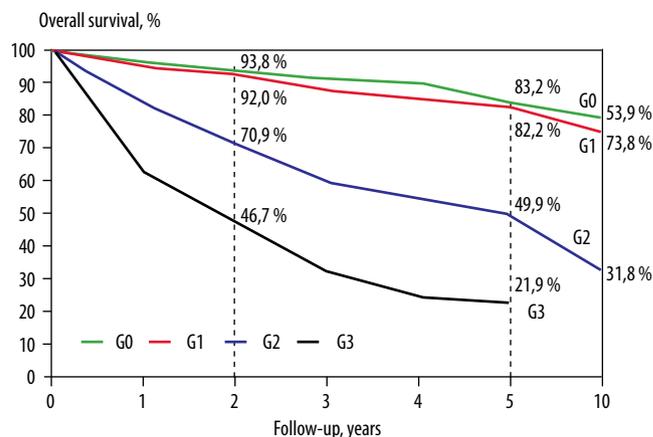
Степень дифференцировки или гистопатологическая градация первичной опухоли оказывает существенное влияние на выживаемость больных РМП после РЦ. Пятилетняя ОВ больных, у которых отсутствовала опухоль в препарате после РЦЭ, составила 83,2 %,

**Table 1.** Overall survival of patients (Kaplan-Meier method)

Group	n	Overall survival, %					
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years
All patients	375	84,1	74,3	65,1	60,2	56,7	43,4
pT0+ pT1N0	44	94,4	92,1	88,7	84,0	85,9	80,6
pT2a N0	75	92,0	82,4	80,6	69,9	65,7	61,1
pT2b N0	91	81,0	71,7	61,0	58,1	55,0	35,7
pT3 N0	37	78,1	64,7	46,5	39,9	35,3	20,7
pT4 N0	47	76,5	59,7	35,4	27,7	20,8	4,6
N0	294	88,5	81,2	74,0	69,9	67,2	53,9
N1	20	79,0	64,2	42,8	28,5	21,4	–
N2	38	73,3	47,3	32,8	25,0	12,5	–
N3	23	40,9	22,7	22,7	4,5	–	–
N+	81	66,1	46,9	29,1	20,9	13,9	–
G <sub>0</sub> (absence of tumor cells)	21	95,3	93,8	90,4	89,5	83,2	78,2
G <sub>1</sub>	91	94,4	92,0	87,2	84,8	82,2	73,8
G <sub>2</sub>	207	83,0	70,9	59,5	54,5	49,9	31,8
G <sub>3</sub>	56	62,0	46,7	32,0	24,6	21,9	–



**Fig. 1.** Overall survival rates of patients with BC after RCE according to the presence/absence of LN metastases



**Fig. 2.** Overall survival rates of patients with BC after RCE according to the histologic subtype of primary tumor

в группе со степенью дифференцировки  $G_1$  – 82,2 %,  $G_2$  – 49,9 % и  $G_3$  – 21,9 %. Десятилетняя ОВ больных без опухоли в послеоперационном препарате составила 78,2 %, в группе  $G_1$  – 73,8 %,  $G_2$  – 31,8 %. Больные с низкой степенью дифференцировки или гистопатологической градацией  $G_3$  не дожили до 10-летнего срока наблюдения (рис. 2).

Была изучена РСВ у наших больных. Пациенты, умершие от других, не связанных с РМП причин, были исключены из этого исследования. Подробные данные РСВ в зависимости степени инвазии опухоли,

статуса ЛУ, гистопатологической градации опухоли представлены в табл. 2.

Десятилетняя РСВ всех наших больных составила 47,2 %. У больных с патоморфологической послеоперационной стадией  $pT0$ –1 5-летняя РСВ составила 88,4 %, при  $pT2a$  – 85,0 %, при  $pT2b$  – 58,8 %, при  $pT3$  – 37,3 %, при  $pT4$  – 20,3 %. Десятилетняя РСВ при  $pT0$ –1 равнялась 83,8 %, при  $pT2a$  – 79,0 %, при  $pT2b$  – 39,0 %, при  $pT3$  – 21,9 % и при  $pT4$  – 5,1 %. В графическом изображении данные по РСВ представлены на рис. 3.

**Table 2.** Cancer-related survival of patients with BC after RCE (Kaplan-Meier method)

Group	n	Cancer-related survival, %					
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years
All patients	326	87,7	77,2	67,5	63,2	59,8	47,2
$pT0$ – $T1$ N0	39	97,4	94,9	92,4	89,2	88,4	83,8
$pT2a$ N0	68	94,5	92,9	89,9	86,7	85,0	79,0
$pT2b$ N0	84	86,6	76,4	65,6	62,3	58,8	39,0
$pT3$ N0	29	83,0	68,8	49,2	42,2	37,3	21,9
$pT4$ N0	38	78,3	60,3	34,2	27,8	20,3	5,1
N0	258	91,4	83,6	76,2	73,1	70,7	58,5
N1	16	80,2	72,2	48,1	24,1	24,1	–
N2	32	77,9	50,3	34,8	26,5	13,3	–
N3	20	45,0	25,0	5,0	5,0	–	–
N+	68	71,9	51,0	31,7	22,7	15,1	–
$G_0$ (absence of tumor cells)	17	96,0	95,6	92,8	91,2	84,2	77,2
$G_1$	88	94,3	91,9	87,1	84,6	82,0	74,8
$G_2$	174	86,7	73,5	61,7	57,6	52,6	34,8
$G_3$	47	69,9	52,7	36,0	24,6	24,6	–

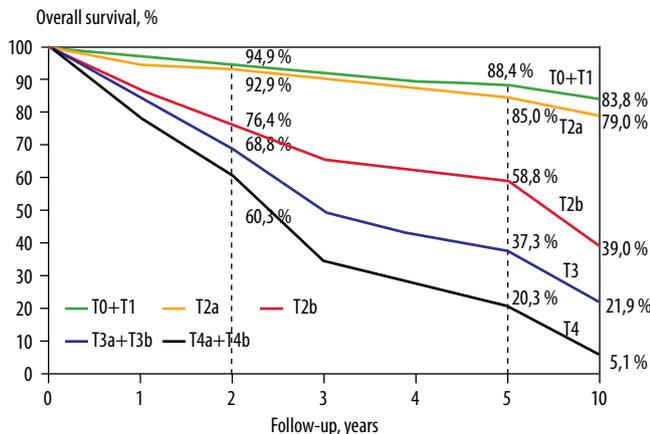


Fig. 3. Cancer-related survival of patients with BC after RCE according to the depth of tumor invasion

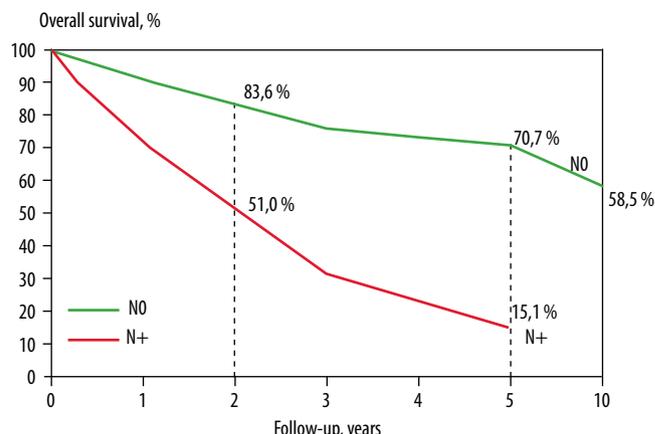


Fig. 4. Cancer-related survival of patients with BC after RCE according to the presence/absence of LN metastases

Нами также была изучена РСВ в зависимости от наличия и отсутствия метастатического поражения регионарных ЛУ. В При отсутствии метастазов ЛУ 2-летняя выживаемость составила 83,6 %, 5-летняя – 70,7 %. В группе с наличием метастазов в ЛУ 2-летняя выживаемость составила 51,0 %, 5-летняя – 15,1 % (рис. 4.).

Степень дифференцировки, или гистопатологическая градация, также оказала существенное влияние на РСВ. Двухлетняя РСВ при отсутствии опухоли, при G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub> составила 95,6; 91,9; 73,5 и 52,7 % соответственно; 5-летняя – 84,2; 82,0; 52,6 и 24,6 % соответственно.

Мы создали 3 патоморфологические группы: органоограниченная, без метастазов в ЛУ (pT0–1N0, pT2aN0, pT2bN0), органоограниченная, без метастазов в ЛУ (pT3aN0, pT3bN0, pT4aN0, pT4bN0) и с метастазами в ЛУ (любая pT, pN+). У 210 (56,0 %) из 375 больных имела место органоограниченная, без метастазов в ЛУ форма заболевания, у 84 (22,4 %) – органоограниченная без метастазов в ЛУ и у 81 (21,6 %) – с метастазами в ЛУ при любой pT. Результаты исследования ОВ больных РМП после РЦЭ в зависимости от патоморфологической группы риска представлены в табл. 3.

Пятилетняя ОВ у больных групп без метастазов в ЛУ органоограниченной и органоограниченной и группы с метастазами в ЛУ составила 72,6; 48,0

и 13,8 % соответственно. Десятилетняя ОВ в группах без метастазов органоограниченной и органоограниченной составила 60,9 и 29,9 % соответственно. Ни один из больных с метастатическим поражением ЛУ не дожил до 10-летнего срока.

Мы изучили также РСВ для этих групп пациентов (табл. 4.).

Пятилетняя РСВ у больных без метастазов органоограниченной и органоограниченной групп и с метастазами составила 77,3; 47,7 и 15,1 % соответственно. Десятилетняя РСВ у больных групп без метастазов органоограниченной и органоограниченной РМП равнялась 66,1 и 32,5 % соответственно. Ни один из пациентов с метастазами в регионарные ЛУ не дожил до 10-летнего периода катамнестического наблюдения.

**Обсуждение**

Мы представили данные о выживаемости большой группы больных РМП после РЦЭ с различными методами отведения мочи. Современные исследования демонстрируют 5-летнюю ОВ после РЦЭ без дополнительных методов лечения в диапазоне 48–58 % [2, 11, 12, 19]. Большинство рецидивов возникают в течение первых 3 лет. Данные нашего исследования, так же как и других, демонстрируют, что каждая стадия прогрессирования оказывает существенное снижение выживаемости. Об-

Table 3. Overall survival of patients according to the histologic subtype (Kaplan-Meier method)

Group	n	Overall survival, %					
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years
≤ pT2N0	210	91,4	85,0	79,2	74,4	72,6	60,9
> pT2N0	84	77,4	67,3	55,2	53,4	48,0	29,9
pN+	81	66,1	46,9	29,1	20,9	13,8	0,0

**Table 4.** Cancer-related survival of patients according to the histologic subtype (Kaplan–Meier method)

Group	n	Cancer-related survival, %					
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years
≤ pT2N0	191	94,8	87,8	82,1	78,6	77,3	66,1
> pT2N0	67	79,2	68,3	55,3	53,4	47,7	32,5
N+	68	71,9	51,0	31,6	22,7	15,1	0,0

шепринятым является тот факт, что задержка оперативного вмешательства ведет к прогрессированию стадии РМП и ухудшению прогноза. Задержка выполнения РЦЭ более чем на 12 нед после установления диагноза определяются как критический период, после которого прогноз существенно ухудшается [20].

Частота метастатического поражения регионарных ЛУ находится в диапазоне от 18 до 24 % [4, 8, 10, 15]. Общеизвестным является тот факт, что степень поражения ЛУ коррелирует с р-стадией первичной опухоли. У больных с органоограниченной формой РМП мы выполняли стандартную лимфодиссекцию, при экстравезикальном распространении опухоли или органоограниченной форме РМП – расширенную лимфодиссекцию. В нашем исследовании частота поражения ЛУ составила 21,6 %. Метастатическое поражение ЛУ снижает выживаемость больных РМП после РЦЭ. По данным различных авторов, 5-летняя ОВ пациентов с метастазами в ЛУ колеблется от 21 до 31 % [3, 7, 9, 14].

Продолжается дискуссия относительно объема лимфаденэктомии и числа удаляемых ЛУ. По данным различных исследователей, билатеральная лимфаденэктомия до середины общих подвздошных артерий является достаточной и обеспечивает удаление 20 ЛУ [4, 7, 8, 20]. Мы также считаем, что диссекция 20 ЛУ обеспечивает качественную и достаточную лимфаденэктомию.

### Заключение

Таким образом, стадия опухоли (pT), статус регионарных ЛУ (pN), степень гистопатологической градации (pG) оказывают существенное независимое влияние на ОВ и РСВ больных РМП после РЦЭ. В плане прогнозирования выживаемости и планирования наблюдения и дальнейших методов лечения целесообразно распределение больных на 3 патоморфологические группы риска: органоограниченную без метастазов в ЛУ (pT0–1N0, pT2aN0, pT2bN0), органоограниченную без метастазов в ЛУ (pT3aN0, pT3bN0, pT4aN0, pT4bN0) и с метастазами в ЛУ (любая pT, pN+).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boorjian S.A., Kim S.P., Tollefson M.K. et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2013;190:55–60.
- Eisenberg M.S., Boorjian S.A., Chevillie J.C. et al. The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2013;190:2005–10.
- Culp S.H., Dickstein R.J., Grossman H.B. et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014;191:40–7.
- Комяков Б.К., Сергеев А.В., Фадеев В.А. Лимфодиссекция при радикальной цистэктомии. *Вопросы онкологии* 2010;56(5):508–13. [Komjakov B.K., Sergeev A.V., Fadeev V.A. Lymphodissection at radical cystectomy. *Onkologiya = Oncology* 2010;56(5):508–13. (In Russ.)].
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1 000 neobladders: the 90-day complications rate. *J Urol* 2010;184:990–4.
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. 25 Years of experience with 1 000 neobladders: long-term complications. *J Urol* 2011;185:2207–12.
- Morgan T.M., Kaffenberger S.D., Cookson M.S. Surgical and chemotherapeutic management of regional lymph nodes in bladder cancer. *J Urol* 2012;188:1081–8.
- Burkhard F.C., Roth B., Zehnder P., Studer U.E. Lymphadenectomy for bladder cancer: indications and controversies. *Urol Clin North Am* 2011;38:397–405.
- Красный С.А., Суконко О.Г., Ролевич А.И. Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах. *Онкоурология* 2007;3:35–41. [Krasny S.A., Sukonko O.G., Rolevich A.I. Results of treatment of patients with bladder cancer and metastases in regional lymphatic nodes. *Onkourologiya = Oncourology* 2007;3:35–41. (In Russ.)].
- Хабалов Р.В., Матвеев Б.В., Волкова М.И., Носов Д.А. Лечение и прогноз больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы. *Онкоурология* 2007;4:30–5. [R.V. Khabalov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, D.A. Nosov. Treatment and prognosis in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder metastasizing to regional lymph nodes. *Onkourologiya = Oncourology* 2007;3:30–5. (In Russ.)].
- Hautmann R.E., Gschwend J.E., de Petriconi R.C. et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486–92.

12. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61:1039–47.
13. Tilki D., Svatek R.S., Novara G. et al. Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. *J Urol* 2010;184:888–94.
14. Abol-Enein H., Tilki D., Mosbah A. et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol* 2011;60:572–7.
15. May M., Herrmann E., Bolenz C. et al. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node–positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;59:712–8.
16. Mitra A.P., Quinn, D.I., Dorff T.B. et al. Factors influencing post-recurrence survival in bladder cancer following radical cystectomy. *BJUI* 2011;109:846–54.
17. Faba O. R., Palou J., Rosales A. et al. Clinical predictive factors of poor outcome in patients with stage pT0 disease at radical cystectomy. *J Urol* 2011;186:442–7.
18. Smith Z.L., Christodouleas J.P., Keefe S.M. et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int* 2013;112:13–25.
19. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Palapattu G.S. et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006;176:2414–22.
20. Ghoneim M.A., Abdel Latif M., El-Mekresh M. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2 720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008;180:121 Smith Z.L., Christodouleas J.P., Keefe S.M. et al. Bladder preservation in the 7.

## Поздние результаты лечения и качество жизни после экзентерации органов таза у женщин

О.Б. Лоран<sup>1,2</sup>, А.В. Серегин<sup>1,2</sup>, З.А. Довлатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 16;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 16

**Контакты:** Зяка Асафович Довлатов [dovlatov.zyaka@mail.ru](mailto:dovlatov.zyaka@mail.ru)

**Цель исследования** — изучение отдаленных результатов и качества жизни после экзентерации органов таза у женщин.

**Материалы и методы.** При сроках наблюдения после экзентерации органов таза 3–104 мес (медиана — 51 мес) у 45 женщин по поводу рака мочевого пузыря и 47 — по поводу рака шейки матки изучены отдаленные результаты операции и качество жизни с помощью анкеты SF-36.

**Результаты.** Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила  $60,9 \pm 15,8$  и  $55,4 \pm 12,6$  % соответственно. Качество жизни по сравнению с дооперационными данными практически по всем параметрам улучшилось.

**Заключение.** Выполнение экзентерации тазовых органов в условиях референс-центра позволяет добиться достаточно высоких показателей выживаемости и качества жизни больных.

**Ключевые слова:** экзентерация органов таза, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, выживаемость, качество жизни

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-36-41

### Late results of treatment and quality of life in women after pelvic exenteration

O.B. Loran<sup>1,2</sup>, A.V. Seregin<sup>1,2</sup>, Z.A. Dovlatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 5, Second Botkinsky Passage, Build. 16, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, Second Botkinsky Passage, Build. 16, Moscow 125284, Russia

**Objective:** to study the late results and quality of life in women after pelvic exenteration.

**Subjects and methods.** The late results of surgery and quality of life were studied using the SF-36 questionnaire in 45 women with bladder cancer and in 47 with cervical cancer at follow-ups of 3–104 months (median 51 months) after pelvic exenteration.

**Results.** The five-year overall and relapse-free survival rates were  $60.9 \pm 15.8$  and  $55.4 \pm 12.6\%$ , respectively. All quality of life indicators virtually improved as compared to preoperative data.

**Conclusion.** Pelvic exenteration at a reference center allows patients to achieve rather high survival rates and quality of life.

**Key words:** pelvic exenteration, bladder cancer, cervical cancer, survival, quality of life

### Введение

Локализация опухоли в зоне малого таза у женщин наблюдается достаточно часто в онкологической практике. Так, по данным последнего отчета об онкологической заболеваемости в Российской Федерации, рак тела матки (удельный вес в структуре заболеваний — 7,7 %), рак шейки матки (РШМ) (5,3 %), рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (4,7 %), рак яичника (4,6 %) и рак мочевого пузыря (РМП) (1,1 %) входят в число самых распространенных злокачественных опухолей у женского населения [1]. В нашей стране остается достаточно высокой доля местно-распространенных и запущенных форм, т. е. III и IV стадий, таких заболеваний. К примеру, в 2013 г. из всех впервые выявленных случаев рака яичника на III–IV стадии пришлось 61,4 %, рака прямой киш-

ки, ректосигмоидного соединения и ануса — 48,8 %, РШМ — 36,5 %, РМП — 27,3 % и рака тела матки — 16,6 % [2]. При местно-распространенных формах и местных рецидивах злокачественных новообразований тазовых органов применяют экзентерацию (эвисцерацию), включающую радикальное иссечение содержимого таза в той степени, в которой вовлечены в опухолевый процесс тазовые структуры. Операция может включать удаление многочисленных тазовых структур, в том числе мочевого пузыря, матки и маточных труб, влагалища, прямой кишки, тазовых сосудов и нервов и тазовой кости [3, 4].

Выделяют 3 типа тазовой экзентерации: переднюю, заднюю и тотальную [5]. Передняя экзентерация включает удаление тазовых структур передней части полости малого таза (половых органов, мочевого пузыря и мо-

чеиспускательного канала), задняя экзентерация — органов задней части полости малого таза (репродуктивных органов и нижних отделов кишечника), а тотальная экзентерация включает одновременное выполнение передней и задней экзентерации. Данная операция, особенно тотальная экзентерация, ассоциирована со значительной частотой осложнений, высокой летальностью и снижением качества жизни пациенток [6, 7]. Поэтому для оптимизации результатов тазовой экзентерации важнейшее значение имеет всесторонняя оценка различных аспектов ее применения, что и определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** — анализ отдаленных результатов экзентерации органов таза у женщин.

### Материалы и методы

Экзентерация органов таза выполнена у 92 женщин 37–74 лет (медиана — 53 года) по поводу РМП в 45 (48,9 %) случаях и РШМ — в 47 (51,1 %) случаях.

Больные РМП в зависимости от стадии заболевания были распределены следующим образом: T1N0M0G<sub>3</sub> — 3 пациента, T2a-bN0M0G<sub>1-3</sub> — 14, T2a-bN1M0G<sub>1-3</sub> — 2, T3a-bN0M0G<sub>1-3</sub> — 17, T3a-bN1M0G<sub>1-3</sub> — 5, T3a-bN0M1G<sub>1-3</sub> — 1, T4aN0M0G<sub>1-3</sub> — 3. Из 45 больных РМП 16 (35,6 %) получали неoadъювантную химиотерапию.

Среди больных РШМ выделены следующие группы: с первичным РШМ с прорастанием опухоли в мочевой пузырь (T4aN0-1M0-1) — 22 пациента, с неизлеченным первичным РШМ (T3bN0-1M0) после завершения курса химиолучевой терапии в сроки 1–2 мес — 8 больных, с рецидивным РШМ (T1–3N0M0) — 17 (I стадия — 3 случая, II стадия — 8, III стадия — 6 случаев).

В группе больных с рецидивным РШМ имели место следующие варианты первичного лечения: комбинация хирургического лечения и химиолучевой терапии — у 12 (70,6 %) пациенток, только хирургическое вмешательство — у 2 (11,8 %) пациенток, радикальный курс химиолучевой терапии — у 3 (17,6 %) пациенток. Необходимо отметить, что объем первичного оперативного вмешательства практически во всех случаях был неадекватным по многим критериям — хирургическому доступу, лимфаденэктомии, резекции сальника вместо его удаления и др.

У 15 (88,2 %) пациенток с рецидивным РШМ проводили дополнительное лечение по поводу рецидива опухоли: курс химиолучевой терапии — у 4 (26,7 %) пациенток, комбинация хирургического лечения и химиолучевой терапии — у 11 (73,3 %). При этом среднее число предшествовавших операций по поводу рецидива РШМ составило 2,2 на 1 пациентку. Сроки поступления этой группы больных в нашу клинику составляли 3–36 мес с момента обнаружения рецидива опухоли (медиана — 9 мес).

Различные осложнения опухолевого процесса и предшествовавшего лечения имели место у 40 больных РШМ: пузырно-влагалищный свищ — у 5 пациенток, пузырно-маточный свищ — у 1, мочеточниково-влагалищный свищ — у 1, прямокишечно-влагалищный свищ — у 2, обструкция мочеточников — у 6, кишечная непроходимость — у 1, аррозивные кровотечения — у 9, тазовые или внутрибрюшинные абсцессы — у 3 и сочетание нескольких осложнений — у 12.

Стандартное предоперационное обследование включало следующие методы диагностики: изучение жалоб и анамнеза заболевания; оценка качества жизни с помощью опросника SF-36; физикальное исследование, в том числе ректовагинальный осмотр; цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса; лабораторные исследования; кольпоскопия; цистоскопия; ректороманоскопия; обзорная и экскреторная урография; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства; доплерография сосудов нижних конечностей и брюшной полости; остеосцинтиграфия; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. После завершения комплексного обследования перед принятием окончательного решения о выборе тактики оперативного лечения проводили мультидисциплинарный консилиум с участием урологов, гинекологов, хирургов, онкологов, специалистов по лучевой терапии и врачей других специальностей в зависимости от клинической ситуации.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica v. 17.0 (StatSoft, США). При описании количественных признаков в представленных выборках пациентов указывали следующие характеристики: медиану (Me), нижний (Q<sub>25</sub> %) и верхний (Q<sub>75</sub> %) квартили. При описании качественных данных указывали абсолютную (n) и относительную (%) частоту признаков. Оценку динамики показателей количественных признаков проводили с помощью метода Вилкоксона. Общую и безрецидивную выживаемость больных оценивали с использованием метода Каплана–Майера. При всех вариантах сравнения показателей различие считали достоверным при уровне статистической значимости (p) < 0,05.

### Результаты

У 82 (89,1 %) женщин проведена передняя экзентерация, у 10 (10,9 %) — тотальная. В целях деривации мочи у данных 92 пациенток выполнены следующие операции: уретерокутанеостомия — 6 (6,5 %), континентный гетеротопический резервуар из слепой кишки с умбиликостомой — 3 (3,3 %), W-образная илеоцистопластика по Hautmann — 8 (8,7 %), операция Bricker — 58 (63,0 %); ректосигмопластика Mainz pouch

II – 5 (5,4 %), ортотопическая илеоцистопластика по Camey II – 7 (7,6 %), ортотопическая илеоцистопластика по Studer – 5 (5,4 %) случаев.

Деривация кишечного отделяемого у всех больных с тотальной экзентерацией осуществлена путем выполнения обструктивной резекции толстой кишки по Гартманну.

Периоперационные результаты экзентерации органов таза у данной когорты пациенток приведены в табл. 1.

Структура ранних и поздних послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [8] представлена в табл. 2. К ранним послеоперационным осложнениям отнесены побочные эффекты, которые возникли в течение первых 3 мес после оперативного вмешательства. Поскольку в некоторых случаях у 1 пациентки было несколько осложнений, общее число осложнений в табл. 2 превышает число больных с осложнениями, указанное в табл. 1.

В соответствии с данной классификацией к осложнениям I степени отнесены те, которые потребовали проведения консервативного лечения. Ко II степени отнесены осложнения, потребовавшие расширения консервативной терапии, в частности переливания крови. Осложнения III степени требовали оперативного лечения: при IIIa степени выполнены вмешательства под местной анестезией, при IIIb степени – под общей анестезией. Кишечная непроходимость была отнесена к IVa степени осложнений как опасное для жизни, требующее интенсивной терапии. В 3 из 5 случаев кишечной непроходимости было выполнено оперативное лечение в виде лапаротомии, ревизии и рассечения спаек органов брюшной полости.

Сроки наблюдения за пациентками составили от 3 до 104 мес (медиана – 51 мес). В послеоперационном периоде в различные сроки химиотерапию или химиолучевую терапию получили 63 (68,5 %) пациентки, а у 7 (7,6 %) пациенток были выполнены различные операции по поводу отдаленных метастазов.

Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в общей группе пациенток после указанного оперативного вмешательства составила  $60,9 \pm 15,8$  и  $55,4 \pm 12,6$  % соответственно. Показатели общей и безрецидивной выживаемости после экзентерации тазовых органов в зависимости от стадии заболевания в группах пациенток с РМП и РШМ по Каплану–Майеру приведены на рис. 1–4. При этом стадии I и II объединены в I группу, так как количество пациенток с I стадией было небольшим.

Сравнение полученных в нашем исследовании результатов общей и безрецидивной выживаемости пациенток с аналогичными данными других авторов показало, что наши результаты в целом можно отнести к числу достаточно хороших исходов лечения пациен-

**Table 1.** Perioperative results of pelvic exenteration

Characteristic	Me [Q <sub>25</sub> %; Q <sub>75</sub> %]	
	n	%
Surgical duration, minutes	266 [215; 305]	
Intraoperative blood loss volume, ml	700 [550; 900]	
Number of postoperative days	15 [11; 20]	
Incidence of early and late postoperative complications	27,0	29,3

**Table 2.** Early and late postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification

Characteristic	n	%
<b>I grade</b>		
Postoperative wound suppuration	3	3,3
Urinary tract infection	11	12,0
Lower extremity deep vein thrombosis	1	1,1
<b>II grade</b>		
Intraoperative bleeding (> 1000 ml)	5	5,4
<b>IIIa grade</b>		
Wound dehiscence	1	1,1
Pelvic abscess	1	1,1
<b>IIIb grade</b>		
Reservoir-vaginal fistula	2	2,2
Ureterovaginal fistula	1	1,1
Rectovaginal fistula	3	3,3
Ventral hernia	1	1,1
Stricture of the uretero-reservoir anastomosis	1	1,1
<b>IVa grade</b>		
Ileus	5	5,4
<b>IVb grade</b>		
<b>V grade</b>		
Death within 30 days after surgery	–	–
Death within 90 days after surgery	–	–

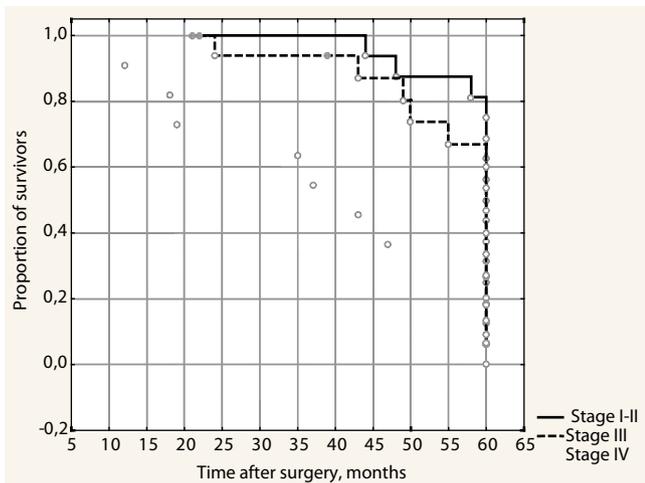


Fig. 1. Overall survival of patients with BC after pelvic exenteration (Kaplan–Meier method)

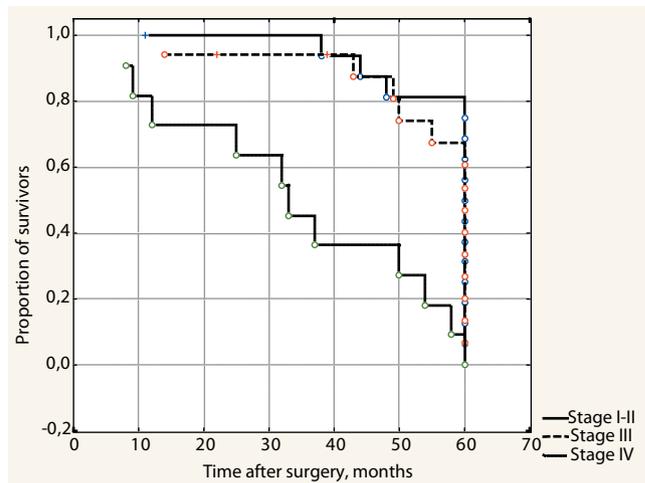


Fig. 2. Progression-free survival of patients with BC after pelvic exenteration (Kaplan–Meier method)

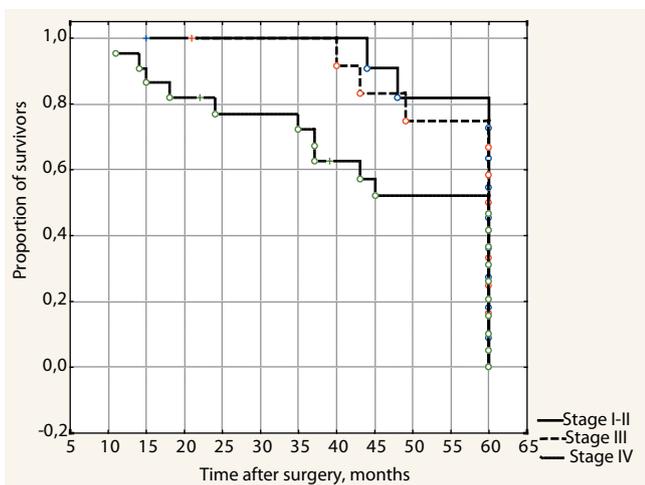


Fig. 3. Overall survival of patients with CC after pelvic exenteration (Kaplan–Meier method)

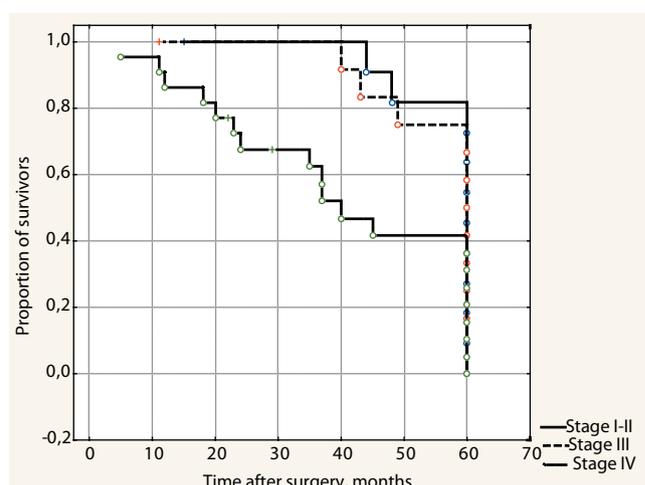


Fig. 4. Progression-free survival of patients with CC after pelvic exenteration (Kaplan–Meier method)

тов такой категории. По данным исследований последних лет, показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости после экзентерации тазовых органов находятся в диапазоне 30–77,6 и 40,5–73,1 % соответственно [9–13].

Качество жизни пациенток после оперативного вмешательства оценивали с помощью вышеназванного опросника SF-36 через 6, 12, 36 и 60 мес после операции. Результаты исследования качества жизни в эти послеоперационные сроки по показателям, соответствующим 8 шкалам, входящим в состав данного опросника, в сравнении с дооперационными значениями представлены в табл. 3.

Оценка динамики показателя качества жизни больных в течение 60 мес после экзентерации тазовых органов показала, что после данного вмешательства в целом ухудшения качества жизни не наступило, наоборот, практически по всем аспектам имело место

улучшение, в том числе по ряду параметров (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, социальное функционирование) — статистически значимое улучшение (рис. 5). Анализ динамики показателей качества жизни пациенток не стали проводить по видам патологии и вариантам деривации мочи по следующим причинам: 1) экзентерацию органов таза выполняли при обоих видах опухолей; 2) каждый из вариантов деривации мочи был представлен небольшим числом пациентов, в связи с чем сравнение между ними представлялось некорректным со статистической точки зрения.

Видимо, это объясняется тем, что избавление пациенток от онкологического заболевания и коррекция последствий его лечения с обеспечением хороших функциональных результатов со стороны мочевой и пищеварительной системы позволили компенсиро-

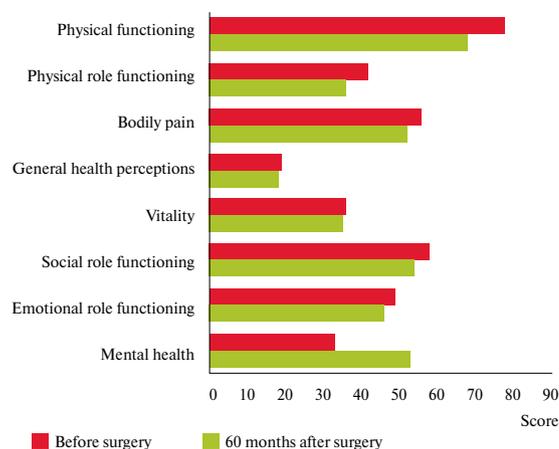
**Table 3.** Quality of life of patients after pelvic exenteration according to the SF36 questionnaire

Показатель	Me [Q <sub>25</sub> %; Q <sub>75</sub> %], score				
	Before surgery (n = 92)	After surgery			
		6 months (n = 90)	12 months (n = 81)	36 months (n = 63)	60 months (n = 54)
Physical functioning	78 [66; 84]	70 [63; 76]	75 [65; 81]	71 [63; 77]	68 [59; 74]
Physical role functioning	42 [38; 46]	22 [20; 25]	40 [36; 44]	38 [33; 42]	36 [32; 41]
Bodily pain	56 [52; 61]	55 [52; 59]	53 [49; 57]	52 [48; 56]	52 [49; 56]
General health perceptions	19 [17; 22]	15 [13; 18]	20 [17; 23]	18 [16; 21]	18 [15; 21]
Vitality	36 [32; 40]	34 [30; 37]	41 [36; 45]	38 [33; 42]	35 [32; 39]
Social role functioning	58 [53; 62]	55 [51; 59]	61 [56; 66]	56 [51; 60]	54 [50; 59]
Emotional role functioning	49 [45; 54]	38 [34; 42]	44 [39; 49]	48 [44; 53]	46 [41; 50]
Mental health	33 [29; 38]	40 [36; 45]	49 [44; 54]	51 [47; 56]	53 [49; 58]

вать тот ущерб организму, который был обусловлен тяжелым оперативным вмешательством в виде экзентерации тазовых органов. Возможность достижения хорошего качества жизни женщин после экзентерации отмечена не только в нашей работе, но и в работах других авторов, исследовавших эту проблему [13–15].

**Заключение**

Таким образом, результаты исследования показали, что выполнение экзентерации тазовых органов у данной тяжелой категории пациентов дает возможность обеспечения приемлемой частоты и тяжести послеоперационных осложнений, отсутствия послеоперационной летальности, достаточно высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости, а также качества жизни пациенток. Однако необходимо учитывать, что результаты рассматриваемого оперативного вмешательства во многом зависят от хирургического опыта и уровня материально-технической оснащенности медицинского учреждения. Поэтому выполнение этой операции исключительно в рефе-



**Fig. 5.** Longitudinal evaluation of the SF36 quality of life in patients

ренс-центрах следует считать важнейшим условием оптимизации результатов лечения женщин с указанными онкологическими заболеваниями.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2015. 250 с. (In Russ.)].

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с. [Status of cancer care facilities, provided to the population of Russia in 2013. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2015. (In Russ.)].

3. Косенко И.А., Матыевич О.П. Экзентерация таза у больных раком шейки матки: обзор литературы. Онкологический журнал 2008;2(4):82–9. [Kosenko I.A., Matylevich O.P. Pelvis exenteration at patients with cervical cancer: literature review. *Onkologicheskij zhurnal = Oncologic Magazine* 2008;2(4): 82–9. (In Russ.)].
4. Diver E.J., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Surg Oncol* 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376473> (Дата обращения: 20.02.2015).
5. Dresen R., Gosens M., Martijn H. et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant of outcome in patients treated for LRRC. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1937–47.
6. Ferenschild F., Vermaas M., Verhoef C. et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg* 2009; 33(7):1502–8.
7. Austin K.K., Young J.M., Solomon M.J. Quality of life of survivors after pelvic exenteration for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(8):1121–6.
8. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.
9. Yoo H.J., Lim M.C., Seo S.S. et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):242–50.
10. Ramamurthy R., Duraipandian A. Morbidity and outcome of pelvic exenteration in locally advanced pelvic malignancies. *Indian J Surg Oncol* 2012;3(3):231–5.
11. Kim J. Pelvic exenteration: surgical approaches. *J Korean Soc Coloproctol* 2012;28(6):286–93.
12. Goldberg G.L., Sukumvanich P., Einstein M.H. et al. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/ Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol* 2006;101(2):261–8.
13. Ishiguro S., Akasu T., Fujita S. et al. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery* 2009;145(2): 189–95.
14. Матыевич О.П., Косенко И.А., Красный С.А. и др. Ближайшие результаты экзентерации таза у больных раком шейки матки. Онкологический журнал 2010;4(1):22–7. [Matylevich O.P., Kosenko I.A., Krasny S.A. et al. Recent results of pelvis exenteratopn and patients with cervical cancer. *Onkologicheskij zhurnal = Oncologic Magazine* 2010;4(1):22–7. (In Russ.)].
15. Дронов А.И., Крючина Е.А., Горлач А.И., Добуш Р.Д. Экзентерация таза в лечении первичных и рецидивных злокачественных опухолей. Шпитальна хірургія 2013;1:111–3. [Dronov A.I., Kruchina E.A., Gorlach A.I., Dobush R.D. Pelvis exenteration in the treatment of initial and recurrent malignant tumors. Шпитальна хірургія 2013;1:111–3. (In Russ.)].

# Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра

В.А. Перепечай<sup>1</sup>, О.Н. Васильев<sup>2</sup>, И.М. Спицын<sup>1</sup>, М.И. Коган<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ростовская клиническая больница ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 344023, Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, 34;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 2

**Контакты:** Вадим Анатольевич Перепечай [perepchay\\_va@mail.ru](mailto:perepchay_va@mail.ru)

**Введение.** Большую часть серьезных осложнений радикальной цистэктомии (РЦЭ) следует связывать с коморбидностью пациентов, межкишечными анастомозами, конструируемыми мочевыми резервуарами, а не с РЦЭ. Актуально выявление и оценка роли прогностических факторов морбидности РЦЭ и уродеривации.

**Материалы и методы.** Изучены непосредственные и отдаленные результаты РЦЭ и уродеривации при РМП ( $n = 350$ ). Выполнен дополнительный анализ последовательно возникших послеоперационных осложнений в хронологическом порядке у всех пациентов, включая пациентов с неонкологической патологией ( $n = 43$ ).

**Цель исследования** — поиск факторов риска развития осложнений после РЦЭ с различными вариантами отведения мочи.

**Результаты исследования.** Послеоперационные осложнения при достаточном хирургическом опыте имеют 43,9 % больных, преобладают пациенты с легкими и умеренными (I–II степени по Clavien – Dindo) осложнениями не связанными с уродеривацией — 37,8 %. Пациентов с тяжелыми послеоперационными осложнениями — 16,3 %, летальность составила 3,1 %, что достоверно коррелирует с хирургическим опытом. Отсроченные послеоперационные осложнения (3–18 мес) выявлены у 21,4 % больных, среди которых преобладают пациенты со связанными с уродеривацией осложнениями — 19,4 %. Частота осложнений при внекишечных формах уродеривации достоверно выше в сравнении кишечными уродеривациями — 68,1 % против 49,8 % ( $p < 0,05$ ). При двухэтапном хирургическом лечении пациенты демонстрируют более высокую морбидность и худшую выживаемость. Внекишечные формы уродеривации и отведение мочи в непрерывный кишечник обуславливают менее благоприятный прогноз в сравнении с одномоментными орто- и гетеротипическими методиками. Тип уродеривации и опыт хирурга, выполняющего РЦЭ, являются достоверными предикторами послеоперационной морбидности и независимыми факторами прогноза общей и канцерспецифической выживаемости соответственно. Оптимальный хирургический опыт достигается после выполнения 150 операций.

**Обсуждение.** Целесообразно увеличение сроков исследовательских отчетов применительно к результатам уродеривации до 12–18 мес послеоперационного наблюдения.

В практической работе следует отказаться от рутинного применения двухэтапного выполнения РЦЭ и окончательной уродеривации, от вариантов внутренней и/или наружной уродеривации, а их использованию предпочесть, когда это возможно, одномоментные орто- и/или гетеротипические уродеривации.

**Заключение.** Предикторами высокой морбидности и факторами неблагоприятного прогноза выживаемости после РЦЭ и уродеривации являются внекишечные формы уродеривации (чрескожная пункционная нефростомия, уретерокутанеостомы), внутренняя уродеривация (уретеросигмоанастомоз, уретеросигморектоанастомоз, Mainz pouch II), двухэтапное хирургическое лечение и недостаточный опыт хирурга.

**Ключевые слова:** радикальная цистэктомия, уродеривация, ортотипическая, гетеротипическая, морбидность, осложнения, выживаемость, предикторы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57

Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center

V.A. Perepechai<sup>1</sup>, O.N. Vasilyev<sup>2</sup>, I.M. Spitsyn<sup>1</sup>, M.I. Kogan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov Clinical Hospital, Southern District Medical Center, Federal Biomedical Agency; 34, Peshkov St., Rostov-on-Don 344023, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

**Background.** Most of serious complications of radical cystectomy (RCE) should be associated with the comorbidity of patients and the inter-intestinal anastomoses designed with urinary reservoirs rather than with RCE. It is relevant to identify and assess the role of predictors for morbidity of RCE and urine derivation.

**Objective:** to search for risk factors for complications after RCE with different types of urine derivation.

**Subjects and methods.** The immediate and late results of RCE and urine derivation were studied in 350 patients with bladder cancer. Sequential postoperative complications were additionally analyzed in chronological order in all the patients, including non-cancer ones ( $n = 43$ ).

**Results.** 43.9% of the patients had postoperative complications, if a surgeon had sufficient surgical experience; there was a preponderance of patients with mild-to-moderate complications (Clavien–Dindo grade I–II, 37.8%) unassociated with urine derivation. The patients with severe postoperative complications were 16.3%; mortality was 3.1%, which significantly correlated with surgical experience. Late (3–18 month) postoperative complications were detected in 21.4% of the patients with a preponderance of those with urine derivation-related complications (19.4). The frequency of complications due to extraintestinal versus intestinal urine derivations was significantly higher (68.1 and 49.8% ( $p < 0.05$ )). During two-step surgical treatment, the patients demonstrated higher morbidity and worse survival. Extraintestinal urine derivations, continuous urinary intestinal diversion determine a less favorable prognosis compared with one-stage ortho- and heterotopic procedures. The type of urine derivation and the experience of a surgeon performing RCE are valid predictors for postoperative morbidity and independent prognostic factors of overall and cancer-specific survival, respectively. 150 operations are needed for achieving optimal surgical experience. **Discussion.** It is appropriate to increase the time of research reports on the results of urine derivation up to 12–18 months of a postoperative follow-up.

In practice, the routine use of two-step RCE and final urine derivation and internal and/or external urine ones should be abandoned; preference should be, when possible, given to single-stage ortho- and/or heterotopic urine derivations rather than to the former.

**Conclusion.** Extraintestinal (percutaneous puncture nephrostomy, ureterocutaneostomy), and internal (ureterosigmoanastomosis, ureterosigmoidectomostomy, Mainz pouch II) urine derivations, two-step surgical treatment, and a surgeon's insufficient experience are predictors for high morbidity and poor prognostic factors for survival after RCE and urine derivation.

**Key words:** radical cystectomy, orthotopic and heterotopic urine derivation, morbidity, complications, survival, predictors

## Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) и деривация мочи оцениваются как самые сложные хирургические операции в урологии. Несмотря на снижение летальности, частота осложнений при этом остается высокой. На фоне высокого уровня сопутствующей патологии, характерной для больных раком мочевого пузыря (РМП), в ходе операции пациенты подвергаются протяженным разрезам, массивной потере тканевой жидкости, зачастую значимой кровопотере, агрессивным манипуляциям на кишечнике, что ведет к парезам, функциональной кишечной непроходимости и длительному периоду реабилитации [1]. Важно понимать, что РЦЭ и уродеривация являются по сути двумя этапами одной операции. В литературе зачастую сообщается об осложнениях РЦЭ и нередко игнорируется тот факт, что максимальное число осложнений связано со сложностью варианта уродеривации. Осложнения после РЦЭ и уродеривации могут казаться идентичными, а различия непринципиальными, но это не так [2–4]. «Простых» дериваций в рамках РЦЭ не бывает, однако потенциальный риск осложнений при относительно простой уродеривации (уретерокутанеостомы, чрескожная пункционная нефростомия – ЧПНС) может быть меньшим, чем при РЦЭ и симультанной кишечной реконструкции мочевой системы. Таким образом, под осложнениями РЦЭ в широком смысле следует понимать и анализировать в исследованиях осложнения, связанные с РЦЭ и анестезией, сопутствующей патологией, межкишечными анастомозами и вариантами отведения мочи. Оптимальным на сегодняшний день представляется выполнение и РЦЭ, и окончательного варианта континентной уродеривации в рамках одной хирургической процедуры. Это не всегда возможно и прежде всего в связи с соматическим статусом пациента. В такой

ситуации хирургу предстоит выбор между континентной уродеривацией с потенциально высоким риском морбидности (орто- либо гетеротопической), выполнением компромиссной процедуры с меньшим риском (инконтинентная гетеротопическая операция Bricker или деривация в непрерывный толстый кишечник), либо прибегнуть к «простой» деривации – ЧПНС или уретерокутанеостомии. В последнем случае окончательный континентный вариант деривации может быть реализован только в рамках дополнительной отсроченной операции, что всегда является еще более сложной хирургией [5–7]. В связи с этим очевидно, что большую часть серьезных, в том числе летальных, осложнений следует связывать с коморбидностью, межкишечными анастомозами, конструируемыми мочевыми резервуарами, а не с РЦЭ. Таким образом, важной проблемой современной онкоурологии остается высокая степень морбидности РЦЭ, которая напрямую связана с качеством, надежностью и безопасностью выполняемой уродеривации, а применяемые методы уродеривации не отвечают в полной мере высоким требованиям социальной и медицинской реабилитации пациентов с данной патологией [8–10]. В связи с этим актуально выявление, оценка роли и значимости прогностических факторов морбидности РЦЭ и уродеривации [11–17].

**Цель исследования** – определение факторов риска развития осложнений после РЦЭ с различными вариантами отведения мочи.

## Материалы и методы

В период с 1995 по 2014 г. проведено более 400 цистэктомий и различных видов уродеривации. Выполнен сравнительный анализ ранних, поздних и отсроченных осложнений РЦЭ и уродеривации, кишечных и внекишечных ее форм, одно- и двухэтапных

**Table 1.** Characteristics of surgical teams and clinics

Surgical team	Surgical team's experience	Clinic's experience
T1	All surgeons mastering the existing techniques	Absence of prior experience
T2	Experienced surgeons	Absence of prior experience
T3	Experienced surgeons + surgeons mastering the existing techniques	Prior experience

операций, различных вариантов уродеривации, влияния на результат хирургического опыта [18, 19]. В текущий анализ включены пациенты, перенесшие РЦЭ и уродеривацию при РМП ( $n = 350$ ). Средний возраст составил  $58,7 \pm 9,6$  года (4–87 лет); женщин – 30 (8,6 %), средний возраст  $58,4 \pm 9,3$  года (42–78 лет), мужчин – 320 (91,4 %), средний возраст  $58,7 \pm 9,6$  года (4–87 лет). Соотношение мужчин и женщин 10,7:1,0. Операции в объеме РЦЭ и деривации мочи выполняли 3 бригады хирургов (Б1, Б2, Б3) с различным опытом проведения таких операций на клинических базах с разным опытом подобной хирургии (табл. 1).

Для корректной оценки влияния хирургического опыта на результаты хирургии с построением кривых обучения проведен отдельный анализ последовательно возникших послеоперационных осложнений в хронологическом порядке у всех пациентов, включая пациентов с неонкологической патологией ( $n = 43$ ), подвергнутых цистэктомии и уродеривации теми же хирургическими бригадами, в те же сроки. Суммарно 393 пациента (47 (12 %) женщин, 346 (88 %) мужчин) структурированы как по типам уродеривации, так и по принадлежности к разным хирургическим бригадам (табл. 2).

Из-под наблюдения выбыли 60 (15,3 %) больных, средний период выхода из-под наблюдения  $43,2 \pm 38,3$  (от 1 до 231) мес. Количество и структура выполненных уродериваций представлены в табл. 3.

Сопутствующую патологию оценивали с помощью модифицированного, скорректированного на возраст индекса коморбидности Charlson [20]. Все послеопе-

рационные осложнения зарегистрированы и классифицированы согласно признанной 5-ступенчатой классификации Clavien–Dindo [21]. В отдельный анализ включены отсроченные осложнения с оценкой летальности и причин смерти, выявленные в сроки после 90 дней наблюдения. Все послеоперационные осложнения ранжировали на связанные и не связанные с уродеривацией. При анализе выживаемости при РМП руководствовались рекомендациями МНИОИ им. П.А. Герцена [22]. Применяли следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка, проверка равенства генеральных дисперсий с помощью точного критерия Фишера и Кохрена, анализ таблиц сопряженности, ранговый корреляционный анализ, расчет показателей выживаемости по E. L. Kaplan, P. Meier (1958). Все анализируемые показатели формализованы и введены в единую базу данных. Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA), BioStat 2009 (AnalystSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2013 и Microsoft Access 2010 (Microsoft Corporation, USA) [23–25].

### Результаты

Во всех анализируемых группах показатели числа наблюдений, сроков мониторинга, демографические и гендерные показатели, степени коморбидности пациентов, прогностическая 10-летняя выживаемость, перенесенные в анамнезе хирургические вмешательства оказались сопоставимыми для проведения объективного сравнения. Перечень всех зарегистрированных послеоперационных осложнений и частота их встречаемости представлены в табл. 4.

Все ранние послеоперационные осложнения развились у примерно равного числа больных в хирургических бригадах Б1 (52,4 %) и Б3 (52,7 %)

( $p > 0,05$ ). Достоверное их снижение отмечено лишь в Б2–42,9 %. Превалировали пациенты, имеющие не связанные с уродеривацией осложнения: Б1–44,5 %, Б2–37,8 %, Б3–42,8 %. Число больных с ранними связанными с уродеривацией осложнениями

**Table 2.** Number of cystectomies and urinary diversions performed by different surgical teams

Team	Period	Total number of surgical procedures	Number of surgical procedures per year	Total number of surgical procedures performed by T2+T3 teams per year
T1	1995–2004	164	16,3	25,4
T2	2005–2014	98	11,5	
T3	2005–2014	131	14,6	
(T1–3)	1995–2014 г	393	20,6	

**Table 3. Performed urinary diversions**

Urinary diversion	Number of surgical procedures, n (%)				p
	T1 (n = 164)	T2 (n = 98)	T3 (n = 131)	(T1–3) (n = 393)	
<b>Orthotopic</b>	89 (54,3)	64 (65,3)	41 (31,3)	194 (49,4)	> 0,05* < 0,05**
Sygmocystoplasty	35	8	2	45	< 0,05* < 0,05**
Studier	29	13	35	77	> 0,05* < 0,05**
Inverting ileocystoplasty	5	35	–	40	< 0,05* < 0,05**
Hautmann	5	2	–	7	> 0,05* > 0,05**
CameyLeDuc I	1	–	–	1	> 0,05* ---**
CameyLeDuc II	–	3	–	3	> 0,05* > 0,05**
Goodwin’s ileal augmentation	9	3	4	16	> 0,05* > 0,05**
Goodwin’s sigma augmentation	5	–	–	5	> 0,05* ---**
<b>Heterotopic continent</b>	17 (10,4)	20 (20,4)	3 (2,3)	40 (10,2)	> 0,05* < 0,05**
Kock pouch (modified)	13	18	3	34	> 0,05* < 0,05**
Lund-pouch	2	–	–	2	> 0,05* ---**
Indiana pouch	2	–	–	2	> 0,05* ---**
Trpouch (modified)	–	2	–	2	> 0,05* > 0,05**
<b>Internal</b>	25 (15,3)	1 (1,0)	0 (0,0)	26 (6,6)	< 0,05* > 0,05**
Mainz pouch II	19	1	–	20	< 0,05* > 0,05**
Ureterorectosigmoid anastomosis	3	–	–	3	> 0,05* ---**
Ureterosigmoid anastomosis	3	–	–	3	> 0,05* ---**
<b>External</b>	33 (20,1)	13 (13,3)	87 (66,4)	133 (33,8)	< 0,05* < 0,05**
Bricker (heterotopic continent)	3	–	58	61	< 0,05* < 0,05**
Ureterocutaneostomia	26	2	23	51	> 0,05* < 0,05**
Percutaneous puncture nephrostomy (PPN)	4	11	6	21	> 0,05* > 0,05**
<i>Total:</i>					
Intestinal diversion	134 (81,7)	85 (86,7)	102 (77,9)	321 (81,7)	> 0,05* > 0,05**
Extraintestinal diversion (PPN/ ureterocutaneostomia)	30 (18,3)	13 (13,3)	29 (22,1)	72 (18,3)	> 0,05* > 0,05**

\* For T1 and (T1–T3); \*\* for T2 and T3.

в Б2 (8,2 %) оказалось достоверно меньшим в сравнении с остальными бригадами: Б1–16,5 %, Б3–18,3 % ( $p < 0,05$ ). Важный показатель морбидности – число пациентов в каждой из бригад с тяжелыми ранними послеоперационными осложнениями (III–V по Clavien – Dindo). Его оценка выявила прямую корреляцию с хирургическим опытом и минимальное значение в наиболее опытной бригаде: Б1–25,0 %, Б2–14,3 %, Б3–20,6 %. В структуре ранних осложнений для всех хирургических бригад регистрировались осложнения преимущественно легкой и умеренной степени (I–II по Clavien – Dindo): Б1–63,1 %, Б2–66,7 %, Б3–75,0 %.

Число всех больных с поздними послеоперационными осложнениями оказалось меньшим в сравнении

с ранним периодом в 5,4 раза для Б1–9,8 %, в 7 раз для Б2–6,1 % и в 3,5 раза для Б3–15,3 %. Среди поздних осложнений в отличие от ранних регистрировались преимущественно связанные с уродеривацией осложнения: Б1–7,9 %, Б2–5,1 %, Б3–9,2 %. Поздние не связанные с деривацией осложнения развились у единичных пациентов: Б1–2,4 %, Б2–1,0 %, Б3–6,2 % ( $p < 0,05$ ). Та же закономерность прослеживается при оценке числа пациентов с тяжелыми поздними послеоперационными осложнениями (III–V по Clavien – Dindo): Б1–3,1 %, Б2–2,0 %, Б3–5,3 %. Аналогично раннему послеоперационному периоду среди всех поздних осложнений преобладали осложнения легкой и средней степени тяжести (I–II по Clavien – Dindo): Б1–72,2 %, Б2–66,7 %, Б3–66,7 %.

**Table 4.** Early, late and delayed complications in all patients (n = 393)

Complications	Number	%
<b>Early complications unrelated to the urinary diversion (≤ 30 days)</b>		
Acute heart failure	3	1,3
Cardiogenic shock	1	0,4
Acute heart attack	4	1,7
Stroke	1	0,4
Peripheral neuropathy	1	0,4
Delirium	16	6,9
Pulmonary embolism	4	1,7
Femoral artery thrombosis	2	0,9
Mesenteric thrombosis	1	0,4
Bleeding from blood vessels in the anterior abdominal wall	2	0,9
Disseminated intravascular coagulation disorder	1	0,4
Pneumonia	8	3,4
Pneumothorax	2	0,9
Acute perforated gastric ulcer, gastric bleeding	8	3,4
Wound complications within subcutaneous fat	46	19,8
Persistent lymphorrhea	12	5,2
Persistent intestinal distention	23	9,9
Ileus	14	6,0
Pseudomembranous colitis (Clostridium difficile-induced colitis)	5	2,2
Anastomotic leaks after intestinal anastomosis	20	8,6
Eventration	22	9,5
Interloop abscess	2	0,9
Pelvis abscess	1	0,4
Peritonitis	9	3,9
Sepsis	7	3,0
Secondary rectal perforation	1	0,4
Decompensated diabetes	2	0,9
Acute renal failure	6	2,6
Urticaria, drug intolerance	8	3,4
<i>Total:</i>	232	100
<b>Early complications related to the urinary diversion (≤ 30 days)</b>		
Intestinal reservoir leakage, urinary leakage	4	5,9
Leakage of the urethral-intestinal reservoir anastomosis, urinary leakage	8	11,8
Leakage of the ureteral-intestinal reservoir anastomosis, urinary leakage	2	2,9
Leakage of the enterocutaneous anastomosis during Bricker procedure	1	1,5
Ischemia of intestinal stoma at the heterotopic continent diversion	1	1,5
Change of the fixation and discharge of the ureteral drainage ± leakage of the ureteral-cutaneous anastomosis with the ureteral 'loss' in deep tissues	16	23,5
Necrosis of the lower third of the ureter, urinary leakage	1	1,5
Non-healing pouch-cutaneous fistula	3	4,4
Pouch-vaginal fistula	2	2,9
Acute pyelonephritis	30	44,1
<i>Total:</i>	68	100

Complications	Number	%
<b>Late complications related to the urinary diversion (31–90 days)</b>		
Acute heart attack	1	7,7
Stroke	1	7,7
Mesenteric thrombosis	1	7,7
Peritonitis	2	15,4
Development of acute renal failure during chemotherapy	1	7,7
Rapid tumor progression	3	23,1
Enterocutaneous fistula	1	7,7
Lymphocele	1	7,7
Diarrhea	2	15,4
<i>Total:</i>	13	100
<b>Late complications related to the urinary diversion (31–90 days)</b>		
Intestinal valve leaks at the heterotopic continent diversion (urinary leakage or difficulty/impossibility of autocatheterization)	1	3,1
Strictures of the ureteral-intestinal anastomosis	2	6,3
Ureteral strictures outside anastomosis	1	3,1
Recurrent attacks of pyelonephritis	24	75,0
Necrosis of the lower third of the ureter, urinary leakage	1	3,1
Pouch-cutaneous fistula	1	3,1
Change of the fixation and discharge of the ureteral drainage, attacks of acute pyelonephritis	2	6,3
<i>Total:</i>	32	100
<b>Late complications unrelated to the urinary diversion (≥ 91 days)</b>		
Hernia of the anterior abdominal wall	27	49,1
Colonic bleeding	2	3,6
Ileus	9	16,4
Enterocutaneous fistula	1	1,8
Lymphocele	3	5,5
Diarrhea	13	23,6
<i>Total:</i>	55	100
<b>Late complications related to the urinary diversion (≥ 91 days)</b>		
Strictures of the ureteral-intestinal anastomosis	24	8,3
Ureteral strictures outside anastomosis	5	1,7
Leakage of the enterocutaneous anastomosis during Bricker procedure	3	1,0
Hourglass stenosis at the bowel-bladder anastomosis during Goodwin's augmentation	1	0,3
Ureteral stricture within intestinal reservoir anastomosis	7	2,4
Ureteral stricture outside intestinal reservoir anastomosis	3	1,0
Daytime urinary incontinence at the orthotopic diversion	6	2,1
Hypercontinence (residual urine volume ≥ 50,0 ml) or impossibility of spontaneous urination at the orthotopic diversion	6	2,1
Intestinal valve leaks at the heterotopic continent diversion (urinary leakage or difficulty/impossibility of autocatheterization)	11	3,8
Prolapse of the prolene mesh of the valve in the skin or reservoir at the heterotopic continent diversion	4	1,4

Complications	Number	%
Parastomal hernia	1	0,3
Parastomal dermatitis (recurrent)	24	8,3
Formation of calculi within heterotopic continent urinary reservoir	11	3,8
Formation of calculi within orthotopic urinary reservoir	11	3,8
Urinary stones in a Bricker's conduit	1	0,3
Ureterolithiasis (if it wasn't)	6	2,1
Nephrolithiasis (if it wasn't)	15	5,2
Pouch-rectal fistula	1	0,3
Metabolic/hyperchloremic acidosis	25	8,7
Development (if wasn't before surgery) or progression (if was before surgery) of chronic kidney disease	59	20,4
Recurrent attacks of acute pyelonephritis	60	20,8
Purulent destructive pyelonephritis	5	1,7
Total:	289	100

Table 5. Early ( $\leq 30$  days) and late (31–90 days) postoperative complications

Characteristic	T1 (n = 164)	T2 (n = 98)	T3 (n = 131)	(T1-3) (n = 393)	p
<b>Early complications unrelated to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	73 (44,5)	37 (37,8)	56 (42,8)	166 (42,2)	> 0,05* > 0,05**
<b>Early complications related to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	27 (16,5)	8 (8,2)	24 (18,3)	59 (15,0)	> 0,05* < 0,05**
<b>All early complications</b>					
Patients with complications, n (%)	86 (52,4)	42 (42,9)	69 (52,7)	197 (50,1)	> 0,05* > 0,05**
Clavien classification of surgical complications, grades I–V, n (%)	130 (100)	54 (100)	116 (100)	300 (100)	> 0,05* < 0,05**
grade I	45 (34,6)	21 (38,9)	47 (40,5)	113 (37,7)	> 0,05* < 0,05**
grade II	37 (28,5)	15 (27,8)	40 (34,5)	92 (30,7)	> 0,05* < 0,05**
grade IIIa	7 (5,4)	2 (3,7)	4 (3,4)	13 (4,3)	> 0,05* > 0,05**
grade IIIb	20 (15,4)	12 (22,2)	22 (19,0)	54 (18,0)	> 0,05* > 0,05**
grade IVa	3 (2,3)	2 (3,7)	1 (0,9)	6 (2,0)	> 0,05* > 0,05**
grade IVb	1 (0,8)	0	1 (0,9)	2 (0,7)	> 0,05* > 0,05**
grade V	17 (13,1)	2 (3,7)	1 (0,9)	20 (6,7)	< 0,05* > 0,05**
Minor complications (Clavien grade I–II), n (%)	82 (63,1)	36 (66,7)	87 (75,0)	205 (68,3)	> 0,05* < 0,05**

Characteristic	T1 (n = 164)	T2 (n = 98)	T3 (n = 131)	(T1-3) (n = 393)	P
Major complications (Clavein grade III–V), n (%)	48 (36,9)	18 (33,3)	29 (25,0)	95 (31,7)	> 0,05* > 0,05**
Patients with major complications, n (%)	41 (25,0)	14 (14,3)	27 (20,6)	82 (20,9)	> 0,05* > 0,05**
<b>Late complications unrelated to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	4 (2,4)	1 (1,0)	8 (6,2)	13 (3,3)	> 0,05* < 0,05**
<b>Late complications related to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	13 (7,9)	5 (5,1)	12 (9,2)	30 (7,6)	> 0,05* > 0,05**
<b>Все поздние осложнения</b>					
Patients with complications, n (%)	16 (9,8)	6 (6,1)	20 (15,3)	42 (10,7)	> 0,05* < 0,05**
Clavien classification of surgical complications, grades I–V, n	18	6	21	45	> 0,05* < 0,05**
grade I	1	0	4	5	> 0,05* < 0,05**
grade II	12	4	10	26	> 0,05* > 0,05**
grade IIIa	1	0	3	4	> 0,05* > 0,05**
grade IIIb	0	1	0	1	> 0,05* > 0,05**
grade IVa	0	0	0	0	–
grade IVb	0	0	0	0	–
grade V	4	1	5	10	> 0,05* > 0,05**
Minor complications (Clavien-Dindo grade I–II), n (%)	13 (72,2)	4 (66,7)	14 (66,7)	31 (68,9)	> 0,05* > 0,05**
Major complications (Clavein-Dindo grade III–V), n (%)	5 (27,8)	2 (33,3)	7 (33,3)	14 (31,1)	> 0,05* > 0,05**
Patients with major complications, n (%)	5 (3,1)	2 (2,0)	7 (5,3)	14 (3,6)	> 0,05* > 0,05**
<b>All early and late postoperative complications</b>					
Patients with complications unrelated to the urinary diversion, n (%)	74 (45,1)	37(37,8)	58 (44,3)	169 (43,0)	> 0,05* > 0,05**
Patients with complications related to the urinary diversion, n (%)	33 (20,1)	12 (12,2)	30 (22,9)	75 (19,1)	> 0,05* < 0,05**
All patients with postoperative complications, n (%)	90 (54,9)	43 (43,9)	76 (58,0)	209 (53,2)	> 0,05* < 0,05**
Minor complications (Clavien-Dindo grade I–II), n (%)	95 (64,2)	40 (66,7)	101 (73,7)	236 (68,4)	> 0,05* < 0,05**
Major complications (Clavein-Dindo grade III–V), n (%)	53 (35,8)	20 (33,3)	36 (26,3)	109 (31,6)	> 0,05* > 0,05**
Patients with major complications, n (%)	46 (28,1)	16 (16,3)	34 (26,0)	96 (24,4)	> 0,05* > 0,05**

\* For T1 and (T1–3); \*\* for T2 and T3.

**Table 6.** Early, late and delayed reoperations after surgery in all patients (n = 393)

Surgeries	Number	%
<b>Early reoperations after surgery</b>		
Secondary seams applied to the postoperative wound (within subcutaneous fat)	12	13,0
Laparoscopic drainage of interloop abscess	1	1,9
Relaparotomy (revision/sanation/liquidation of eventration/adhesive intestinal obstruction viscerolitis)	30	32,6
Reileo-ileal anastomosis	12	13,0
Closure of the colonic defects (anastomotic defect, secondary perforation, perforated drainage defect)	3	3,3
Colostomy	10	10,7
Closure of acute perforated gastric ulcer	2	2,2
Pleurocentesis	3	3,3
PNS	9	9,8
Nephrostomy (open)	1	1,9
Ureteral-reservoir reanastomosis	1	1,9
Urethra-reservoir reanastomosis	3	3,3
Orthotopic reservoir drainage (reservoirstomy through the drainage in the defect of the reservoir wall performed under local anaesthesia)	1	1,9
Conversion of Studer technique in Bricker procedure	1	1,9
Orthotopic reservoir removal	1	1,9
Autovenous ileofemoral bypass	1	1,9
Ureterectomy	1	1,9
<i>Total:</i>	92	100
<b>Late reoperations after surgery</b>		
Ureteral stenting	2	-
Laparotomy	1	-
Drainage of lymphocele (percutaneous/open/laparoscopic)	1	-
Nephrostomy (open)	1	-
<i>Total:</i>	68	100
<b>Delayed surgery not related to the urinary diversion (general anaesthesia)</b>		
Urethrectomy (due to urethral recurrence) with conversion of orthotopic reservoir in heterotopic continent reservoir	1	-
Radical nephroureterectomy	1	-
Plastic of the iliac artery aneurysm	1	-
Resection of renal tumors (open)	1	-
Nephrectomy (open)	1	-
Laparotomy	3	-
Colostomy (due to ileus)	4	-
Brain tumor surgery	1	-
Removal of ovarian cystoma	1	-
Laparoscopic nephropexy	1	-
TUR of the BPH	1	-
<i>Total:</i>	16	-
<b>Delayed surgery related to the urinary diversion (local anaesthesia)</b>		
Reservoirolithotripsy	24	64,9
Percutaneous lymphocele drainage	4	10,8
Distant nephrolithotripsy	5	13,5

Surgeries	Number	%
Excision of the prolene mesh of the valve that prolapsed in the skin and/or reservoir at the heterotopic continent diversion	4	10,8
<i>Total:</i>	37	100
<b>Delayed surgery related to the urinary diversion (general anaesthesia)</b>		
Percutaneous nephrolitholapaxy	4	6,3
Transurethral endoscopic ureterolithotripsy	6	9,4
Percutaneous antegrade nephroureterolithotripsy	1	1,6
Antegrade and/or retrograde endoureterotomy	4	6,3
Ureteral stenting	7	10,9
Ureteral replacement with ileal bowel segments	2	3,1
TUR of the urethral stricture and orthotopic reservoir anastomosis	6	9,4
Optical internal urethrotomy	4	6,3
TUR of the hourglass stenosis at the bowel-bladder anastomosis during Goodwin's augmentation	1	1,6
Ureteral-reservoir reanastomosis	3	4,7
Perineal repair of rectal-reservoir fistula	1	1,6
Conversion of orthotopic reservoir in heterotopic reservoir	7	10,9
Conversion of Mainz pouch II into Bricker diversion	1	1,6
Treatment of valve failure of the heterotopic continent reservoir	2	3,1
Management of the enterocutaneous anastomotic stenosis during Bricker procedure	3	4,7
Hernioplasty (anterior abdominal wall/parastomal hernia)	7	10,9
Colostomy «closure»	5	7,8
<i>Total:</i>	289	100

*Notes: TUR – transurethral resection; BPH – benign prostatic hyperplasia*

Оценка суммарных результатов по раннему и позднему послеоперационным периодам (0–90 сут) выявила ряд закономерностей. В ряду всех больных с послеоперационными осложнениями (Б1–54,9 %, Б2–43,9 %, Б3–58,0 %) для всех бригад преобладали пациенты с не связанными с уродеривацией осложнениями: Б1–45,1 %, Б2–37,8 %, Б3–44,3 %. При этом соотношение частоты их встречаемости в бригадах с наибольшим хирургическим опытом (Б2 и Б3) невелико – 1,0: 1,2 ( $p < 0,05$ ). А суммарный анализ по пациентам со связанными с уродеривацией осложнениями (Б1–20,1 %, Б2–12,2 %, Б3–22,9 %) выявил более существенную разницу в соотношении частоты их встречаемости в тех же хирургических бригадах – 1,0: 1,9, с преимуществом в Б2 ( $p < 0,05$ ). Это позволило установить, что различия в хирургическом опыте проявляются прежде всего количеством связанных с уродеривацией послеоперационных осложнений, что является индикатором при оценке хирургических результатов РЦЭ и уродеривации.

Среди всех послеоперационных осложнений чаще преобладали легкие и умеренные (I–II по Clavien – Dindo) – больше в 2–2,5 раза, а суммарное число пациентов с тяжелыми осложнениями коррелировало с опытом хирургических бригад: Б1–28,1 %, Б2–16,3 %, Б3–26,0 %.

Количество повторных операций и частота их выполнения в разные сроки представлены в табл. 6.

Полученные данные демонстрируют четкую взаимосвязь между опытом хирургических бригад и основными показателями результатов РЦЭ и уродеривации. Сообразно этому оказались ранжированы по хирургическим бригадам показатели послеоперационной летальности (табл. 7).

Прослеживается прямая зависимость результатов РЦЭ и уродериваций от опыта хирургов, тогда как опыт клинической базы оказал значительно меньшее влияние на итоговые результаты. Дополнительно нами анализированы все осложнения отсроченного послеоперационного периода ( $\geq 91$  сут) с соблюдением тех же принципов учета и ранжирования,

**Table 7. Postoperative mortality**

Mortality	T1 (n = 164)	T2 (n = 98)	T3 (n = 131)	(T1-3) (n = 393)	p
Early (≤ 30 days)	17 (10,4)	2 (2,1)	1 (0,8)	20 (5,1)	< 0,05* > 0,05**
Late (31–90 days)	4 (2,4)	1 (1,0)	5 (3,8)	10 (2,5)	> 0,05* > 0,05**
Overall postoperative mortality (0–90 days)	21 (12,8)	3 (3,1)	6 (4,6)	30 (7,6)	> 0,05* > 0,05**

\* For T1 and (T1-3); \*\* for T2 and T3.

**Table 8. Delayed postoperative complications (3–18 months)**

Characteristic	T1 (n = 164)	T2 (n = 98)	T3 (n = 131)	(T1-3) (n = 393)	p
<b>Delayed complications unrelated to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	26 (15,9)	7 (7,1)	21 (16,0)	54 (13,7)	> 0,05* < 0,05**
<b>Delayed complications related to the urinary diversion</b>					
Patients with complications, n (%)	79 (48,2)	19 (19,4)	71 (54,2)	169 (43,0)	> 0,05* < 0,05**
<b>All delayed complications</b>					
Patients with complications, n (%)	86 (52,4)	21 (21,4)	83 (63,4)	190 (48,4)	> 0,05* < 0,05**

\*For T1 and (T1-3); \*\* for T2 and T3.

что и при регистрации ранних и поздних послеоперационных осложнений (табл. 8).

Выявлено, что с увеличением срока послеоперационного мониторинга нарастает удельный вес связанных с уродеривацией осложнений, частота которых так же коррелирует с хирургическим опытом. Соотношение их частоты в бригадах с наибольшим хирургическим опытом (Б2 и Б3) возросло до 1,0: 2,8 ( $p < 0,05$ ) против 1,0:1,9 в период до 90 сут.

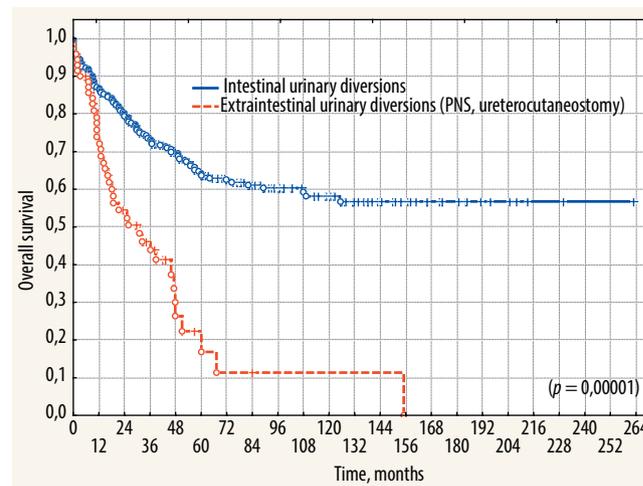
Ретроспективный анализ послеоперационных осложнений при кишечных и внекишечных формах уродеривации выявил, что для всех хирургических бригад частота послеоперационных осложнений при внекишечных формах достоверно выше в сравнении кишечными уродеривациями: 68,1 % против 49,8 % ( $p < 0,05$ ), а показатели общей послеоперационной выживаемости достоверно хуже (рис. 1).

Очевидно, что на уровень осложнений и выживаемость в сравниваемых группах оказывают влияние такие важные прогностические факторы, как исходная коморбидность и распространенность РМП, а также наличие части больных с неонкологической патологией. Для достоверной оценки влияния типа уродеривации (кишечная или внекишечная) на общую выживаемость из обеих групп исключены пациенты с неонкологической патологией и превалирующие в той или иной группе пациенты с крайними степенями коморбидности (0–1 и 7–8 степени по Charlson) и стадиями РМП T4a – T4b. Это позволило сформировать однородные группы сравнения, статистически сопоставимые по основным факторам прогноза (табл. 9).

Анализом общей выживаемости по Каплану – Майеру подтверждено статистически достоверное негативное влияние на нее внекишечной уродеривации в сравнении с кишечными ее типами (рис. 2).

Важно, что анализ канцерспецифической выживаемости в сравниваемых группах не выявил статистически достоверной разницы.

Отдельно анализированы данные по пациентам с РМП ( $n = 25$ ), которым выполнены РЦЭ и окончательная кишечная уродеривация, проведенная в среднем через  $8,5 \pm 4,4$  (4–22) мес: ортотопическая – 15, гетеротопическая – 5, внутренняя – 5. Получены худшие сравнительные показатели по осложнениям всех



**Fig. 1. Overall survival of patients after intestinal and extraintestinal urinary diversions, n = 390 (3 patients with conversion of urinary diversion were excluded)**

**Table 9.** Comparison between the groups of intestinal and extraintestinal urinary diversion, done by the stage of BC and the Charlson comorbidity index (age-adjusted Charlson comorbidity index – ICCadj)

Characteristic	Meaning		p
	Extraintestinal diversion (n = 30)	Intestinal diversion (n = 132)	
<b>Stage, n (%)</b>			
pT1	4 (13,3)	15 (11,4)	> 0,05
pT2a	5 (16,7)	35 (26,5)	> 0,05
pT2b	7 (23,3)	48 (36,4)	> 0,05
pT3a	9 (30,0)	19 (14,4)	> 0,05
pT3b	5 (16,7)	15 (11,4)	> 0,05
<b>ICCadj, n (%)</b>			
ICCadj 2	6 (20,0)	69 (52,3)	< 0,05
ICCadj 3	13 (43,3)	29 (22,0)	< 0,05
ICCadj 4	6 (20,0)	21 (15,9)	> 0,05
ICCadj 5	2 (6,7)	12 (9,1)	> 0,05
ICCadj 6	3 (10,0)	1 (0,8)	> 0,05
Mean ICCadj	3,4±1,2	2,8±1,0	> 0,05
Predicted 10year survival %	44,2±26,1	56,7±26,6	> 0,05

\* For T1 and (T1–T3); \*\* for T2 and T3.

**Table 10.** Morbidity rates after one- and two-stage cystectomies and urinary diversions

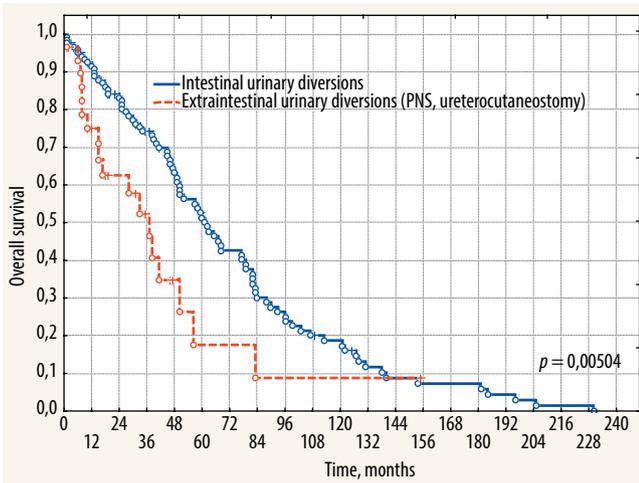
Characteristic	One-stage surgical procedures	Two-stage surgical procedures	p
Total number of patients	368	25	–
Patients with complications (≤ 30 days), n (%)	184 (50,0)	13 (52,0)	> 0,05
Patients with complications (31–90 days), n (%)	35 (9,5)	7 (28,0)	> 0,05
Total number of patients with complications (0–90 days), n (%)	192 (52,2)	17 (68,0)	> 0,05
Total number of patients with major complications (0–90 days), n (%)	88 (23,9)	8 (32,0)	> 0,05
Patients with repeated operations (0–90 days), n (%)	76 (20,7)	8 (32,0)	> 0,05
Postoperative mortality (0–90 days), n (%)	27 (7,3)	3 (12,0)	> 0,05
Patients with delayed complications (≥ 91 days), n (%)	172 (46,7)	18 (72,0)	< 0,05
Patients with delayed complications related to the urinary diversion (≥ 91 days), n (%)	47 (12,8)	11 (44,0)	< 0,05

категорий, в отсроченном периоде – статистически достоверные (табл. 10).

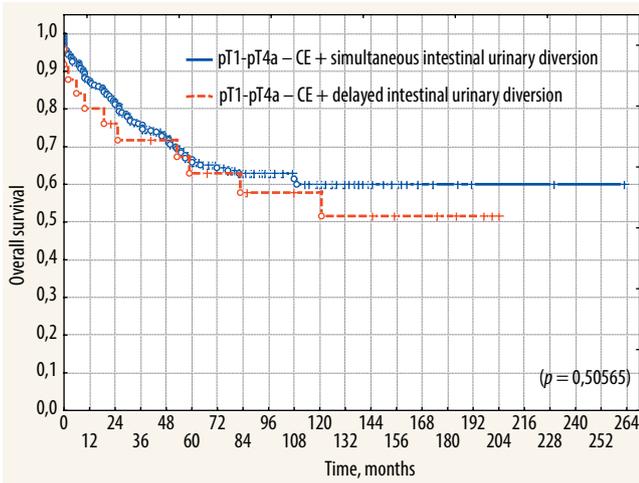
Для оценки общей выживаемости при двух-этапном лечении выполнено сравнение с группой пациентов после РЦЭ при тех же стадиях РМП (pT1–T4a, исключая случаи паллиативной цистэктомии), с теми же формами кишечной уродеривации, но выполненными одномоментно (n = 283) (рис. 3).

Для корректного анализа общей выживаемости в зависимости от типа уродеривации анализировали когорту (n = 178) из первичных больных после РЦЭ с безрецидивным послеоперационным течением (n = 141) и пациентов после цистэктомии при неонкологической патологии (n = 37) (рис. 4).

При оценке общей выживаемости при конкретных операциях по уродеривации из этой когорты исключены единичные больные с наружными и внутренними



**Fig. 2.** Overall survival of patients after intestinal and extraintestinal urinary diversions,  $n = 162$  (3 patients with conversion of urinary diversion, non-cancer patients, patients with 0-1 ICCadj and 7-8 score, patients with stage cT4aT4b were excluded)



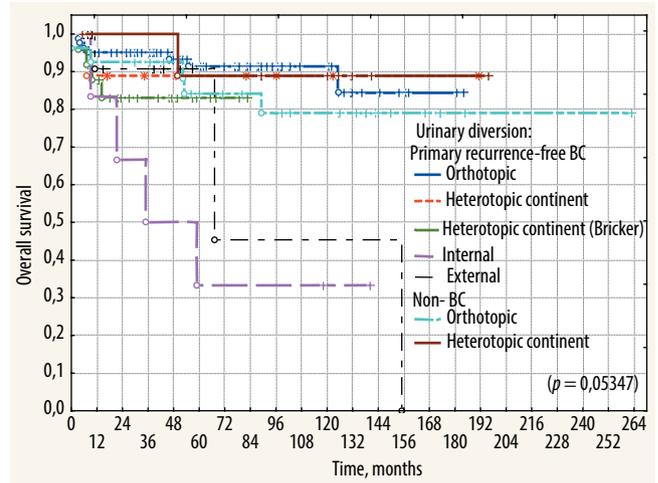
**Fig. 3.** Overall survival after simultaneous and delayed intestinal urinary diversions,  $n = 308$

ми вариантами отведения мочи ввиду крайне малой выборки и невозможности достоверной статистической оценки (рис. 5).

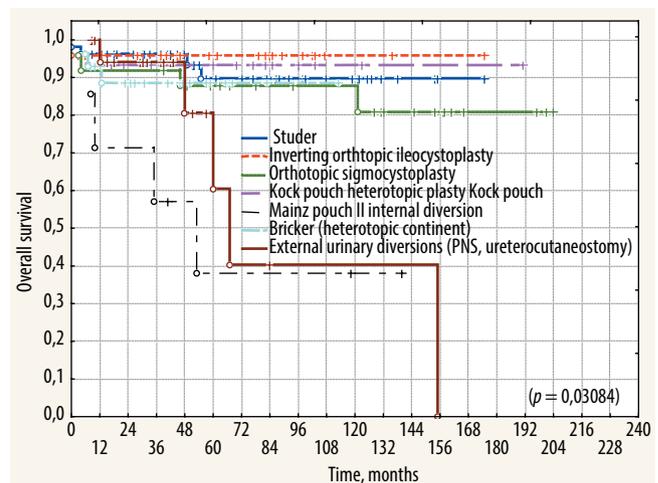
Общая выживаемость при всех вариантах ортотопических и гетеротопических уродериваций максимальна и идентична с высокой степенью достоверности. Худшая общая выживаемость статистически достоверно характерна для внутреннего (уретеросигморектоанастомоз, уретеросигмоанастомоз, Mainz pouch II) и наружного (уретерокутанеостомы, ЧПНС) типов уродеривации.

Оценка динамики процентного показателя числа пациентов с осложнениями в каждой из хирургических бригад позволила выстроить количественно-временную кривую, характеризующую темпы обучения хирургов методикам цистэктомии и уродериваций (рис. 6).

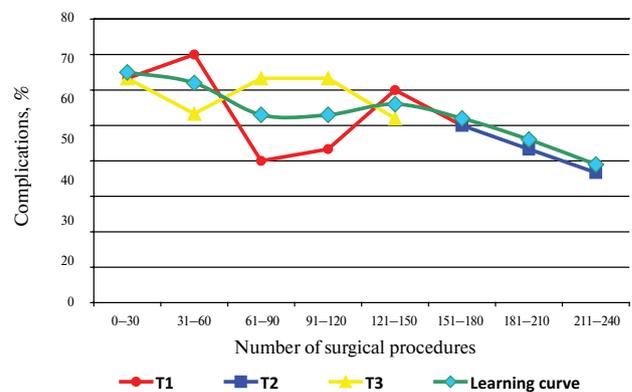
Оптимальных на сегодняшний день результатов по количеству послеоперационных осложнений и по-



**Fig. 4.** Overall survival according to the type of urinary diversion,  $n = 178$



**Fig. 5.** Overall survival according to the type of urinary diversion surgeries,  $n = 175$



**Fig. 6.** Changes in complications according to the number of surgical procedures, performed by the surgical teams. Learning curve.

казателям послеоперационной летальности удается достигнуть после накопления опыта выполнения не менее 150 операций. При среднем темпе выполнения цистэктомий в нашем Центре 20,6 операций в год это соответствует сроку обучения 7,3 года.

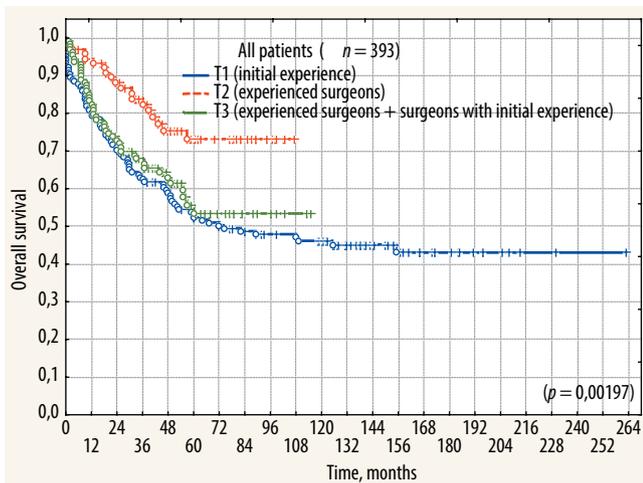


Fig. 7. Overall survival of all patients according to the surgical team's experience,  $n = 393$

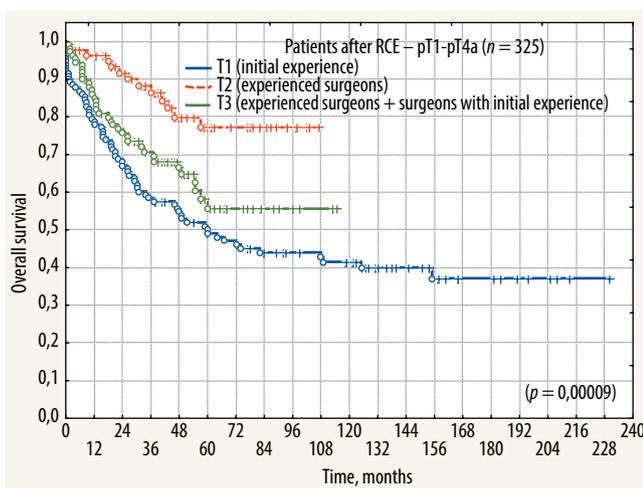


Fig. 8. Overall survival of patients with BC according to the surgical team's experience (palliative cystectomies were excluded),  $n = 325$

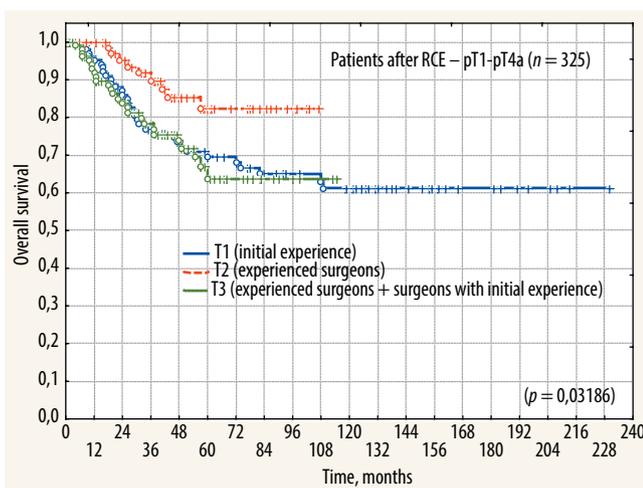


Fig. 9. Cancer-related survival of patients with BC according to the surgical team's experience (palliative cystectomies were excluded),  $n = 325$

Влияние опыта хирурга на результаты подтверждаются анализом общей и канцерспецифической выживаемости пациентов по Каплану – Майеру (рис. 7–9). Исключение из анализа паллиативных цистэктомий, при которых пациенты гибнут в сравнительно более короткие сроки по причине прогрессии опухоли, позволяет более объективно оценить именно хирургические результаты РЦЭ и уродериваций.

По мере накопления хирургическими бригадами опыта, 3- и 5-летняя выживаемость больных после РЦЭ растет и достигает при максимальном хирургическом опыте (Б2): общая выживаемость – 86,4 и 77,1 % и канцерспецифическая – 89,8 и 82,5 % соответственно. Таким образом, опыт хирурга, выполняющего РЦЭ и уродеривацию, следует рассматривать как один из самых мощных предикторов и факторов прогноза выживаемости пациентов после столь сложной программы хирургического лечения.

**Обсуждение**

Деривация мочи является сложной хирургией с ожидаемыми высокими показателями осложнений, которые наряду с функциональными и онкологическими результатами должны быть приняты во внимание при обсуждении плана лечения с пациентом [2, 10, 14, 19, 26, 27].

В большинстве хирургических отчетов анализируются только ранние, значительно реже ранние и поздние послеоперационные осложнения [1, 2, 5]. Выявленные нами результаты по отсроченным связанным с уродеривацией осложнениям позволяют утверждать, что именно эта категория осложнений, значимая по частоте и степени тяжести, не попадает в поле зрения таких отчетов, не подвергается должному анализу и изучению. Для подобных осложнений не существует инструментов ранжирования по степени тяжести, по влиянию на морбидность и прогнозируемую выживаемость. Создание таких инструментов необходимо. Влияние результатов уродеривации на морбидность и послеоперационную выживаемость недооценивается современными авторами. Мы считаем целесообразным увеличение сроков исследовательских отчетов применительно к результатам уродеривации до 12–18 мес послеоперационного наблюдения.

Внекишечные и внутренние типы уродеривации хирурги избирают чаще всего в ситуациях вынужденных, у пациентов самой тяжелой категории, когда выполнение сложной кишечной уродеривации невозможно по разным причинам или сопряжено с чрезмерными рисками, в том числе нередко по причине соматической тяжести пациента [26, 28]. Таким образом, в клинической практике пациенты, получающие после цистэктомии такие формы уродеривации, как окончательный ее вариант, имеют не меньшее,

а порой большее суммарное число послеоперационных осложнений, которые зачастую превосходят по степени тяжести осложнения при более сложных кишечных уродеривациях и сопровождаются худшей выживаемостью. Вместе с тем при сходных данных по распространенности РМП и показателям коморбидности общая выживаемость при внекишечных уродеривациях достоверно хуже в сравнении с кишечными ее формами. Таким образом, в практической работе следует отказаться от рутинного применения вариантов внутренней и/или наружной уродеривации ввиду того, что общая сравнительная выживаемость при этом самая низкая. Их использованию всегда, когда это только возможно, следует предпочесть орто- и/или гетеротипические варианты уродеривации, которые должны рассматриваться как вариант выбора.

Двухэтапное хирургическое лечение считается рядом исследователей оправданным с точки зрения меньших рисков и безопасности. Такого же мнения придерживались и мы в своих ранних исследованиях [29]. Выполненный современный анализ позволил сделать несколько выводов: двухэтапных подходов в выполнении цистэктомии и окончательной уродеривации следует максимально избегать; выполнение РЦЭ как 1 этапа хирургического лечения в учреждениях, не владеющих современными видами уродеривации (при возможности альтернативы) не оправдано; в клинической практике невозможно полностью избежать двухэтапного лечения, но в таких ситуациях нужно четко представлять, что кишечная уродеривация, выполняемая на 2-м этапе, всегда максимально

сложная, трудоемкая, неоправданно длительная операция, сопровождающаяся максимальным риском ранних, поздних и отсроченных осложнений, в том числе высокими показателями послеоперационной летальности.

Добиться максимального снижения морбидности и послеоперационной летальности при выполнении РЦЭ и кишечной уродеривации возможно лишь при накоплении достаточного опыта в выполнении именно этого типа операций [27, 30]. Достаточный предшествующий хирургический опыт у начинающих осваивать РЦЭ и уродеривацию хирургов не позволяет получить оптимальные результаты до момента надежного овладения навыками выполнения этой операции и прежде всего навыками выполнения различных видов уродериваций.

### Заключение

Предикторами высокой морбидности и факторами неблагоприятного прогноза выживаемости после РЦЭ и уродеривации являются внекишечные, наружные формы уродеривации (ЧПНС, уретерокутанеостомы), внутренняя уродеривация (уретеросигмоанастомоз, уретеросигморектоанастомоз, Mainz pouch II), двухэтапное хирургическое лечение и недостаточный опыт хирурга.

Для пациентов, нуждающихся в выполнении РЦЭ предпочтительно лечение в центрах, обладающих большим опытом такой хирургии, в которых не только хирурги, но и средний и младший медицинский персонал имеют большой опыт в уходе за такими пациентами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–76.
- Hautmann R.E., De Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990–4.
- Лоран О.Б., Серегин И.В., Серегин А.В., Велиев Е.И. Функциональные результаты и качество жизни пациентов после формирования ортотопического мочевого пузыря. *Анналы хирургии* 2014;(3):19–25. [Loran O.B., Seregin I.V., Seregin A.V., Veliev E.I. Functional results and life quality of patients after the formation of the orthotopic bladder. *Annals of Surgery* 2014;(3):19–25. (In Russ.)].
- Шалпыгин Л.В., Ситников Н.В., Фурашов Д.В. и др. Кишечная пластика при раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006;(4):25–9. [Shaplygin L.V., Sitnikov N.V., Furashov D.V. etc. Intestinal plastics at the bladder cancer. *Oncourology* 2006;(4):25–9. (In Russ.)].
- Атдуев В.А., Березкина Г.А., Строганов А.Б. и др. Деривация мочи в гетеротопический мочевой пузырь: показания и результаты. *Медицинский альманах* 2008; Спецвыпуск:109–12. [Atduev V.A., Berezkina G.A., Stroganov A.B. etc. Urine derivation to the heterotopic bladder: indications and results. *Medical Almanac* 2008; Special edition:109–12. (In Russ.)].
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Русаков И.Г. Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы: научно-практическое издание. Под ред. А. Х. Трахтенберга, В. И. Чиссова, А.Д. Каприна. М.: Практическая медицина, 2015. 120 с. [Alexeev B.Y., Kaprin A.D., Rusakov I.G. Medical atlas at malignant tumors of the urinary organs: scientific & practical edition. Ed. by A. H. Trahtenberg, V. I. Chissova, A.D. Kaprin. M.: Practical Medicine, 2015. 120 p. (In Russ.)].
- Даренков С.П., Ковалев В.А., Очархаджиев С.Б. Кишечное замещение мочевого пузыря с формированием континентной кутанеостомы. *Урология* 2006;(1):33–8. [Darenkov S.P., Kovalev V.A., Ocharkhadjiev S.B. Intestinal substitution of the bladder with the formation of the cutaneostoma. *Urology* 2006;(1):33–8. (In Russ.)].
- Галеев Р.Х., Муниров Р.Ю., Абдрахманов Э.Ф. Кишечная пластика мочевого пузыря после цистэктомии. *Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. 4-й Межд. урол. симпозиум. Тез. докл. Н. Новгород, 2005. С.19–20.* [Galeev R.H., Munirov R.U., Abdrahmanov E.F. Intestinal plastics of the

- bladder after cystectomy. Diagnostics and treatment of the bladder cancer. 4<sup>th</sup> International Urologic Symposium. Report synopsis. N. Novgorod, 2005. P. 19–20. (In Russ.).
9. Каприн А.Д., Костин А.А., Шестаков А.В. и др. Качество жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после различных вариантов лечения. Материалы научно-практ. конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях. Национальная онкологическая программа»: Тез. докл. М., 2009. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Shestakov A.V. etc. Life quality of patients with invasive bladder cancer after different treatment options. Materials of the international scientific & practical conference Modernization of Medical Assistance at Oncologic Diseases. National Oncologic Program: Report synopsis M., 2009. (In Russ.).]
10. Карякин О.Б. Инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря. Онкоурология 2005;(1):69–71. [Karyakin O.B. Invasive and metastatic bladder cancer. Onkourologiya = Oncourology 2005;(1):69–71. (In Russ.).]
11. Алексеев Б. Я. Рецензия на статью Д.Т. Гоцадзе, В.Т. Чакветадзе, Э.В. Данелия «Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков». Онкоурология 2006;(1):34–7. [Alexeev B.Y. Review of the article of D.T. Gotsadze, V.T. Chakvetadze, E.V. Danelia Cistectomy with preservation of the prostate and seminal vesicles. Onkourologiya = Oncourology 2006;(1):34–7. (In Russ.).]
12. Комяков Б.К., Горелов А.И., Новиков А.И. и др. Выбор метода деривации мочи при радикальной цистэктомии. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы 4-й Всероссийской конференции с участием стран СНГ. Москва, 2001. [Komyakov B.K., Gorelov A.I., Novikov A.I. etc. Selection of the urine derivation method at radical cystectomy. Actual issues of treatment of oncurologic diseases. Materials of the 4<sup>th</sup> All-Russian conference with the participation of CIS countries. Moscow, 2001. (In Russ.).]
13. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство: учеб. пособие. Под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева, Н. А. Григорьева. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. [Urology. From symptoms to diagnosis and treatment. Illustrated guidelines: manual. Ed. by P. V. Glybochko, Y. G. Alyaev, N. A. Grigoriev. M.: GEOTAR–Media, 2014. (In Russ.).]
14. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Выбор метода оперативного лечения новообразования мочевого пузыря. Урология 2003;(6):3–6. [Sitdykov E.N., Sitdykova M.E., Zubkov A.U. Selection of the method for the operative treatment of the bladder tumor. Urologiya = Urology 2003;(6):3–6. (In Russ.).]
15. Морозов А.В., Антонов М.И., Павленко К.А. Замещение мочевого пузыря сегментом кишечника (ортопическая реконструкция мочевого пузыря). Урология 2000;(3):17–22. [Morozov A.V., Antonov M.I., Pavlenko K.A. Bladder substitution with an intestine segment (orthotopic reconstruction of the bladder). Urologiya = Urology 2000;(3):17–22. (In Russ.).]
16. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. Новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии. Онкоурология 2005;(1):35–41. [Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. New method of formation of the continent heterotopic basin after cystectomy. Onkourologiya = Oncourology 2005;(1):35–41. (In Russ.).]
17. Каприн А.Д., Нестеров П.В., Костин А.А. и др. Особенности хирургического этапа лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с синдромом нижних мочевых путей. Материалы I конгресса Рос. общества онкоурологов: Тез. докл. М., 2006. С. 87–88. [Kaprin A.D., Nesterov P.V., Kostin A.A. etc. Peculiarities of the surgical stage of the treatment of patients with bladder cancer with the syndrome of lower urinary tracts. Materials of the I congress of the Russian Oncourologists' Society: Report abstract M., 2006. P. 87–88. (In Russ.).]
18. Коган М.И., Васильев О.Н., Перепечай В.А., Иванников В.В. Онкологические и функциональные результаты ортопической кишечной цистопластики после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря. Медицинский вестник Юга России 2012;(3):38–43. [Kogan M.I., Vasiliev O.N., Perepetchay V.A., Ivannikov V.V. Oncologic and functional results of the orthotopic intestinal cistoplastics after radical cystectomy due to the bladder cancer. Medical Herald of the South of Russia 2012;(3):38–43. (In Russ.).]
19. Коган М.И., Васильев О.Н., Перепечай В.А. Послеоперационные осложнения: роль в выживаемости больных после радикальной цистэктомии и их влияние на послеоперационную летальность. Медицинский вестник Юга России 2014;(4):58–64. [Kogan M.I., Vasiliev O.N., Perepetchay V.A. Post-operation complications: role in the patients' survival rate after the radical cystectomy and its influence on the post-operative activities. Medical Herald of the South of Russia 2014;(4):58–64. (In Russ.).]
20. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol 1992;45(6):613–9.
21. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205–13.
22. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. Практическое пособие. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. 39 с. [Petrova G.V., Gretsova O.V., Starinsky V.V. etc. Characteristics and methods of calculation of statistic indices to be applied in oncology. Practical manual M.: P.A. Herzen FSE MSROI, 2005. 39 p. (In Russ.).]
23. Ланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glantz S. Medical & biologic statistics. Translated from English. M.: Practice, 1998. 459 p. (In Russ.).]
24. Вуколов В.В. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. М.: Форум, Инфра-М, 2004. 464 с. [Vukolov V.V. Elements of statistic analysis. Workshop on statistic methods and operations' studies using STATISTICA and EXCE packages. M.: Forum, Infra-M, 2004. 464 p. (In Russ.).]
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера 2002. 312 с. [Rebrova O.Y. Statistic analysis of medical data. Application of the package of applied STATISTICA programs. M.: Media Sfera, 2002. 312 p. (In Russ.).]
26. Finks J.F., Osborne N.H. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med 2011;364:2128–37.
27. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: АБВ-пресс, 2011. 934 с. [Matveev B.P. Clinical oncurology. M.: ABV-press, 2011. 934 p. (In Russ.).]
28. Maffezzini M. Feeding hungry patients, even those well nourished. Eur Urol 2013;63:483–5.
29. Коган М.И., Перепечай В.А. Радикальная цистэктомия. Современный взгляд. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы 4-й Всероссийской конференции с участием стран СНГ. Москва, 2001. [Kogan M.I., Perepetchay V.A. Radical cystectomy. Modern view. Actual issues of the treatment of oncurologic diseases. Materials of the 4<sup>th</sup> All-Russian conference with the participation of CIS countries. Moscow, 2001. (In Russ.).]
30. Bochner V.H. Oncologic Outcomes Achieved by Radical Cystectomy. Eur Urol 2013;64:225–6.

# Результаты скрининга рака предстательной железы и проблема гипердиагностики заболевания в Республике Беларусь

С.А. Красный<sup>1</sup>, Д.Т. Тарендь<sup>2</sup>, С.А. Семёнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040, Минский р-н, пос. Лесной;

<sup>2</sup> УЗ «Минская областная клиническая больница», Республика Беларусь, 223041, Минский р-н, пос. Лесной

**Контакты:** Святослав Александрович Семёнов [SemenovSv3@gmail.com](mailto:SemenovSv3@gmail.com)

Разработанная программа скрининга рака предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь, предусматривающая определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) 1 раз в 2 года среди мужчин в возрасте 50–65 лет и выполнение 6-точечной латерализованной биопсии предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем при уровне ПСА > 4,0 нг/мл, позволила исключить вероятность диагностики клинически незначимого РПЖ. Из обследованных 20 786 мужчин РПЖ выявлен у 249 (1,2 %). Из них у 190 проведена стратификация онкологического риска по D'Amico. К группе низкого риска отнесено 11 (5,6 %) пациентов, в отношении которых может быть избрана тактика наблюдения, остальным пациентам должно быть проведено соответствующее лечение. Таким образом, первый раунд скрининга РПЖ в Беларуси показал, что проблема гипердиагностики не является актуальной и не может ограничивать дальнейшее внедрение скрининговой программы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, скрининг, простатспецифический антиген, гипердиагностика

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-58-62

The results of prostate cancer screening and the problem of the hyperdiagnosis of the disease in the Republic of Belarus

S.A. Krasnyi<sup>1</sup>, D.T. Tarendy<sup>2</sup>, S.A. Semenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Settlement, Minsk District 223040, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Minsk Regional Clinical Hospital; Lesnoy Settlement, Minsk District 223041, Republic of Belarus

The prostate cancer (PC) screening program elaborated in the Republic of Belarus, which envisages the determination of prostate-specific antigen (PSA) levels once every two years among 50–65-year-old men and 6-point lateralized transrectal ultrasound-guided biopsy at a PSA level of > 4.0 ng/ml, could rule out the probability of diagnosing clinically insignificant PC. Out of 20,786 male examinees, 249 (1.2 %) patients were found to have PC. Of them, 190 patients underwent D>Amico cancer risk stratification. A low-risk group included 11 (5.6 %) patients, for whom follow-up tactics might be selected; the other patients should receive appropriate treatment. Therefore, the problem of hyperdiagnosis is not relevant during the first PC screening round in Belarus and cannot constrain the further introduction of the screening program.

**Key words:** prostate cancer, screening, prostate-specific antigen, hyperdiagnosis

## Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь растет быстрыми темпами. По данным Белорусского канцер-регистра, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ в республике увеличилось с 932 в 1996 г. до 3122 в 2011 г. (в 3,5 раза) [1]. По темпам прироста РПЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований в республике. Так, заболеваемость возросла с 19,5 в 1996 г. до 70,9 случая на 100 тыс. населения в 2011 г. [1]. В настоящее время наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости РПЖ. Показатели смертности также остаются высокими. За последние 20 лет смертность от РПЖ выросла почти в 3 раза (с 7,0 случая на 100 тыс.

мужского населения в 1990 г. до 19,5 на 100 тыс. населения в 2011 г.) [1]. В Беларуси около 60 % впервые выявленных случаев заболевания диагностируется на поздних (III–IV) стадиях, в то время как в Северной Америке и странах Западной Европы доля пациентов с впервые выявленным клинически местно-распространенным и метастатическим РПЖ составляет от 15 до 35 % [1].

Современные методы диагностики РПЖ основываются на определении простатспецифического антигена (ПСА) с последующей систематической биопсией предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Это позволяет выявить заболевание

на ранних стадиях, что, в свою очередь, значительно улучшает результаты лечения. Вместе с тем при проведении скрининга возникает проблема выявления латентных, или «гистологических», форм рака, не проявляющихся клинически [2], что приводит к гипердиагностике и избыточному лечению [3, 4]. Зарубежные исследования демонстрируют, что лечение таких пациентов не приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни в сравнении с активным динамическим наблюдением, в то время как побочные эффекты лечения могут существенно снизить качество жизни данной группы пациентов [5].

По данным Европейской ассоциации урологов, раннее выявление и скрининг РПЖ снижают риск диагностики и развития местно-распространенного и метастатического РПЖ и тем самым уменьшают смертность [6]. Но при этом акцентируется внимание на том, что дальнейшие исследования эффективности скрининга РПЖ должны быть направлены на уменьшение проблемы гипердиагностики.

Остается спорным вопрос, насколько эффективно и целесообразно проведение популяционного скрининга РПЖ. Кроме того, нет ясности в вопросе выбора метода лечения в случае выявления РПЖ, поскольку методы лечения в ходе проведенных скрининговых программ не были рандомизированы, не была получена комплексная оценка компромисса между выгодой и риском предлагаемого вида лечения. Результаты уже проведенных исследований по скринингу нельзя переносить на другие страны вследствие существенных различий в уровне ранней диагностики. Требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований по скринингу РПЖ, в том числе в рамках отдельно взятых стран и систем здравоохранения, для определения четких рекомендаций и разработки алгоритма скрининга.

В Республике Беларусь была разработана Программа пилотного проекта скрининга РПЖ, утвержденная приказом министра здравоохранения и успешно проведенная в избранных районах республики с общей численностью населения 500 тыс. человек. Полученные данные позволили проанализировать эффективность проводимой Программы по следующим критериям: число обследованных пациентов, количество выявленных случаев рака в ходе скрининга, распределение по стадиям впервые выявленных случаев в регионе, распределение по видам лечения всех впервые выявленных случаев в регионе, а также проведение стратификации онкологического риска у пациентов до начала лечения. Кроме того, оценено влияние скрининга на основные эпидемиологические показатели по РПЖ в соответствующем регионе.

Цель исследования — оценка уровня гипердиагностики РПЖ на основе стратификации онкологическо-

го риска в ходе пилотного проекта скрининга РПЖ в Республике Беларусь.

### Материалы и методы

Первый этап Программы пилотного проекта скрининга РПЖ проводился в 2011–2012 гг. Всего было отобрано 3 региона республики с наиболее развитой инфраструктурой для проведения исследования: г. Солигорск, г. Молодечно, Первомайский р-н г. Минска.

Нижнюю возрастную границу определяли, основываясь на опыте зарубежных исследований, данных литературы, — 50 лет у мужчин без наследственной предрасположенности. Верхняя граница была установлена с учетом ожидаемой продолжительности жизни мужчин в Беларуси — 65 лет.

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте от 50 до 65 лет включительно (на момент начала 2-летнего раунда скрининга или на момент определения уровня ПСА);
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например распространенное злокачественное новообразование, ишемическая болезнь сердца с выраженной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, алкоголизм, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и др.);
- отсутствие РПЖ в семейном анамнезе;
- проживание в г. Молодечно, г. Солигорске, Первомайском р-не г. Минска;

Информация была получена из имеющихся электронных баз данных учреждений здравоохранения, работодателей, местных органов управления. Мужчины, относящиеся к категории, подлежащей скринингу, в плановом порядке, на основе равномерного потока в течение 2 лет приглашались для определения уровня ПСА в сыворотке крови. О необходимости явки пациенту сообщалось по телефону, в письме или при личном контакте. Для сведения к минимуму вероятности ложноположительных результатов был определен интервал 3–4 нед между забором крови для исследования ПСА и следующими процедурами: массаж предстательной железы, цистоскопия, колоноскопия, биопсия предстательной железы, операция на нижних мочевых путях (трансуретральная резекция, аденомэктомия).

Исследования ПСА у мужчин, включенных в программу, выполнялись 1 раз в 2 года. Пороговый уровень ПСА: > 4 нг/мл. При уровне ПСА, превышающем установленный пороговый уровень, пациентам выполняли пальцевое ректальное исследование, затем мультифокальную трансректальную биопсию под ультразвуковым контролем с количеством точек не менее 6.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

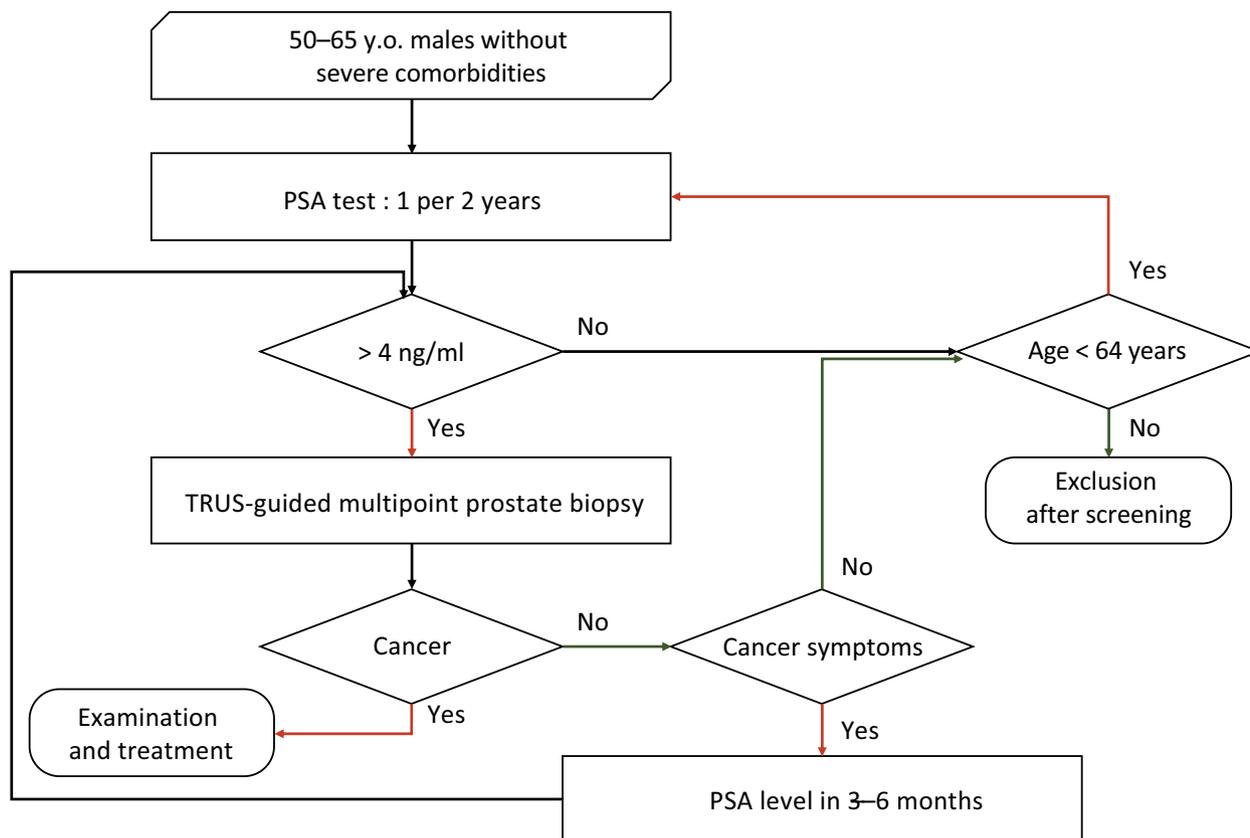


Fig. 1. Pilot project design

Стратификация онкологического риска проводилась в соответствии со шкалой D’Amico (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы R-system.

### Результаты

В целом Программа пилотного проекта скрининга РПЖ выполнена в запланированном объеме. Определение уровня ПСА проведено 20 786 мужчинам, что составило 93,4 % подлежащих скринингу, у 1128 (5,4 %) мужчин уровень ПСА превысил 4 нг/мл.

В 918 (81,4 %) случаях была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. У 249 пациентов, что составило 27,1 % выполненных биопсий и 1,2 % включенных в скрининговую программу. Эти пациенты в дальней-

шем были направлены в онкоурологические отделения для специального лечения.

Для оценки значимости проблемы гипердиагностики в ходе скрининга РПЖ в Беларуси была проанализирована группа пациентов с выявленным РПЖ. На момент анализа специальное лечение проведено 220 пациентам из 249 с выявленным РПЖ. Медиана возраста пациентов составила 61 год (нижний квартиль – 57 лет, верхний квартиль – 64 года).

В исследуемой группе пациентов с РПЖ разброс значений ПСА составил от 4,05 до 700,1 нг/мл (медиана – 8,3 нг/мл). Большинство обследованных мужчин (62,7 %) имели уровень ПСА в диапазоне 4,05–10,0 нг/мл (табл. 2).

При проведении клинического стадирования, основанного на данных пальцевого ректального исследова-

Table 1. Risk groups according to the D’Amico risk classification system

Risk group	PSA, ng/ml	Gleason score	cT criteria
Low	≤ 10,0	≤ 6	T1c – T2a
Intermediate	10,1–20,0	= 7	T2b
High	> 20,0	≥ 8	T2c – T4

**Table 2.** PSA levels in newly diagnosed PC patients

PSA, ng/ml	Number of patients	%
4–10	138	62,7
10–20	48	21,8
20–700	34	15,5
Total	220	100

**Table 3.** Distribution of patients according to Gleason score

Gleason score	Number of patients	%
3	3	2,2
4	23	17,2
5	17	12,7
6	50	37,3
7	29	21,6
8	11	8,2
9	1	0,8
Total	134	100

дования и ТРУЗИ, у 151 (68,6 %) пациентов выявлена локализованная форма рака (I–II стадии). У 69 (31,4 %) мужчин при первичном обследовании выявлены III–IV стадии заболевания.

У всех 220 пациентов, поступивших на лечение, морфологически верифицирована аденокарцинома предстательной железы. Из них у 134 (61 %) мужчин по биопсийному материалу была определена сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона). Медиана значения составила 6 (табл. 3).

Радикальное лечение проведено 220 пациентам, из которых радикальная простатэктомия (РПЭ) выполнена 143 (65 %) пациентам, лучевая терапия по радикальной программе проведена 32 (14,5 %), лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией – 45 (20,5 %).

По результатам морфологических исследований материала, полученного после РПЭ, диагноз аденокарциномы предстательной железы был подтвержден в 100 % случаев. В каждом случае определяли индекс Глисона. Медиана значения составила 7 (табл. 4).

Все 69 пациентов с клинической стадией III–IV отнесены к группе высокого риска. У 121 из 151 пациента с I–II стадиями имелись точные сведения о стадии cTNM, уровне ПСА и индексе Глисона, что позволило стратифицировать их на группы онкологического риска по шкале D'Amico (табл. 5).

**Table 4.** Post-surgical Gleason scores

Gleason score	Number of patients	%
3	1	0,7
4	21	14,7
5	19	13,3
6	39	27,3
7	51	35,7
8	10	6,9
9	2	1,4
Total	143	100

**Table 5.** Distribution of patients according to the D'Amico risk classification system

Risk group	Number of patients	%
High (stages III–IV)	69	36,3
High (stages I–II)	97	51,1
Intermediate	13	6,8
Low	11	5,8
Total	190	100

К высокому риску отнесено 87,4 % пациентов, выявленных в первом раунде скрининговой программы, низкий риск определен лишь в 5,8 % случаев.

### Обсуждение

Программа пилотного проекта скрининга РПЖ была успешно реализована в 2011–2012 гг. в выбранных регионах Республики Беларусь. По данным, полученным в ходе исследования, отмечено снижение доли впервые выявленных пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами РПЖ: 69 (31,4 %) пациентов в сравнении с пациентами, имеющими локализованные формы заболевания (151 пациент (68,6 %)). По уровню выявления локализованных форм РПЖ полученные результаты оказались существенно выше, чем в среднем по республике (42,5 %). Вместе с тем особое внимание следует обратить на проблему гипердиагностики и избыточного лечения, которая отмечена в зарубежных исследованиях и может негативно сказываться на результатах и эффективности скрининговых программ.

Разработанная нами программа скрининга с пороговым уровнем ПСА > 4 нг/мл и использованием 6-точечной латерализованной биопсии позволяет практи-

чески исключить выявление клинически незначимого РПЖ, так как к данной форме заболевания относятся случаи, соответствующие следующим критериям: уровень ПСА < 4 нг/мл, размер опухолевого узла < 5 мм, индекс Глисона ≤ 6, наличие единственного положительного столбика при сатурационной (30-точечной) биопсии и степень поражения данного столбика опухолевой тканью не более 10 % (или не более 3 мм) [7].

Согласно данным, полученным в исследовании ERSPC, 43 % выявленных в ходе скрининга пациентов отнесены к группе низкого риска по шкале D'Amico [8]. В нашем исследовании данная группа составила лишь 5,8 %. Таким образом, пациенты, которым лечение может быть отсрочено с избранием тактики наблюдения и проведением терапии в случае роста уровня ПСА, среди выявленных в ходе скрининга в белорусской популяции составляют лишь незначительную часть. Связано это, по-видимому, с исходно низким уровнем ранней диагностики РПЖ в Республике Беларусь по сравнению с ведущими европейскими странами.

Следовательно, отсутствие пациентов с клинически незначимым РПЖ и незначительная доля пациентов, относящихся к группе низкого риска по D'Amico, у которых нежелательные последствия лечения и потенциальное снижение качества жизни могут превышать ожидаемый положительный эффект от скрининга, делают неактуальной проблему гипердиагностики и «гиперлечения» при инициализации программы скрининга в Беларуси. При проведении последующих

раундов скрининга РПЖ, возможно, данная проблема будет обостряться, что потребует увеличения группы пациентов, в отношении которых будет избрана выжидательная тактика с отсрочкой лечения.

### Заключение

Разработка и проведение пилотного проекта скрининга РПЖ позволили существенно улучшить выявление локализованных форм заболевания. В группе скрининга I–II стадии составили 68,6 % по сравнению с 42,6 % в среднем по республике.

Использование порогового уровня ПСА 4,0 нг/мл и 6-точечной биопсии предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем позволило исключить выявление клинически незначимого рака и свести до минимума диагностику РПЖ низкого онкологического риска. При стратификации выявленных в ходе скрининга пациентов по шкале D'Amico 166 (87,4 %) отнесено к высокому, 13 (6,8 %) – к среднему и 11 (5,8 %) – к низкому онкологическому риску.

Таким образом, первый раунд скрининга РПЖ в Беларуси показал, что проблема гипердиагностики в республике неактуальна. Это связано с исходно низким уровнем ранней диагностики РПЖ и не может служить препятствием дальнейшему распространению скрининговых мероприятий. С целью оценки степени возрастания данной проблемы в ходе последующих раундов скрининга необходимо проведение дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. 382 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RSPC OMR, 2014. 382 p. (In Russ.)].
2. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:138–44.
3. Donovan J.L. Presenting treatment options to men with clinically localized prostate cancer: the acceptability of active surveillance/monitoring. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:191–96.
4. Sandhu G.S., Andriole G.L. Overdiagnosis of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:146–51.
5. Neal D.E., Donovan J.L., Martin R.M. et al. Screening for prostate cancer remains controversial. *Lancet* 2009;374:1482–3.
6. Heidenreich A., Abrahamsson P.-A., Artibani W. et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology Recommendation. *Eur Urol* 2013;164:347–54.
7. Dall'Era M.A., Albertsen P.C., Bangma C. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(6):976–83.
8. Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auvinen A. et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595–605.

# Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы

Р.А. Гафанов

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в развитых странах мира и вторым в ряду причин смертности в этой популяции.

Представленный обзор посвящен терапии распространенных форм РПЖ. Подходы к лечению данной нозологии быстро меняются и продолжают развиваться. В последние годы появилось много новой информации о природе РПЖ. Новые терапевтические агенты и подходы продемонстрировали свои преимущества в увеличении общей выживаемости и качества жизни у пациентов с распространенными формами РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиотерапия, гормональная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68

## Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer

R.A. Gafanov

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

Prostate cancer is the most common men's cancer in men in developed world and the second cause of death in this population.

This review focuses on management of advanced castration resistant prostate cancer (CRPC) has been rapidly changing and is still evolving. In the last years, there has been an increasing knowledge of prostate cancer biology. New therapeutic agents and approaches have been evaluated demonstrating benefits in survival and quality of life in patients with metastatic prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer; chemotherapy; hormonal therapy

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в развитых странах мира и вторым в ряду смертности в этой популяции [1]. В оригинальной работе С. Huggins в 1941 г. [2] был продемонстрирован положительный эффект хирургической кастрации РПЖ, и с того же времени андроген-депривационная терапия (АДТ) заняла главенствующую роль в лечении пациентов с этим заболеванием. АДТ включает хирургическую или медикаментозную (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона – ЛГРГ) кастрацию с использованием или без использования нестероидных антиандрогенов. Это и есть первая линия лечения пациентов с метастатическим РПЖ [3, 4]. Чаще всего АДТ позволяет достичь кастрационных значений тестостерона ( $\leq 50$  нг/дл), и большинство пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ изначально отвечают на это лечение [5]. Тем не менее у большинства пациентов будет развиваться устойчивость к этим традиционным гормональным процедурам, а медиана времени до про-

грессирования обычно составляет 18–24 мес [6]. По данным разных авторов, более чем в 20–40 % случаев определяется ответ на 2-ю и 3-ю линии гормональной терапии (ГТ), что свидетельствует о существенной роли андрогенового рецептора (АР) в передаче сигнала у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) [3–7]. Передача сигнала АР играет центральную роль в биологии РПЖ, необходимую для пролиферации и выживания раковых клеток [8]. АР – цитоплазматический стероид-рецептор, который связывается с лигандами – андрогенами. Андрогенные стероиды являются наиболее важными агонистами АР, они включают тестостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион и андростендиол. Тестостерон – основной андроген, 90–95 % его синтезируются в клетках Лейдига яичек, а 5–10 % имеют надпочечниковое происхождение. В клетках предстательной железы, фермент 5-альфа-редуктаза превращает тестостерон в активный гормон дегидротестостерон, который и связывается с АР [9]. При отсутствии андрогенов АР связывается с белком теплового шока и остается преимущественно в цитоплазме. После активации андро-

генов AP отделяется от белков теплового шока и транслируется в ядро, где связывается с коактиваторами и корепрессорами, стимулируя промоторы генов для запуска их транскрипции. Это взаимодействие определяет активацию или подавление генов, регулирующих развитие, дифференцировку и пролиферацию клеток [10]. Существует большое количество доклинических и клинических данных, свидетельствующих о том, что AP остается активным при КРРПЖ. Сохранение активности AP является ключом к прогрессированию РПЖ, а сам рецептор представляет собой наиболее важную терапевтическую мишень в лечении этой болезни, как при гормоночувствительном, так и при кастрационно-резистентном заболевании [11–13]. AP связывает андрогенактивирующие специфические последовательности ДНК с транскрипцией андрогенкоррелированных генов, определяющих физиологические эффекты андрогенов.

Как известно, химиотерапия (ХТ) доцетакселом достоверно увеличивает общую выживаемость (ОВ) при метастатическом КРРПЖ [14, 15]. В настоящее время проводятся исследования, которые направлены на изучение влияния комбинаций цитостатической и ГТ в комплексе с основным лечением (лучевая терапия, радикальная операция) у пациентов с метастатическим заболеванием. Основной вопрос, поиск ответа на который ведут исследователи: может ли добавление ГТ и ХТ к местному лечению улучшить результаты лечения в целом у больных локализованными и местно-распространенным РПЖ высокого риска прогрессирования?

РПЖ высокого риска прогрессирования составляет около 15 % всех новых случаев заболевания и является потенциально смертельным. Несмотря на про-

водимое местное лечение, каждый 3-й пациент подвержен риску рецидива и смерти от РПЖ [16, 17]. Наиболее важными прогностическими факторами, определяющими риск возникновения РПЖ, служат клиническая стадия опухоли, уровень инициального простатического специфического антигена (ПСА), сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и процент положительных биоптатов [18–20]. Существует растущий интерес к мультимодальному подходу при высоком риске неметастатического РПЖ, который объединяет местные и системные методы лечения. В этом контексте ХТ может играть важную роль в борьбе с болезнью. В частности, преимущество в ОВ при метастатическом РПЖ привело к изучению возможности использования доцетаксела на ранних стадиях заболевания. Несколько исследований III фазы изучают влияние ХТ в неoadъювантном и адъювантном режиме при РПЖ в комбинации с ГТ или без нее. Потребуется длительное время, чтобы оценить результаты лечения таких больных, хотя известно, что лишь немногие из этих исследований завершились плановыми наборами. Мы представим наиболее важные исследования в отношении роли доцетаксела в неoadъювантном и адъювантном режимах (см. таблицу).

#### Гормональная и химиотерапия у гормон-наивных пациентов

Использование неoadъювантной ХТ оценено при РПЖ высокого риска. Сочетание ГТ и ХТ с доцетакселом, по-видимому, приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса при удовлетворительных показателях общей токсичности. Было проведено несколько исследований III фазы, оценивающих преимущество ХТ перед операцией на фоне

*Different chemotherapy regimens used in patients with high risk localized and locally advanced PC (Recine, 2015)*

Study name	Local tumor treatment	Design of the study	Control group	Primary endpoint	Trial status
GETUG 12	XRT	NA DOC + E + ADT (3 years)	ADT (3 years)	PFS	Accrual completed
CALGB 90 203	RPE	NA DOC (6 cycles) + ADT (24 weeks) prior to RPE	RPE	PFS	Ongoing
RTOG 0521	XRT	AT DOC (6 cycles) + ADT (2 years)	ADT (2 years)	PFS	Accrual completed
TAX 3501	RPE	AT DOC (6 cycles) + ADT	ADT	PFS	Accrual completed
VA # 553 CAP	RPE	AT DOC (6 cycles)	Observation	PFS	Ongoing
AdPro	RPE	AT DOC (6 cycles)	Surveillance	Time to treatment failure	Accrual completed
AdRad	XRT	AT DOC (6 cycles) + ADT	ADT	PSA progression rate	Ongoing
Dana FARBER	XRT	NA DOC (6 cycles) + ADT	ADT (6 cycles)	OS	Ongoing

*Notes.* XRT – external radiation therapy; RPE – radical prostatectomy; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; NA – neoadjuvant; AT – adjuvant therapy; DOC – docetaxel; E – estramustine

АДТ, но результаты этих испытаний еще не опубликованы.

В настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования CALGB 90203, которая оценивает неoadъювантную ХТ и АДТ до радикальной простатэктомии (РПЭ) по сравнению с непосредственной РПЭ у пациентов с высоким риском локализованного и местно-распространенного РПЖ (стадия T1–3aN0M0). Всего в исследовании лечение проведено 750 пациентам: в основной группе проводилось мультимодальное лечение, которое включало 6 циклов неoadъювантной ХТ таксанами на фоне АДТ с последующей РПЭ; в контрольной группе выполнялась только РПЭ. Первичной конечной точкой исследования будет оцениваться выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 5 лет [21].

GETUG 12 – французское рандомизированное исследование III фазы, в котором сравниваются 4 цикла неoadъювантной терапии доцетакселом и эстрамустином до местной терапии плюс АДТ в течение 3 лет и местная терапия в комбинации с 3-летней АДТ. В этот протокол было рандомизировано 413 пациентов с местно-распространенным или локализованным РПЖ высокого риска, большинству пациентов (87 %) была проведена дистанционная лучевая терапия. Данные этого исследования достоверно продемонстрировали значительное улучшение ВБП в группе комбинированной терапии по сравнению с группой, получающей только АДТ (относительный риск (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–1,01;  $p = 0,06$ ). Также было показано преимущество по ПСА-ответу, который был значительно благоприятнее в группе, получавшей ХТ, чем у пациентов, получавших только АДТ. По результатам анализа нежелательных явлений было показано, что сочетание доцетаксела с эстрамустином имеет приемлемый профиль токсичности [22]. Есть несколько крупных исследований, оценивающих адъювантную ХТ доцетакселом у больных метастатическим РПЖ с высоким риском прогрессирования, которым была проведена РПЭ. Данные ни одного из исследований III фазы по изучению этой последовательности пока не представлены.

Исследование III фазы RTOG 0521 было разработано для оценки эффективности адъювантной ХТ с доцетакселом в сочетании с АДТ и лучевой терапией. Это исследование включило больных РПЖ высокого риска, получающих АДТ в течение 2 лет в комбинации с лучевой терапией, адъювантной ХТ доцетакселом или без таковой в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой определена ОВ. На ASCO 2015 были представлены данные исследования RTOG 0521. Так, 5-летняя ВБП составила 66 % для АДТ + ЛТ и 73 % для АДТ + ЛТ + ХТ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,57–1,00;  $p = 0,05$ ), 4-летняя ОВ в группе ХТ составила 93 % против 89 %. Токсичность была приемлемой [23].

TAX 3501 – III фаза клинического исследования по оценке адъювантной терапии по сравнению с активным наблюдением при регистрации биохимического прогрессирования. Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы, в 1-й группе проводилась АДТ аналогами ЛГРГ в течение 18 мес, во 2-й группе назначены аналоги ЛГРГ + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой была определена ВБП. Это исследование не было завершено из-за трудностей набора пациентов, а полученные результаты недостаточны для определения значимых различий в ВБП заболевания [24].

Британское исследование STAMPEDE является крупнейшим по изучению влияния различных режимов системной терапии при местно-распространенном и метастатическом РПЖ. Это многогрупповое многоступенчатое исследование направлено на изучение эффективности нескольких препаратов в сочетании с гормональной терапией у больных местно-распространенным или метастатическим РПЖ с высоким риском. Цель исследования – оценить эффективность доцетаксела, золедроновой кислоты, целекоксиба, абиратерона, энзалутамида и лучевой терапии (только среди пациентов с метастазами) в сочетании с АДТ в сравнении с АДТ в монорежиме. Основная задача исследования – определение ОВ. Исследование началось в октябре 2005 г.; пациенты были распределены на 5 экспериментальных оригинальных групп, которые сравнивались с контрольной группой. С ноября 2011 г. по январь 2014 г. был осуществлен набор в группу пациентов, получающих абиратерон в комбинации с преднизолоном на фоне АДТ. Формирование группы по оценке лучевой терапии для пациентов со вновь диагностированным метастатическим РПЖ стартовало в январе 2013 г. В январе 2014 г. инициировано включение еще одной группы пациентов, получающих абиратерон, преднизолон и энзалутамид на фоне АДТ [25]. Группа пациентов, получающих целекоксиб, была закрыта из-за отсутствия эффекта по результатам 2-го промежуточного анализа [26]. Набор в 3 подгруппы с золедроновой кислотой, доцетакселом и золедроновой кислотой в комбинации с доцетакселом успешно завершён в марте 2013 г. Промежуточный анализ результатов выживаемости в группе АДТ показал улучшение ОВ в группе больных с впервые диагностированным метастатическим РПЖ по сравнению с предыдущими данными литературы. На ASCO 2015 представлены обновленные данные по выживаемости в исследовании STAMPEDE, где было показано клинически и статистически значимое увеличение выживаемости в группе АДТ в комбинации с доцетакселом, но не в группе с добавлением золедроновой кислоты [27].

Также недавно было показано, что раннее применение ХТ может улучшить результаты лечения боль-

ных метастатическим гормон-наивных РПЖ, особенно в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом [28, 29]. Эта концепция до последнего времени оставалась спорной, высказывались аргументы за и против такого подхода. Аргументом в пользу данной концепции явился тот факт, что раннее воздействие на тестостерон-независимые клоны опухолевых клеток может увеличить длительность эффективной АДТ и тем самым удлинить продолжительность ремиссии. Кроме того, существует опасность, что некоторые пациенты после прогрессирования на фоне изолированной АДТ могут быть слишком ослабленными, чтобы в последующем получать ХТ. Также известно, что долгосрочная АДТ может сделать опухолевые клетки менее чувствительными к цитостатическому воздействию. Тот факт, что некоторые пациенты в течение длительного времени отвечают на АДТ и им никогда не понадобится ХТ, стал основным аргументом против ранней ХТ. Для оценки эффективности ранней ХТ у больных гормоночувствительным РПЖ с начала 1980-х годов проведен ряд крупных исследований [30–36]. Ни одно из них не продемонстрировало положительных результатов. Было показано, что андрогенная депривация оставалась предпочтительной опцией в первой линии лечения метастатического РПЖ, ни одного примера положительного влияния цитостатического режима в отношении гормоночувствительного РПЖ не отмечено.

#### **Химиотерапия у больных метастатическим РПЖ**

На протяжении многих лет исследования с использованием цитостатиков не показывали увеличения ОВ у больных неметастатическим РПЖ. Только в последние годы, с появлением препаратов нового поколения, возобновился интерес к исследованиям различных лекарственных агентов при гормоночувствительном РПЖ. В исследование R. E. Millikan и соавт. [37] были включены 286 больных. Сравнивалось сочетание кетоназола и доксорубина с поочередным переходом на винбластин и эстрамустин в дополнение к АДТ и АДТ в монорежиме. Такие комбинации препаратов не показали различий во времени до развития кастрационной резистентности и различий медианы выживаемости между двумя группами. В исследовании, проведенном J. Wang и соавт., сравнивалось сочетание митоксантрона с АДТ и только АДТ у 93 пациентов с местно-распространенным или метастатическим РПЖ [38]. Было показано значительное увеличение ОВ в ответ на лечение у пациентов с местно-распространенным РПЖ в группе митоксантрона, но без существенных преимуществ в группе больных метастатическим РПЖ.

Во французском исследовании GETUG-15, проведенном G. Gravis и соавт., с участием 385 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ,

основная группа получала доцетаксел и АДТ, контрольная — только АДТ [30]. Это исследование было первым, где первичной конечной целью была определена ОВ и время до развития кастрационной резистентности. Целью исследования было доказать, что раннее назначение ХТ имеет большую пользу при метастатическом РПЖ на начальных этапах, нежели при отсроченной ХТ на этапе развития кастрационной резистентности. Пациенты получали до 9 циклов доцетаксела. Медиана периода наблюдения составила 50 мес. Следует отметить, что у большинства пациентов, включенных в исследование, диагностирован РПЖ с хорошим прогнозом. Результаты показали значительное улучшение ВВП и времени до ПСА-прогрессии без значительной разницы в ОВ. На ASCO GU 2015 были представлены обновленные результаты более длительного наблюдения (80 мес). Медиана ОВ составила 46,5 мес в группе АДТ и 60,9 мес в группе АДТ + доцетаксел (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,2). Результаты исследования GETUG 15 были схожими с теми, что и в проведенном позднее исследовании CHAARTED, однако исследование GETUG 15 показало незначительное улучшение ОВ в группе АДТ + доцетаксел, которое составило около 4 мес [39].

Наконец, на ASCO в 2014 г. представлены данные исследования CHAARTED, в котором сравнивались результаты раннего применения цитостатической и гормональной терапии у больных гормоночувствительным метастатическим РПЖ. Это исследование III фазы представлено C. Sweeney и соавт. [29]. Пациенты с метастатическим РПЖ на первом этапе получали ХТ доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> каждый 21-й день в течение максимум 6 циклов + АДТ. В группу сравнения вошли больные, получавшие только АДТ в монотерапии. Это исследование продемонстрировало неоспоримые преимущества раннего начала ХТ, особенно в подгруппе с неблагоприятным прогнозом в соответствии с распространенностью метастазов. Большой объем метастатического поражения характеризовался как наличие висцеральных метастазов (в легкие или печень) и/или 4 или более метастаза в кости (по крайней мере 1 очаг за пределами позвоночника и тазовых костей), что определяло подгруппу больных с неблагоприятным прогнозом. В начале исследования участвовали только пациенты с «большим объемом поражения», но в последующем было принято решение о внесении изменений в протокол, и, таким образом, больные с «малым объемом поражений» также включались в исследование. В отличие от GETUG 15 примерно 2/3 пациентов в CHAARTED имели «большой объем поражений». Первичной конечной точкой была определена ОВ, в то время как вторичные конечные точки соответствовали времени до развития прогрессирования заболевания и времени до появления симптомов прогрессирования. Сочетание ХТ и АДТ в этом исследовании

довании было мотивировано предположением, что тестостерон-независимые клеточные клоны должны лучше отвечать на ХТ на ранних стадиях заболевания [40]. Кроме того, сообщалось, что в ряде работ, в том числе в исследование SWOG, где сравнивалась постоянная и интермиттирующая терапия, было показано, что большой объем поражения с наличием висцеральных метастазов и множественным поражением костей скелета коррелирует с плохим прогнозом и коротким периодом ОВ [35, 36, 38, 41]. В исследовании СНААТЕД сочетание доцетаксела и АДТ показало преимущество в ОВ 14 мес по сравнению с АДТ в монорежиме (57,6 мес против 44 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80;  $p = 0,0003$ ). В группе с плохим прогнозом медиана ОВ составила 49,2 мес при терапии доцетакселом в комбинации с АДТ по сравнению с 32,2 мес при назначении только изолированной АДТ (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,81;  $p = 0,0006$ ), разница составила 17 мес. У больных в подгруппе хорошего прогноза медиана ОВ еще не была достигнута на момент анализа при медиане наблюдения 29 мес. Результаты исследования СНААТЕД также показали увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания и медианы времени до развития кастрационной резистентности. Особый интерес вызвало то, что медиана времени до прогрессирования заболевания в группе комбинированной терапии составила 32,7 мес по сравнению с 19,8 мес в группе АДТ в монорежиме (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,37–0,65;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, медиана времени до развития кастрационной резистентности составила 20,7 мес при комбинированной терапии по сравнению с 14,7 мес в группе АДТ в монорежиме (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,44–0,70;  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что 129 (74 %) из 174 пациентов с прогрессированием на фоне АДТ впоследствии получали доцетаксел. Профиль нежелательных явлений был приемлемым. Фебрильная нейтропения отмечена только в 6 % случаев, внезапная смерть наступила у больного, получавшего ХТ. Гематологическая токсичность III степени была достаточно низкой, в 2 % отмечались аллергические реакции и в 4 % усталость, около 1 % пациентов испытывали неврологические нарушения III степени [40].

стентности составила 20,7 мес при комбинированной терапии по сравнению с 14,7 мес в группе АДТ в монорежиме (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,44–0,70;  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что 129 (74 %) из 174 пациентов с прогрессированием на фоне АДТ впоследствии получали доцетаксел. Профиль нежелательных явлений был приемлемым. Фебрильная нейтропения отмечена только в 6 % случаев, внезапная смерть наступила у больного, получавшего ХТ. Гематологическая токсичность III степени была достаточно низкой, в 2 % отмечались аллергические реакции и в 4 % усталость, около 1 % пациентов испытывали неврологические нарушения III степени [40].

### Заключение

Лечебная парадигма РПЖ постоянно развивается. Понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза и гетерогенности данного заболевания, позволит разработать новые подходы с использованием различных лекарственных препаратов. Несмотря на улучшение знаний о молекулярной биологии РПЖ, в настоящее время отсутствуют адекватные биомаркеры и факторы прогноза, что препятствует выбору персонализированного лечения, способного привести к наиболее эффективным результатам. Основными задачами в лечении больных РПЖ являются разработка молекулярной классификации, выбор времени назначения лечения, оптимальная последовательность назначения лекарственных агентов и внедрение в клиническую практику этих инноваций [42].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366: 981–90.
- Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9–12.
- Denis L.J., Keuppens F., Smith P.H. et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998;33:144–51.
- Singer E.A., Golijanin D.J., Miyamoto H. et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:211–28.
- Feldman B.J., Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34–45.
- Debes J.D., Tindall D.J. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1488–90.
- Scher H.I., Buchanan G., Gerald W. et al. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:459–76.
- Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002;20:3001–15.
- Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med* 2004;22:299–309.
- Trapman J., Cleutjens K.B. Androgen-regulated gene expression in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8:29–36.
- Chen Y., Sawyers C.L., Scher H.I. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:440–8.
- Edwards J., Krishna N.S., Grigor K.M. et al. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89:552–6.
- Mostaghel E.A., Page S.T., Lin D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:5033–41.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
- Pound C.R., Partin A.W., Epstein J.I. et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395–406.
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam

- radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
18. D’Amico A.V., Cote K., Loffredo M. et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4567–73.
19. Bastian P.J., Boorjian S.A., Bossi A. et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61:1096–106.
20. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
21. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D. et al. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;62:55–62.
22. Fizazi K., Lesaunier F., Delva R. et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer* 2012;48:209–17.
23. Sandler H.M., Chen Hu, Rosenthal S.A. et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl), abstr LBA5002.
24. Schweizer M.T., Huang P., Kattan M.W. et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer* 2013;119:3610–8.
25. Attard G., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol* 2014;66:799–802.
26. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: first results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:549–58.
27. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE. *J Clin Oncol* 2015;(suppl) abstr 5001.
28. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028–38.
29. Sweeney C., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32:abstr LBA2.
30. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. 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;14:149–58.
31. Fontana D., Bertetto O., Fasolis G. et al. Randomized comparison of goserelin acetate versus mitomycin C plus goserelin acetate in previously untreated prostate cancer patients with bone metastases. *Tumori* 1998;84:39–44.
32. Murphy G.P., Beckley S., Brady M.F. et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264–72.
33. Murphy G.P., Huben R.P., Priore R. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* 1986;28:36–40.
34. Osborne C.K., Blumenstein B., Crawford E.D. et al. Combined versus sequential chemohormonal therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1675–82.
35. Pummer K., Lehnert M., Stettner H. et al. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32:81–5.
36. Janknegt R.A., Boon T.A., van de Beek C. et al. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. The Dutch Estracyt Study Group. *Urology* 1997;49:411–20.
37. Millikan R.E., Wen S., Pagliaro L.C. et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936–42.
38. Wang J., Halford S., Rigg A. et al. Adjuvant mitozantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675–80.
39. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;abstr 140.
40. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46.
41. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036–42.
42. Recine F., Sternberg C.N. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naïve and castration resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2015;4(3):355–64. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.11.

# Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства

Е.И. Велиев<sup>1,2</sup>, Е.А. Соколов<sup>1</sup>, О.Б. Лоран<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»; Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>2</sup> ГКБ им. С.П. Боткина; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Егор Андреевич Соколов [таро@yandex.ru](mailto:таро@yandex.ru)

**Цель исследования** – сравнительная оценка частоты положительного хирургического края и 5-летней выживаемости без биохимического рецидива у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы в зависимости от времени выполнения позадилоной радикальной простатэктомии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 274 пациента (pT3–4N0–1M0), которые были разделены на 2 группы: 68 больных, оперированных в период с 1997 по 2006 г., и 206 – в период с 2007 по 2012 г. Оперативные вмешательства выполнялись двумя хирургами по стандартизированной методике. Пятилетнюю безрецидивную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Майера и log-rank-теста. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня простатспецифического антигена  $\geq 0,2$  нг/мл в 2 последовательных измерениях или как начало адъювантной терапии.

**Результаты.** Частота обнаружения положительного хирургического края снизилась с 55,9 % в 1997–2006 гг. до 37,9 % в 2007–2012 гг. ( $p = 0,01$ ); безрецидивная выживаемость через 5 лет составила 38,8 % против 66,2 % ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Данные изменения, вероятно, могут являться следствием улучшения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, хирургический край, безрецидивная выживаемость, высокий риск, время операции, местно-распространенный процесс, стадия T3, простатспецифический антиген

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-69-73

## Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention

E.I. Veliev<sup>1,2</sup>, E.A. Sokolov<sup>1</sup>, O.B. Loran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and Operative Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125995, Russia;

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, Second Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia

**Objective:** to comparatively estimate the frequency of a positive surgical margin and 5-year biochemical recurrent-free survival (BRFS) rates in patients with locally advanced prostate cancer in relation to the time of radical retropubic prostatectomy.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 274 patients with prostate cancer (pT3–4N0–1M0) who were divided into 2 groups of 68 and 20 patients operated on in 1997 to 2006 and 2007 to 2012, respectively. Two surgeons made surgical interventions by the standardized procedure. The 5-year BRFS rates were estimated using the Kaplan–Meier method and log-rank test. A biochemical recurrence was defined as a prostate-specific antigen level of  $\geq 0.2$  ng/ml in 2 consecutive measurements or as the initiation of adjuvant therapy.

**Results.** The detection rate of a positive surgical margin decreased from 55.9 % in 1997–2006 to 37.9 % in 2007–2012 ( $p = 0.01$ ); the 5-year recurrence-free survival rates were 38.8 % versus 66.2 % ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** These changes would probably be a result of surgeons' better experience and improved surgical techniques in the course of time.

**Key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, surgical margin, recurrence-free survival, high risk, surgery time, locally advanced process, stage T3, prostate-specific antigen

## Введение

На протяжении нескольких десятилетий позадилоновая радикальная простатэктомия (РПЭ) считается стандартом лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [1]. При этом, по данным целого ряда исследований, онкологические результаты РПЭ имеют тенденцию к улучшению с течением времени, выражаясь в увеличении безрецидивной и раковоспецифической выживаемости оперированных в более поздние сроки пациентов, а год оперативного вмешательства может являться независимым прогностическим фактором дальнейшего течения заболевания [2–4].

В последнее время активно обсуждается вопрос эффективности РПЭ при местно-распространенном РПЖ. Приоритетной и наиболее широко принятой тактикой лечения таких пациентов длительное время считалась комбинация лучевой терапии с андрогенной депривацией, однако имеющиеся удовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения местно-распространенного РПЖ позволяют прогнозировать дальнейшее увеличение его роли как в режиме монотерапии, так и в качестве этапа мультимодальной терапии [5]. Вселяют оптимизм и появляющиеся сравнительные исследования, указывающие на более высокую выживаемость больных РПЖ после РПЭ в сравнении с лучевой терапией [6]. При этом интересно отметить, что уже сейчас РПЭ является наиболее популярным методом лечения пациентов с РПЖ высокого риска (уровень ПСА  $\geq 20$  нг/мл, клиническая стадия Т3, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)  $\geq 8$ ), достигая в некоторых регионах Европы 60–70 % [7].

Потенциально, как и в случае с локализованным РПЖ, эффективность РПЭ может изменяться и при местно-распространенном процессе. **Цель исследования** – определение различий в частоте выявления положительного хирургического края (ПХК) и в безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов в зависимости от срока выполнения позадилоновой РПЭ.

## Материалы и методы

Данное исследование (ретроспективный анализ) основано на результатах обследования и лечения 1859 больных РПЖ, перенесших позадилоновую РПЭ в период с 1997 по 2012 г. Оперативные вмешательства выполнялись двумя хирургами по стандартизированной методике (на базе клиники урологии ВМА им. С.П. Кирова в период с 1997 по 2002 г. и клиники урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2000 по 2012 г.). Критериями включения являлись: полный набор клинических и гистологических характеристик РПЖ, период наблюдения после операции  $\geq 12$  мес, гистологически подтвержденный местно-распространенный РПЖ, отсутствие неoadьювантной и немед-

ленной адьювантной терапии (до первого контроля ПСА).

Окончательную группу исследования составили 274 пациента с патологически местно-распространенным процессом (pT3–4N0–1M0). У 194 (70,8 %) из них по данным предоперационного обследования имел место клинически локализованный РПЖ (наличие экстракапсулярной экстензии и/или инвазии семенных пузырьков у этих пациентов выявлено интраоперационно и подтверждено результатами гистологического исследования удаленного препарата). Медиана уровня ПСА до операции составила 13,9 (8,2–22) нг/мл, медиана объема предстательной железы – 40,5 (30–64) см<sup>3</sup>. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени выполнения РПЭ (68 оперированы в период с 1997 по 2006 г., 206 – в период с 2007 по 2012 г.). Разница в медиане послеоперационного наблюдения (90,5 и 40 мес соответственно,  $p < 0,001$ ) не влияла на оценку конечных точек нашего исследования (частота ПХК и 5-летняя БРВ). Из 68 пациентов, оперированных в период с 1997 по 2006 г., только у 17 удалось выполнить пересмотр гистологических препаратов после РПЭ, при этом в 4 случаях отмечено увеличение индекса Глисона с  $\leq 6$  до  $\geq 7$ . Данные о наличии ПХК оценивались путем ретроспективного изучения историй болезни и заключений гистологического исследования (таким образом, отсутствует информация о протоколах выполнения гистологического исследования в двух разных учреждениях в разные периоды времени).

Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 6 (США) и WizardPro 1.3.17 (США). Пятилетняя БРВ оценивалась с помощью метода Каплана – Майера и log-rank-теста. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня ПСА  $\geq 0,2$  нг/мл в 2 последовательных измерениях, или как начало адьювантной терапии. Анализ и статистическая обработка результатов выполнена в апреле 2015 г.

## Результаты

На протяжении 15 лет (1997–2012 гг.) доля местно-распространенного РПЖ (pT3–4) в нашей серии оставалась стабильной и находилась в пределах 25–28 %. Общая БРВ включенных в исследование пациентов через 5 лет после операции составила 50,2 % (рис. 1).

ПХК выявлен у 116 (42,3 %) из 274 пациентов. Наиболее частой локализацией являлась зона апекса предстательной железы – 35 (30,2 %) пациентов. У 30 (25,9 %) пациентов ПХК был отмечен в зоне шейки мочевого пузыря, у 17 (14,6 %) – в боковых отделах, у 11 (9,5 %) – в базальных отделах предстательной железы. У 23 (19,8 %) пациентов имел место мультифокальный ПХК. Поражение лимфатических узлов (pN1) наблюдалось у 58 (21,2 %) больных. Сравни-

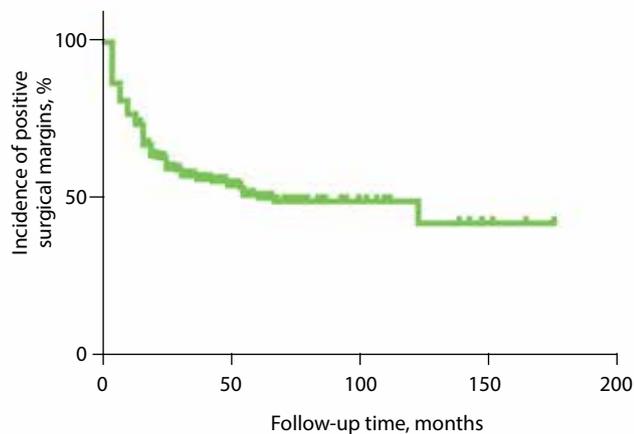


Fig. 1. PFS of patients with locally advanced PC after RPE

тельные характеристики обеих групп представлены в табл. 1.

Частота рецидивов среди пациентов, оперированных в период с 2007 по 2012 г., оказалась значимо ниже в сравнении с оперированными в период с 1997 по 2006 г.: 33,8 % против 61,2 % ( $p < 0,001$ ).

В результате дальнейшего статистического анализа выявлено, что частота ПХК снизилась с 55,9 % в период с 1997 по 2006 г. до 37,9 % в период с 2007 по 2012 г. ( $p = 0,01$ ) (рис. 2), а 5-летняя БРВ оказалась

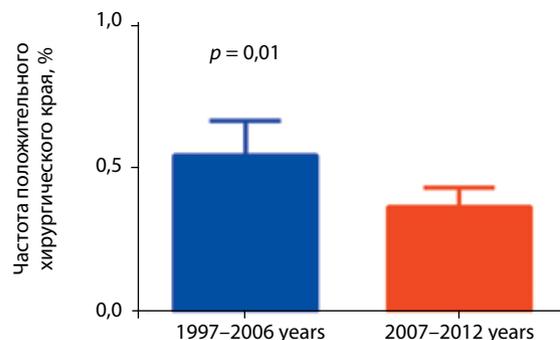


Fig. 2. Incidence of PSM in patients with locally advanced PC according to the time of RPE

существенно выше в группе более позднего вмешательства и составила 66,2 % против 38,8 % в раннем периоде ( $p = 0,007$ ) (рис. 3).

**Обсуждение**

Высокая эффективность РПЭ при местно-распространенном РПЖ была продемонстрирована многими исследовательскими группами. Так, С. R. Mitchell и соавт. представили опыт клиники Mayo (Рочестер, США) в лечении пациентов с клинической стадией T3 [8]. В общей сложности были изучены отдаленные результаты оперативного лечения 843 мужчин, перенесших РПЭ в период с 1987 по 1997 г. По данным авторов,

Table 1. Baseline characteristics of patients enrolled in study

Characteristic	1 st group (1997–2006 years, n = 68)	2 nd group (2007–2012 years, n = 206)	p
Median age, years	63,7 ±0,8	62,7 ±0,6	0,57
Median PSA level, ng/ml	17,9 ±0,74	12,6 ±0,53	0,01
Clinical staging, n (%):			
cT1	5 (7,4)	17 (8,3)	0,25
cT2	39 (57,3)	133 (64,5)	
cT3	24 (35,3)	56 (27,2)	
Risk group (to the D'Amico risk classification system), n (%):			
low	4 (5,9)	14 (6,8)	0,95
intermediate	15 (22)	42 (20,4)	
high	49 (72,1)	150 (72,8)	
Gleason score after RPE, n (%):			
6	43 (63,2)	128 (62,1)	0,45
≥ 7	25 (36,8)	78 (37,9)	
Pelvic lymphadenectomy, n (%):			
standard	47 (69,1)	89 (43,2)	< 0,001
extended	21 (30,9)	117 (56,8)	
Pathologic staging, n (%):			
pT3a	29 (42,6)	128 (62,1)	0,005
pT3b	35 (51,5)	71 (34,5)	
pT4	4 (5,9)	7 (3,4)	
pN			
pN0	51 (75)	165 (80,1)	0,39
pN1	17 (25)	41 (19,9)	

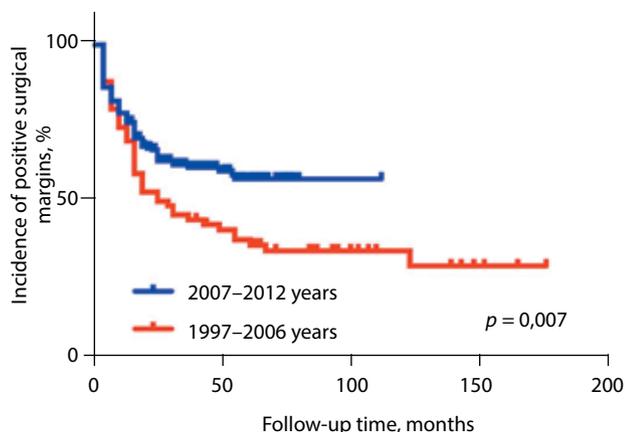


Fig. 3. PFS of patients with locally advanced PC according to the time of RPE

биохимический рецидив при медиане наблюдения, равной 14 годам, развился у 59 % больных, при этом выживаемость без системной и локальной прогрессии через 20 лет после РПЭ составила 72 %. В то же время необходимо отметить существенное ограничение данного исследования: чуть больше половины (53,7 %) пациентов получили тот или иной вариант адъювантной терапии, вследствие чего достаточно трудно оценить изолированную эффективность оперативного вмешательства.

Более достоверную информацию представляет серия Р.С. Walsh (4569 РПЭ, выполненных одним хирургом с 1982 по 2011 г.), из анализа которой исключены получившие адъювантную терапию пациенты [9]. По данным авторов исследования, 10-летняя БРВ при местно-распространенном процессе существенно различалась в зависимости от гистологических характеристик РПЖ и составила от 17 % при инвазии семенных пузырьков (стадия рТ3b) и высоком индексе Глисона ( $\geq 4+3$ ) до 90 % при стадии рТ3а, отрицательном хирургическом крае и индексе Глисона 6. При этом БРВ после РПЭ при РПЖ высокого риска оказалась значимо выше у пациентов, оперированных в так называемую эру ПСА (т.е. начиная с 1992 г. и далее), в сравнении с теми, кто был оперирован ранее – 68 и 47 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Работа А.С. Fairey и соавт. также продемонстрировала улучшение онкологических результатов РПЭ с течением времени: пациенты с подтвержденной инва-

зией семенных пузырьков (стадия рТ3bN0M0), оперированные с 1998 по 2008 г., имели лучшую 10-летнюю БРВ и выживаемость без клинической прогрессии в сравнении с перенесшими РПЭ в период с 1987 по 1997 г. (73 и 65 %,  $p = 0,05$ ; 95 и 73 %,  $p < 0,001$ ) [10].

Полученные нами результаты указывают на схожие тенденции. В то же время остается открытым вопрос о причинах и факторах, обуславливающих улучшение выживаемости без биохимического рецидива после РПЭ. Безусловно, данные позитивные изменения можно объяснить имеющимися различиями между группами, что является ограничением настоящего исследования. Однако в целом различия в характеристиках обеих групп не оказались значительными и нашли отражение лишь в снижении медианы ПСА и уменьшении доли пациентов с инвазией семенных пузырьков, поэтому вряд ли могут быть единственным фактором, объясняющим улучшение БРВ пациентов. Возможной представляется гипотеза об увеличении опыта хирургов и эволюции хирургической техники. Множество работ указывают на принципиальное влияние фактора оперирующего хирурга как на онкологические, так и на функциональные результаты РПЭ [11, 12]. Таким образом, увеличение оперативного опыта в совокупности с разработкой и внедрением таких технических аспектов, как высокое освобождение сосудистых ножек краниальнее верхушек семенных пузырьков, широкое иссечение сосудисто-нервных пучков, резекция шейки мочевого пузыря и расширенная тазовая лимфаденэктомия, могут потенциально объяснить данную положительную динамику.

### Заключение

При сравнении патоморфологических результатов радикальной простатэктомии, а также частоты биохимического рецидива в 2 относительно однородных группах пациентов, оперированных в разные временные периоды двумя хирургами, отмечено снижение частоты встречаемости ПХК и биохимического рецидива РПЖ. Причина данных позитивных изменений окончательно не ясна и требует дальнейшего изучения. Однако, по нашему мнению, данная тенденция может являться следствием увеличения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37.
2. Mitchell R.E.I, Shah J.B., Olsson C.A. et al. Does year of radical prostatectomy independently predict outcome in prostate cancer? *Urology*. 2006;67(2): 368–72.
3. Kulkarni J.N., Singh D.P., Bansal S. et al. Retropubic radical prostatectomy: Clinicopathological observations and outcome analysis of 428 consecutive patients. *Indian J Urol* 2011;27(3):337–44.

4. Desireddi N.V., Roehl K.A., Loeb S. et al. Improved stage and grade-specific progression-free survival rates after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007;70(5): 950–5.
5. Faria E.F., Chapin B.F., Muller L.R. et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: current status. *Urology* 2015;86(1):10–5.
6. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O. et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ* 2014;26:348:1502.
7. Surcel C.L., Sooriakumaran P., Briganti A. et al. Preferences in the management of high-risk prostate cancer among urologists in Europe: results of a web-based survey. *BJU Int* 2015;115(4):571–9.
8. Mitchell C.R., Boorjian S.A., Umbreit E.C. et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1709–13.
9. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: The 30-year anniversary. *J Urol* 2012;188: 2219–24.
10. Fairey A.S., Daneshmand S., Skinner E.C. et al. Long-term cancer control after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection for pT3bN0M0 prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urol Oncol* 2014;32(2):85–91.
11. Park J., Yoo D.S., Song C. et al. Comparison of oncological outcomes between retropubic radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: an analysis stratified by surgical experience. *World J Urol* 2014;32(1):193–9.
12. Hartz A., He T., Strobe S. et al. Surgeon variation in patient quality of life after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189(4):1295–301.

## Prostatic ductal adenocarcinoma

V.A. Biryukov<sup>1</sup>, N.A. Gorban<sup>2</sup>, O.B. Karyakin<sup>1</sup>, D.V. Neledov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 10, Zhukov St., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia;

<sup>2</sup>FSCI "The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Defence of Russia; 3, Gospitalnaya Sq, Moscow, 105229, Russia

**Contacts:** Vitali Aleksandrovich Biryukov vitbirukov@mail.ru

*Prostate cancer (PC) is the most common form of cancer among men. Ductal carcinoma is the second common histological type of prostatic adenocarcinoma. Various types of ductal carcinoma have been described in the literature, each of which has its own distinct histological picture. Ductal carcinoma is a relatively rare histological subtype of PC, which is traditionally known as a more aggressive form of PC, with a high Gleason score (9, 10) and lack of standardized treatment. In this work we report 3 cases of ductal PC which were diagnosed in our clinic.*

**Keywords:** prostate cancer, prostatic ductal adenocarcinoma, docetaxel

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-74-80

Prostate cancer (PC) is the most common form of cancer among men in Europe, as well as in Russia. The incidence rate for PC in Russia has already exaggerated 30 cases per 100.000 males [1, 2]. The vast majority of prostatic tumors developing in adult males are typical acinar adenocarcinoma. Another type of PC is ductal adenocarcinoma [3]. In pure form, ductal adenocarcinoma accounts for approximately 0,2 % to 0,8 % of PC [4] and it is usually located centrally around the prostatic urethra [3, 5]. More frequently (approximately 5 %) it is located peripherally admixed with typical acinar adenocarcinoma [6].

According to the 2004 WHO classification prostatic ductal adenocarcinoma is defined as a subtype of adenocarcinoma, which is composed of larger glands lined by tall pseudostratified columnar cells [3].

Initially, this type of cancer was described by M. M. Melikow and M. R. Pachter, who used the term «endometrial» carcinoma as it often histologically resembles endometrial adenocarcinoma of the female uterus. Therefore, Melikow and Pachter suggested that the morphologic appearance and common location of this tumor near the prostatic verumontanum indicated from origin the mullerian (female) remnant of the utriculus masculinus, implying that these tumors are estrogen-dependent [7]. However, this hypothesis of true uterine («endometrial») is now abandoned because the tumor turned out to be very sensitive to hormonal therapy. Moreover, the data of further immunohistochemical (IHC), ultrastructural and histochemical studies have shown that endometrioid carcinoma is merely a histopathologic variant of prostatic adenocarcinoma. Thus, the term «endometrial» is not recommended to use.

This type of cancer occurs exclusively in older men [8]. The clinical symptoms of pure ductal carcinoma and mixed ductal-acinar carcinoma overlap with those with typical

acinar carcinoma [6]. Hematuria and urethra obstruction are common clinical manifestations if the tumor is located around the urethra. In some cases, adenocarcinoma is detected by digital rectal examination. Elevated levels of prostate specific antigen (PSA) is found in more than half of the cases and is usually associated with peripherally located acinar adenocarcinoma [8]. Cystoscopically, ductal carcinoma may appear as multiple friable polypoid or wormlike white masses protruding from ducts at or near the mouth of the prostatic utricle of the verumontanum. More often, however, no distinguishing cystoscopic findings are identified [9].

Histologically, pure ductal carcinoma consists of masses of complex papillae or anastomosing glands, cribriform or solid patterns lined by a pseudostratified columnar epithelium. The papillary and cribriform patterns of ductal carcinoma coexist in approximately half of cases, and both usually display nuclear anaplasia, nucleomegaly, and frequent mitotic figures. The neoplastic cells have abundant cytoplasm that is lightly amphophilic, eosinophilic or clear cytoplasm. Unlike high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), cribriform masses of ductal carcinoma may have lack of basal cell layer.

In some cases comedo necrosis is present, which is characterized by the appearance of the abundant necrotic debris in duct lumina surrounded by malignant cells of high mitotic activity. It makes the picture quite similar to comedocarcinoma of the breast [3, 5, 6, 8].

Immunohistochemically, ductal adenocarcinoma is strongly positive for PSA, PSAP and racemasa. Discontinuous level of basal cells is detected in 30 % of cases. Ductal carcinoma is focally positive for CEA, CK7, CK20 and has high values of Ki67 expression. CDX2 marker is rarely positive [3, 5, 6, 8].

**Materials and methods**

Further we report 3 cases of ductal PC which were diagnosed in our clinic (table)

**Patient M.**, 1957 y. b., was referred to a local urologist due to the complaints of hematospermia which have been periodically since 2009. Further examination revealed benign prostatic hyperplasia (BPH). 14.11.2014 due to intermittent hematuria, transurethral resection (TUR) of the BHP was performed. 24.02.2014 persisting hematuria led to one more TUR of the posterior urethra. Final pathological report: prostate tissue with poorly differentiated complexes of «traditional» cell carcinoma. The patient underwent the first cycle of polychemotherapy (PCT) with gemcitabine/cisplatin, given in the 1, 2 and 8 days of the cycle. Then patient was referred to the MRRC, Obninsk.

Complex examination in the MRRC revealed the following: total PSA level (25.03.2014) 0,6 ng/ml; free/total PSA ratio 11,6 %; low hemoglobin level (119,0 g/l) in the complete blood count test (25.03.2014); iron level 5,5 μmol/l in the biochemical analysis. Other parameters were in their reference ranges.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis did not detect bladder cancer. MRI revealed the signs of PC, T3b: prostate has heterogenous multinodular structure; external part (primarily of the left side) is deformed with extraprostatic extension through Denonvilliers» fascia with rectal wall deformation without compromising its integrity. Seminal vesicle infiltration. Prostate volume – 158 cm<sup>3</sup>. Solitary 19 mm-sized lymph nodes (LN) along the both sides of the common and external iliac vessels. Bone abnormalities in the imaging area were not found (fig. 1 and 2).

01.04.2014 the patient underwent multiple prostate biopsies before the diagnosis of PC was done. Histological report: growth of solid prostatic ductal adenocarcinoma with focal areas of necrosis, Gleason score 10 (5+5).

Final diagnosis was PC cT3bN1M1a and was based on the results of the findings. Since April, 2014 the patient underwent hormonal therapy with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogues. Since April, 2015 he has noticed the appearance of the nagging pain in the perineum and urinary retention. Examinations revealed the local progression of PC with persistent low PSA level (0,26 ng/ml) and castrate level of testosterone.

The patient was recommended 6 cycles of docetaxel chemotherapy (75 mg/m<sup>2</sup>) with further MRI scan. After that the decision about the course of external radiation therapy of the prostate, seminal vesicles and pelvic lymph nodes would be taken

**Patient Ye.**, 1955 y. b., medical history № 5878/14, was referred to the MRRC, Obninsk on 30.06.2014. Among the main complaints were intermittent hematuria and frequent urination. There was a history of prostate biopsy, which was done in 2011, but there were no any signs of the tumor cell growth according to the medical history. 17.01.2014 due to persistent hematuria, TUR of the bladder neck tumor was performed. Histological report revealed poorly differentiated transitional cell carcinoma. Final diagnosis was bladder cancer T3NxM0 and was based on the results of histological findings and cystoscopy findings. Then the patient underwent 3 cycles of PCT with gemcitabine/cysplatinum. 03.06.2014 initial persisting hematuria led to one more TUR of the seminal vesicle tumor (cystoscopy findings: villous mass with bullous edema without clear boundaries). Histological report (based on the TUR findings): prostate tissue with complexes of poorly differentiated transitional cell carcinoma.

Revision of the TUR findings, which was done in the MRRC, found prostatic ductal adenocarcinoma, Gleason score 9 (4+5). MRI of the pelvis: postoperative MRI scan of the bladder neck and the posterior urethra. Ultrasound imaging (USI) revealed PC T3b. Prostate volume 40 cm<sup>3</sup>. MR scan of PC T3b (seminal vesicle invasion). Lymphadenopathy

Examination results of patients with prostatic ductal adenocarcinoma

Patient	Clinical symptoms	PSA	USI, MRI	Bone scintigraphy	Histology
M. 1957 y.b. TUR, cT3bN1M1a	Hematospermia, hematuria	0,6 ng/ml; free/total – 11,6 %	Locally advanced cancer, T3b, metastases in LN (N1)	Pathology is not revealed	Ductal carcinoma, Gleason score 10 (5+5)
Ye. 1955 y.b. TUR, cT3bN0M0	Hematuria	8,26 ng/ml; free/total – 44,3 %	Locally advanced cancer, T3b	Pathology is not revealed	Ductal carcinoma, Gleason score 9 (4+5)
X. 1964 y.b. Resection of retroperitoneal mass, cT3bN1M1b	Nagging pain in the iliac region, hydronephrosis on the left side	2,66 ng/ml; free/total – 23,4 %	Locally advanced cancer, T3b, metastases in LN (N1), bones (M1)	Pelvic bone metastases, Soloway 1	Ductal carcinoma, Gleason score 9 (4+5) and acinar carcinoma, Gleason score 9 (4+5)



Fig. 1. Patient M. MR scan of locally advanced ductal PC



Fig. 2. Patient M. MR scan of iliac lymphadenopathy

as well as bone abnormalities in the imaging zones were not found (fig. 3).

Bone scintigraphy does not reveal any abnormal accumulation of the agent. Total PSA level (08.07.2014) was 8,26 ng/ml; free/total PSA ratio 44,3 %. Chest x-ray did not find any abnormalities. Complete blood count test (17.07.2014) revealed grade I anemia (hemoglobin level 105,0 g/l) and biochemical analysis revealed low iron level (6,5  $\mu$ mol/l). All other parameters were in their reference ranges. The patient underwent transrectal US-guided prostate and seminal vesicles biopsies, which conformed the diagnosis of prostatic ductal adenocarcinoma.

Final diagnosis was PC cT3bN0M0 and was based on the results of the USI, MRI, revision of the TUR findings and results of the prostate biopsy. Comorbidity: coronary heart disease (2003); aortic and coronary artery atherosclerosis, grade II exertional angina; ischemic cardiomyopathy; grade I heart failure; grade II stage IV arterial hypertension; type 2 diabetes.

The patient underwent the following combination of the radiation and hormonal therapy: since 17.07.2014 bicalutamide 50 mg/daily during 1 month; since 25.07.2014 injections of gosorelin acetate 3,6 mg for up to 2 years. Since 21.07.2014 the patient underwent the course of conformal radiation therapy of the prostate and seminal vesicles, single radiation dose 2 Gy, up to the cumulative dose of 74 Gy. No serious adverse events were noticed during his treatment. Hematuria stopped since the second week of the combined therapy. Complete blood count test (04.08.2014) revealed the increase of hemoglobin level up to 117,0 g/l with further increase till normal levels.

Control USI which was done in September, 2015 revealed remission of the disease with normal kidney and bladder structures. PSA level was 0,23 ng/ml. Today the patient continues his course of adjuvant hormonal therapy with LHRH analogues.

**Patient X.**, 1964 y. b., was referred to a local urologist due to the nagging pain in the left iliac and lumbar regions which have been for about 4 months. In spring 2014 the patient was examined, after which he underwent surgery (partial removal of the retroperitoneal tumor with reimplantation of the left ureter).

Histological analysis of the resected tumor which was done in the MRRC revealed fibro-adipose tissue with the invasive growth of the prostatic ductal carcinoma, Gleason score 9 (4+5). Total PSA level (21.07.2014) was 2,66 ng/ml; free/total PSA ratio 23,4 %; carcinoembryonic antigen – 3,15 ng/ml; chorionic gonadotropin – 0,1 IU/l; all parameters of complete blood count test (24.07.14) were in their reference ranges. Biochemistry revealed elevated levels of urea (11,2 mmol/l), creatinine (135  $\mu$ mol/l), as well as elevated values of aminotransferase enzymes: alanine aminotransferase – 105 IU/l and aspartate aminotransferase – 80 IU/l. Test for antibodies to the hepatitis C virus was positive.

MRI (21.07.2014) revealed the signs of PC with extra-prostatic extension and seminal vesicle infiltration. Lymphadenopathy of the left pelvic LN. Pelvic bone metastases (fig. 4 and 5).

Bone scintigraphy (21.07.2014) revealed abnormal accumulation of the agent in the pelvic bones: bones that form left acetabulum (up to 152 %) and right ilium (up to 125 %). Spiral thoracic CT (17.06.2014) did not find any abnormalities.

Due to the histological findings, MR scan and results of the digital rectal examination, the patient was suggested to undergo multiple prostate and seminal vesicles biopsies. Histological report: adenocarcinoma with small acinar prolifera-



**Fig. 3.** Patient Ye. MR scan of locally advanced ductal adenocarcinoma, after TUR of the bladder neck and posterior urethra

tion, Gleason score 9 (4+5), perineural growth and seminal vesicle invasion. Final diagnosis was PC *cT3bN1M1b* and was based on the results of the findings. Comorbidity: arterial hypertension, compensated type 2 diabetes, hepatitis C.

Due to the spread of the disease, histological findings of the primary tumor and LN metastases, the patient underwent the following combined treatment: 24.07.2014 – firmagon 240 mg injection, taxane based chemotherapy; 25.07.14 – 160 mg docetaxel every 21 days №6. After that the patient underwent the course of conformal radiation therapy of the prostate, seminal vesicles and metastases (up to the cumulative dose of 74 Gy).

Control examination which was done in October, 2015 revealed remission of the disease with complete regression of the detected pelvic LN, stable bone metastases. Today the patient continues his hormonal therapy with LHRH analogues.

### Discussion

Morphological diagnosis of ductal carcinoma is a complicated procedure. On the one hand, this is due to the relative rarity of this disease and a lack of alertness from pathologists. On the other hand, it is associated with the objective difficulties due to the certain peculiarities of its histology. The differential diagnosis should be done between ductal carcinoma and PIN, acinar cribriform hyperplasia and urothelial cancer.

Thus, in the first 2 reported cases the initial morphological diagnosis was papillary urothelial carcinoma. The tumor of the first patient is predominantly solid. The tumor of the second patient consists mainly of papillary structures, which are quite similar to urothelial cancer, from the first sight. However, the typical clinical picture of ductal carcinoma is complemented by the distinct pattern of immuno-



**Fig. 4.** Patient X. MR scan of locally advanced PC, pelvic lymphadenopathy

phenotypic features distinguished by IHC. Among them are positive staining for PSA, PSAP and negative staining for CK7, CK20 and p63 (fig. 6, 7).

The existing variants of ductal carcinoma make diagnostics even more complicated. Thus, ductal carcinoma may be comedocarcinoma with high mitotic activity, which makes the picture quite similar to comedocarcinoma of the breast. In this case it is very difficult to distinguish it with acinar adenocarcinoma with Gleason score 5.

The recent work [5] describes the urothelial type of ductal adenocarcinoma which can contain both intraductal and invasive components. The intraductal component usually merges with regions of papillary or cribriform pattern. The urothelial type of adenocarcinoma is diffusely positive for CK7 and focally positive for 34 E12, trombo-modulin, and CK20, weakly or even negative staining for PSA и PAP.

Cystic growth is a less common pattern that usually occurs in the peripheral zone, often with exophytic papillary and cribriform growth within large accommodating spaces in a manner similar to that of endometrial tumors expanding within the uterine cavity or ovarian tumors growing within cystic spaces [5].

Among the rare patterns of ductal carcinoma are PIN-like (ductal) adenocarcinoma, mucinous prostatic ductal adenocarcinoma and prostatic ductal adenocarcinomas with associated foamy gland, micropapillary and Paneth cell-like neuroendocrine features.

The differential diagnosis includes the following types of cancer:

- 1) secondary colorectal carcinoma invading the prostate;
- 2) urothelial carcinoma;



Fig. 5. Patient X. MR scan of pelvic bone metastases

- 3) acinar adenocarcinoma;
- 4) cribriform PIN.

Secondary adenocarcinoma of colonic origin is diffusely CDX2 and CK20 positive and negative for PSA, PSMA. Urothelial carcinoma has coexpression of CK7 and CK20, p63 and it is negative for PSA, PSMA.

Ductal carcinoma is primarily admixed with typical acinar carcinoma and is often detected as acinar carcinoma (Gleason pattern 4 or 5). In this case the clinical symptoms of the disease are of acinar adenocarcinoma with elevated PSA level. Moreover, symptoms of obstruction and hematuria are not typical for this case as both ductal and acinar components are located in the peripheral zone. The ductal component discovered during the trepanobiopsy of the prostate is submitted to a minimum. Thus, in patient X prostate histology, the tumor consists mainly of the acinar component, whereas the ductal component is found in the metastasis. Apparently the last one was not taken during biopsy, but as a more aggressive component it prevailed in the metastatic tumor. Due to the fast spread of ductal element in ductal-acinar carcinoma, ductal component or both elements are primarily found in the metastatic tissue [8].

Prostatic ductal adenocarcinoma is the only non-acinar adenocarcinoma, to which Gleason score is applied. Whereas the recommended Gleason grading for it is 4, comedocarcinoma and solid tumors have a Gleason score of 5 [3].

Ductal adenocarcinoma is a more aggressive tumor in comparison to acinar adenocarcinoma. Some reported that 25–40 % of patients with ductal carcinoma have metastases at the time of diagnosis and 5-year overall survival rate is 15–43 % [3, 8]. Localized ductal element in the biopsy is one of the main reasons of the combined treatment approach to this disease.

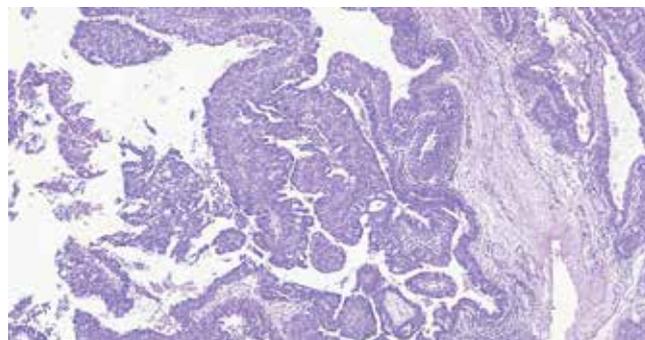


Fig. 6. Ductal carcinoma with papillary patterns (patient's Ye. histology)

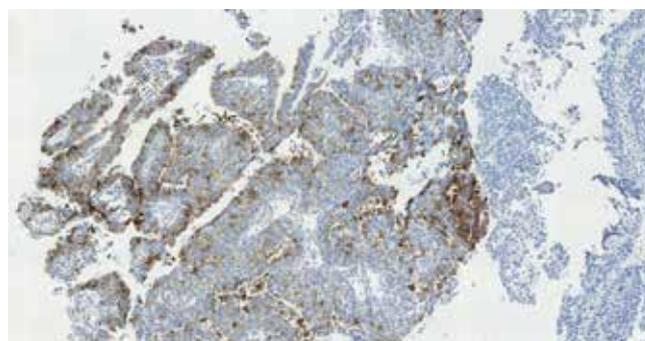


Fig. 7. Ductal carcinoma with papillary patterns, PSA is expressed by tumor cells (patient's Ye. histology.)

Among the established methods of treatment of prostatic ductal adenocarcinoma are prostatectomy for a localized PC, radiation therapy and hormonal therapy for locally advanced PC, hormonal therapy for metastatic disease. Several authors think that the advantages of a combined radiation and hormonal therapy outweigh any potential benefits of a surgical approach [4, 6, 10]. Thus, in the study conducted by S. İğdem et al [10] combined radiation and hormonal therapy resulted in 3-years PSA PFS rate of 79 %, whereas in the group of patients with performed prostatectomy it was 65 %. Docetaxel has been found to be of limited clinical use in the treatment of prostatic ductal adenocarcinoma with no more than 3 cases described in the literature [11–13]. However, in all these cases docetaxel was given to patients with castration-resistant PC, whereas in our work 2 out of 3 patients received it together with the hormonal therapy at the beginning of treatment.

It should be noted that the standard of treatment of prostatic ductal carcinoma hasn't been established yet due to the limited number of patients with this disease.

### Conclusion

Ductal carcinoma is a relatively rare histological subtype of PC, which is traditionally known as a more aggressive form of the disease, with a high Gleason score (9, 10), primary metastatic tumors and lack of standardized treatment.

In comparison to acinar adenocarcinoma, which does not have symptoms of the disease for a long time, ductal

carcinoma is primarily located around the urethra. Therefore, among its common clinical manifestations are obstruction, dysuria and hematuria. Due to the persistent hematuria and obstruction, TUR is often performed which reveals bleeding exophytic mass of the prostatic urethra with the involvement of the bladder neck. Digital rectal examination enables to reveal dense prostate of the deformed shape. In spite of the spread of the disease, this subtype of PC is barely known for its elevated PSA level. Combined PC (ductal-acinar carcinoma) has the clinical symptoms of typical acinar adenocarcinoma which makes it difficult to detect. Therefore, its verification could be primarily done by histology.

Proper diagnosis is also based on the data of histological studies, IHC analysis of the TUR-material, prostate and

seminal vesicles» biopsy. Modern imaging techniques (USI and MRI) play a significant role as well as collaborative work between clinicians, laboratories and diagnostic structures. The last approach enables to evaluate properly the results of the examination and develop the optimal treatment strategy.

Surgery is highly recommended to treat localized forms of the disease. Combination of the radiation therapy and hormonal therapy is recommended for locally advanced PC. Interestingly, that for a long time this combined approach has been considered as less effective that was denied by the results of the latest studies. Multimodal approach has the greatest benefit to the treatment of this subtype of PC. It enables to achieve high results by combining surgery, radiation therapy and chemohormonal therapy together.

## REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of cancer care to the population of Russia in 2014. Moscow, 2015 (in Russ.)
2. EAU guidelines on prostate cancer 2015. <http://uroweb.org>
3. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
4. Orihuela E., Green J.M. Ductal prostate cancer: contemporary management and outcomes. *Urol Oncol* 2008;26(4): 368–71.
5. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. *Urologic Pathology*, 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia, 2009, 636 p.
6. Hertel J., Humphrey P. Ductal Adenocarcinoma of the Prostate. *J Urol* 2011;186:277–8.
7. Melicow M.M., Pachter M.R. Endometrial carcinoma of proxtaticutricle (uterus masculinus). *Cancer* 1967;20(10):1715–22.
8. Baig F.A., Hamid A., Mirza T., Syed S. Ductal and acinar adenocarcinoma of prostate: morphological and immunohistochemical characterization. *Oman Med J* 2015;30(3):162–6. doi: 10.5001/omj.2015.36.
9. Stajno P., Kalinowski T., Ligaj M., Demkow T. An incidentally diagnosed prostatic ductal adenocarcinoma. *Cent Eur J Urol* 2013;66(2): 164–7. doi:10.5173/cej.2013.02.art14.
10. Iğdem S., Spiegel D.Y., Efstathiou J. et al. Prostatic ductal adenocarcinoma: clinical characteristics, treatment options, and outcomes – a rare cancer net work study. *Onkologie* 2010;33:169–73.
11. Fujiwara R., Tsurua T., Kawauchia A. et al. Metastatic prostatic ductal adenocarcinoma successfully treated with docetaxel chemotherapy: a case report. *Case Rep Oncol* 2015;8: 339–44.
12. Kumar A., Mukherjee S.D. Metastatic ductal carcinoma of the prostate: a rare variant responding to a common treatment. *Can Urol Assoc J* 2010;4:50–54.
13. Paterson C., Correa P.D., Russel J.M. Ductal variant of adenocarcinoma prostate responding to docetaxel – a case report. *Clin Oncol* 2010;22:617.

# Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2

А.В. Мищенко<sup>1, 2</sup>, Н.А. Рубцова<sup>3</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>3</sup>, С.Б. Петров<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup> НКОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий  
медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;  
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;  
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Андрей Владимирович Мищенко dr.mishchenko@mail.ru

Опыт клинического использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике рака предстательной железы (РПЖ) составляет более 35 лет. За это время произошли кардинальные изменения диагностических возможностей метода. Накопление опыта и развитие технологий привели к созданию мультипараметрической МРТ (мпМРТ), включающей наряду с анатомическими оценкой функциональных изображений. В 2007 г. была сформирована Международная рабочая группа МРТ по проблемам диагностики РПЖ. Группой были разработаны основные принципы стандартизации и сопоставимости МРТ-исследований, которые нашли отражение в руководстве Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) в виде системы PI-RADS. Разработка системы позволила создать условия для снижения вариативности в методике проведения МРТ, интерпретации и формах отчетов мпМРТ при РПЖ. В системе реализована шкала оценочных категорий, которые суммируют уровни подозрения или риска и используются для выбора различных тактик в лечении того или иного пациента, например биопсии или активного наблюдения. Более того, такой оптимизированный подход позволяет проводить воспроизводимые МРТ-исследования при мониторинге в ходе активного наблюдения, а также для раннего выявления рецидивов. Обладая такими качествами, PI-RADS дает возможность систематизировать отчеты МРТ и унифицировать «язык общения» между рентгенологами, урологами и онкологами. Быстрое распространение и внедрение системы PI-RADS, ее доступность сделали возможным проанализировать ее эффективность и выявить некоторые критические моменты. Кооперация ресурсов American College of Radiology (ACR), European Society of Uroradiology (ESUR) и AdMetech Foundation позволила создать специальный Координационный комитет, работа которого направлена на получение научных доказательств и формирование экспертных мнений по совершенствованию системы, в результате чего в 2015 г. была опубликована обновленная версия – PI-RADSv2. Данная статья посвящена основным принципам анализа МРТ-исследования предстательной железы в соответствии с градациями, предложенными в системе PI-RADSv2.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, система PI-RADS, система PI-RADSv2

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89

## A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance imaging according to the PI-RADSv2 guidelines

A.V. Mishchenko<sup>1,2</sup>, N.A. Rubtsova<sup>3</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>3</sup>, S.B. Petrov<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> FSBI “N.N. Petrov Cancer Research Institute” of the Ministry of Health of Russia;  
68, Leningradskaya St., village Pesochny, Saint-Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup> The Scientific Research and Educational Centre “Radiology and Nuclear Medicine” of the Institute of High Medical Technologies  
the Medical Faculty of the State Educational Institution “St. Petersburg State University”;  
7-9, Universitetskaya naberezhnaya, Saint-Petersburg, 199034, Russia;

<sup>3</sup> P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia;  
3, Second Botkinsky Passage, Moscow 125284, Russia

The experience with magnetic resonance imaging (MRI) used to diagnose prostate cancer (PC) is more than 35 years. Cardinal changes have occurred over that time. The accumulation of experience and the development of technologies have given rise to multiparameter MRI (mpMRI) involving the assessment of both functional and anatomic images. The International MRI Working Group on PC Diagnosis was set up in 2007. The Group has elaborated the basic principles of the standardization and compatibility of MRI studies, which are embodied in the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines as a PI-RADS. The development of this system could create conditions for reducing variations in MRI procedures, interpretation, and mpMRI report forms for PC. The system has realized a scale of rating categories that

summarize levels of suspicion or risk and that may be used to select patients for different tactics, such as biopsy or active monitoring. Furthermore, such an optimized approach allows reproducible MRI studies for monitoring during an active follow-up and for the early detection of recurrences. Therefore, PI-RADS enables one to systematize MRI reports and to unify the language of communication between radiologists, urologists, and oncologists.

Owing to the rapid widespread and introduction of the PI-RADS system, it has become possible to analyze its efficiency and to reveal some critical moments. The pooling of the resources of the American College of Radiology (ACR), (ESUR), and the AdMetech Foundation has permitted an Ad Hoc Coordinating Committee, the activity of which is to obtain scientific evidence and to form expert opinions to improve the system, as a result of which an updated PI-RADSV2 was published in 2015. This paper deals with the basic principles of a prostate MRI analysis in accordance with the PI-RADSV2 grades.

**Key words:** magnetic resonance imaging, multiparameter magnetic resonance imaging, PI-RADS, PI-RADSV2

Опыт клинического использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) для неинвазивного исследования предстательной железы (ПЖ) и окружающих ее структур можно исчислять начиная с 1980-х годов. Первоначально МРТ ПЖ была основана только на морфологической характеристике с использованием T1- и T2 взвешенных изображений (ВИ), роль которых сводилась к локорегионарному стадированию заболевания у пациентов с доказанным раком после биопсии. При этом имелись существенные ограничения в дифференциальной диагностике с доброкачественными изменениями, а также в распознавании клинически незначимых и клинически значимых поражений при раке предстательной железы (РПЖ) [1, 2].

Накопление опыта и развитие технологий (как программных, так и технических) привели к созданию мультипараметрической МРТ (мпМРТ), которая объединяет анатомические изображения (T2-ВИ и T1-ВИ) с функциональной оценкой, включающей диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление (ДКУ) и, в ряде случаев, протонную магнитно-резонансную (МР) спектроскопию *in vivo*. Приоритетность и аспекты методик менялись и были сопряжены с анализом опыта использования мпМРТ. Менялись и клинические представления о РПЖ, способах и показаниях к различным подходам в лечении. В настоящее время сформировалась парадигма «клинической значимости» РПЖ, в рамках которой изменилась роль мпМРТ [3].

Сегодня следует выделить два непревзойденных преимущества использования МРТ в диагностике РПЖ:

1) снижение смертности за счет повышения эффективности выявления клинически значимых случаев рака;

2) сокращение числа случаев неоправданных биопсий и лечения за счет повышения доверия в выявлении доброкачественных изменений и латентных форм опухолей, которые не являются критическими факторами в определении продолжительности жизни мужчин [4, 5].

Клиническое использование МРТ при РПЖ на сегодня не ограничивается вопросами локорегионарного распространения, а используется для решения таких задач, как выявление опухоли, четкое определение ее анатомо-топографической локализации, подробная характеристика, стратификация по риску прогрессирования, ведение активного наблюдения, выявление возможного рецидива, навигация при биопсии, планирование операции и фокальной и внешней лучевой терапии [6–8].

В 2007 г., после признания важнейшей роли МРТ в диагностике РПЖ, из ключевых лидеров научных исследований и клинического использования новых разработок была сформирована Международная рабочая группа МРТ РПЖ. Группой разработаны основные принципы стандартизации и сопоставимости МРТ-исследований, которые нашли отражение в Руководстве Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) в виде системы PI-RADS [9, 10].

К моменту публикации Руководства в 2012 г., PI-RADS использовали только несколько клинических и исследовательских центров. Однако благодаря быстрому ее распространению, буквально за последующие 1–2 года, стало возможным проанализировать ее эффективность и выявить некоторые критические моменты. Усилия по совершенствованию системы PI-RADS приобрели более глобальный характер с началом работы специального Координационного комитета, созданного благодаря кооперации ресурсов American College of Radiology (ACR), European Society of Uroradiology (ESUR) и AdMetech Foundation. На основе полученных научных доказательств и мнений экспертных групп в конце 2014 – начале 2015 г. удалось создать вторую версию системы – PI-RADSV2 [11, 12].

Создание обновленной системы позволило спланировать глобальное продвижение стандартизации и создать условия для снижения вариативности в методике проведения, интерпретации и формах отчетов мпМРТ РПЖ.

Система PI-RADSV2 создавалась прежде всего для совершенствования технологий выявления, локализации, характеристики и стратификации риска по-

ражения у пациентов с подозрением на РПЖ. Общая цель — улучшить результаты лечения и наблюдения пациентов. В качестве специфических задач были определены:

- 1) минимально приемлемые технические параметры при МРТ-сканировании ПЖ;
- 2) упрощение и стандартизация терминологии и радиологического отчета;
- 3) использование данных МРТ для таргетной биопсии;
- 4) развитие оценочных категорий, которые суммируют уровни подозрения или риска и могут быть использованы для отбора пациентов для биопсии и ведения (например, стратегия наблюдения или немедленная биопсия);
- 5) создание условий для набора данных при мониторинге в ходе активного наблюдения и выявления рецидивов;
- 6) обучение радиологов формированию отчетов МРТ ПЖ и снижение вариативности при интерпретации ими данных МРТ;
- 7) расширение междисциплинарной коммуникации с заинтересованными специалистами [13].

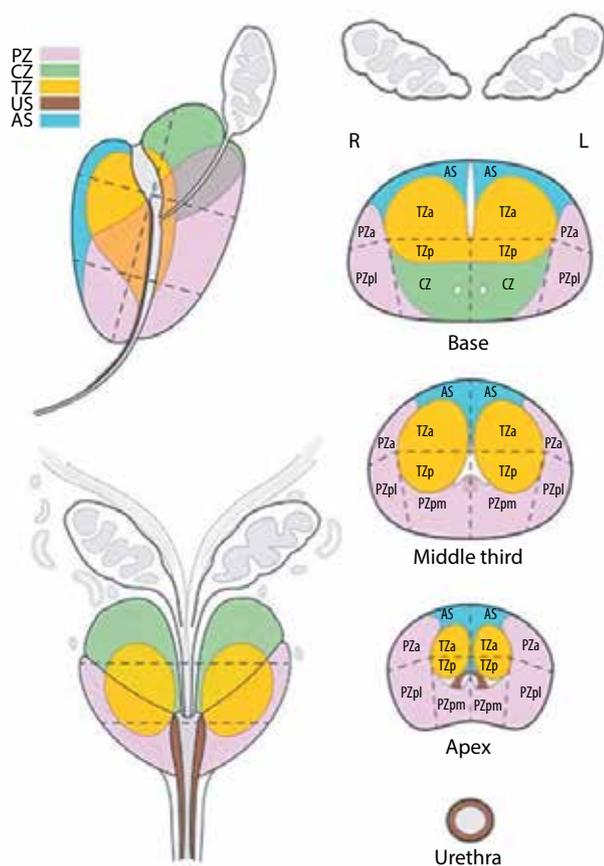
Следует понимать, что система PI-RADSv2 не является документом, охватывающим абсолютно все аспекты использования МРТ при РПЖ, и она должна использоваться в сочетании с другими радиологическими и нерадиологическими методиками. В частности, система PI-RADSv2 не включает применение МРТ для выявления рецидива РПЖ во время лечения, оценки прогрессии при наблюдении, для оценки всех тканей и областей, которые могут быть вовлечены при РПЖ, включая поражения костей и лимфатических узлов [14]. Более того, в PI-RADSv2 не регламентируются оптимальные технические параметры, а регламентируются лишь минимальные возможности для получения приемлемых данных мпМРТ.

Сегментация РПЖ, предложенная в концепции PI-RADSv2, является адаптацией карты Европейского согласительного совещания EAU 2012 и Рекомендаций ESUR 2012 по МРТ ПЖ, в основе которых лежит классическое представление об анатомо-гистологическом строении ПЖ [15]. Такая карта предполагает 39 секторов: 36 — для ПЖ, 2 — для семенных пузырьков и еще одну зону — наружного сфинктера уретры (рис. 1).

Использование этой секторальной карты позволяет рентгенологам, урологам, лучевым терапевтам, патологам и другим специалистам точно локализовать описанные изменения в заключении (отчете) МРТ и осуществлять визуальную поддержку планируемой биопсии и лечебных воздействий [16]. Разделение ПЖ и привязка структур к секторам стандартизирует заключение и упрощает точную локализацию для таргетной биопсии и лечения, патоморфологического сопоставления и научного анализа. Взаимоотношения границ опухоли, поверхности железы и окружающих ее структур — сосудисто-нервных пучков, наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря — являются ценной информацией при планировании операции с сохранением перипростатических тканей. Секторальная карта может использоваться при планировании радикальной простатэктомии.

Основной целью МРТ-исследования ПЖ является определение и локализация изменений, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Последние исследования показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размерах опухоли менее 5 мм [17].

Однако нет общепризнанного мнения по критериям клинически незначимого РПЖ. В системе PI-RADSv2 процесс выявления клинически значимого рака предполагает стандартизацию отчета мпМРТ и корреляцию с патологическими изменениями для клинических и исследовательских задач. Для PI-RADSv2 клинически значимый РПЖ определяется при патоморфологическом (гистологическом) исследовании как участок с суммой баллов по шкале Гли-



**Fig. 1.** Division of the prostate and seminal vesicles into sectors according to the PI-RADSv2 (Prostate Imaging Reporting and Data System), where PZ — peripheral zone, CZ — central zone, TZ — transition zone, AS — anterior fibromuscular stroma (a — anterior, p — posterior l — lateral, m — medial regions)

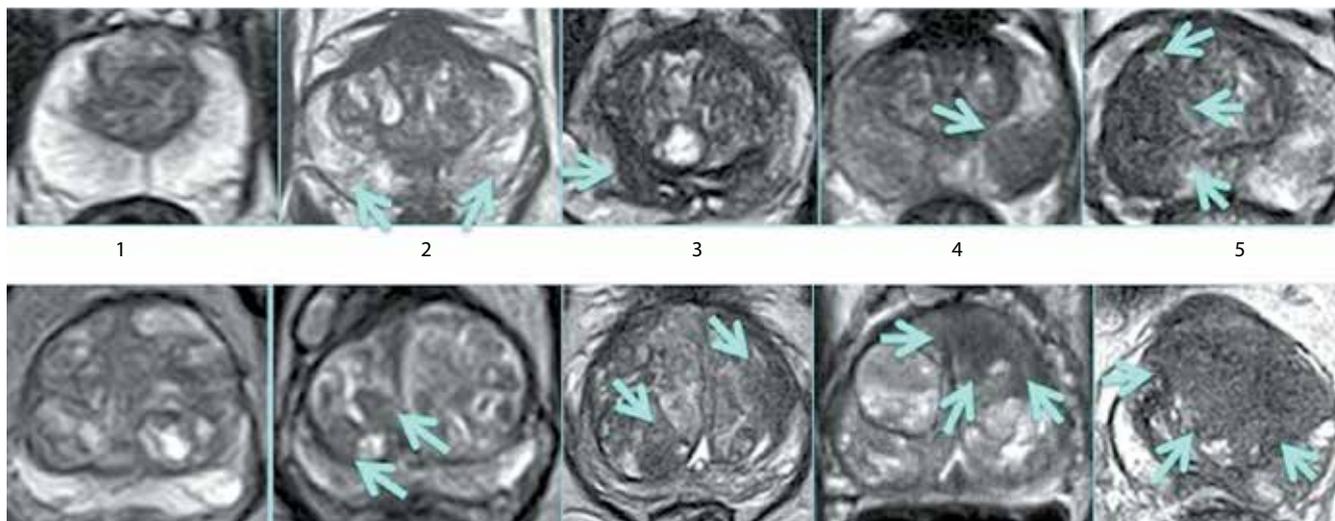


Fig. 2. PIRADS assessment of T2WI (scores ranging from 1 to 5 left-to-right, upper row – for peripheral zone, low row – for transition zone)

сона  $\geq 7$  (включая 3+4 с явной, но не доминирующей частью баллов по Глисону 4) и/или объемом более  $0,5 \text{ см}^3$ , и/или с экстрапростатической инвазией [18].

Информация, полученная с помощью Т2-ВИ, ДВИ, ДКУ, а также иногда МР-спектроскопии, градуируется по предложенной системе PI-RADS – аналогу системы PI-RADS для новообразований молочной железы. PI-RADS-градация определяет вероятность нахождения РПЖ, его агрессивность (косвенно), локализацию и возможность экстрапростатического распространения (табл. 1).

При интерпретации данных Т2-ВИ градации PI-RADSv2 определяются на основе специфических МР-признаков (рис. 2) для каждой из анатомо-гистологических зон железы: периферической (табл. 2) и переходной (табл. 3).

Как представлено в табл. 3, очаги клинически значимого рака в периферической зоне определяются в виде отграниченных очагов выражено сниженного сигнала интенсивности, размерами  $> 1,5 \text{ см}$  и признаками инвазивного роста [18, 19]. Очаги клинически значимого рака в транзитной

зоне на Т2-ВИ характеризуются схожими МР-признаками.

Для клинически значимого рака центральных отделов ПЖ характерно специфическое изменение структуры МР-сигнала по типу «растертого угля», при размерах очагов более  $1,5 \text{ см}$ , с признаками интра- и экстракапсулярного инвазивного роста [20, 21].

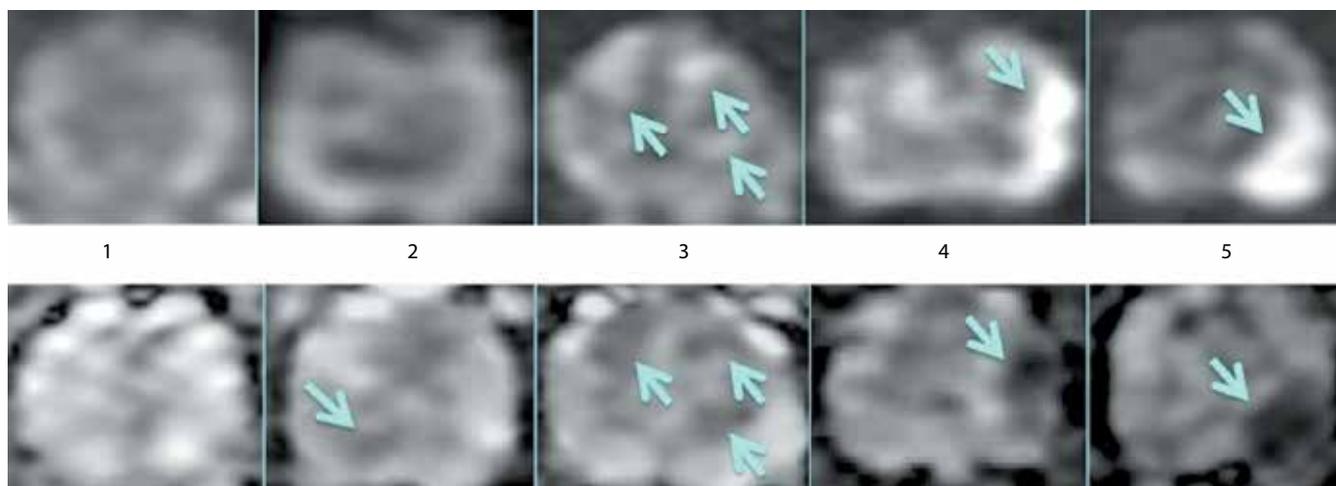
Характеристика функциональных параметров очагов рака на основании методики ДВИ не имеет различий относительно зональной анатомии железы (рис. 3), как для Т2-ВИ. Анализ осуществляется на основании ДВИ с высоким фактором диффузии ( $>800 \text{ с/мм}^2$ ) и параметрической карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (табл. 4) [22, 23].

Table 2. PIRADS assessment of T2WI (for peripheral zone)

Scale	Description of the prostatic parenchyma in the peripheral zone
1	Uniform high signal intensity (normal)
2	Linear or wedge shaped hypointensity or diffuse mild intensity, usually indistinct margin
3	Heterogeneous signal intensity or non-circumscribed, rounded, moderate hypointensity, includes others that do not qualify as 2, 4 or 5
4	Circumscribed, homogenous moderately hypointense focus or mass confined to prostate and $<1,5 \text{ cm}$ in the greatest dimension
5	Same as 4 but $\geq 1,5 \text{ cm}$ in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior

Table 1. PI-RADSv2 assessment

PIRADS	Risks of detection clinically significant PC
1	Highly unlikely
2	Unlikely
3	Equivocal
4	Likely
5	Highly likely



**Fig. 3.** PIRADS assessment of DWI (scores ranging from 1 to 5 left-to-right, upper row – diffuse images with high signal intensity –  $b1000\text{ s/mm}^2$ , low row – apparent diffusion coefficient [ADC] value)

Как представлено в табл. 4, очаги клинически значимого рака имеют сниженный сигнал на ИКД-карте и высокий МР-сигнал на ДВИ с высоким фактором диффузии, размер  $> 1,5\text{ см}$  и/или с признаками экстракапсулярной инвазии [20].

Для повышения эффективности применения ДВИ необходимо использовать определенные правила:

- находки при ДВИ должны обязательно сопоставляться с соответствующими данными на Т2-ВИ, Т1-ВИ и ДКУ;

- из-за технических проблем абсолютные или относительные единицы интенсивностей МР-сигнала при ДВИ не могут быть стандартизированы для различных МР-сканеров. Эти изображения должны оцениваться визуально с одинаковыми установками окна яркости и контрастности. Просмотр ДВИ следует проводить при мануальном подборе «окна

просмотра» исходя из собственного опыта врача-рентгенолога;

- цветные ИКД-карты могут помочь в стандартизации отображения и оценке изображений, но не позволяют избежать проблем количественной оценки;

- варианты нормальной анатомии и доброкачественные находки (например, кальцинаты и конкременты, участки фиброза или передняя фибромукулярная строма, продукты дегенерации гемоглобина) могут проявляться в виде участков отсутствия или снижения интенсивности на Т2-ВИ и ИКД. Однако, в отличие от клинически значимого рака, эти изменения и структуры будут выражено гипоинтенсивны на всех ДВИ;

- некоторые узлы доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в транзитной зоне могут иметь слабо выраженную капсулу. Также они могут отображаться гипоинтенсивными на ИКД-карте и ги-

**Table 3.** PIRADS assessment of T2WI (for transition zone)

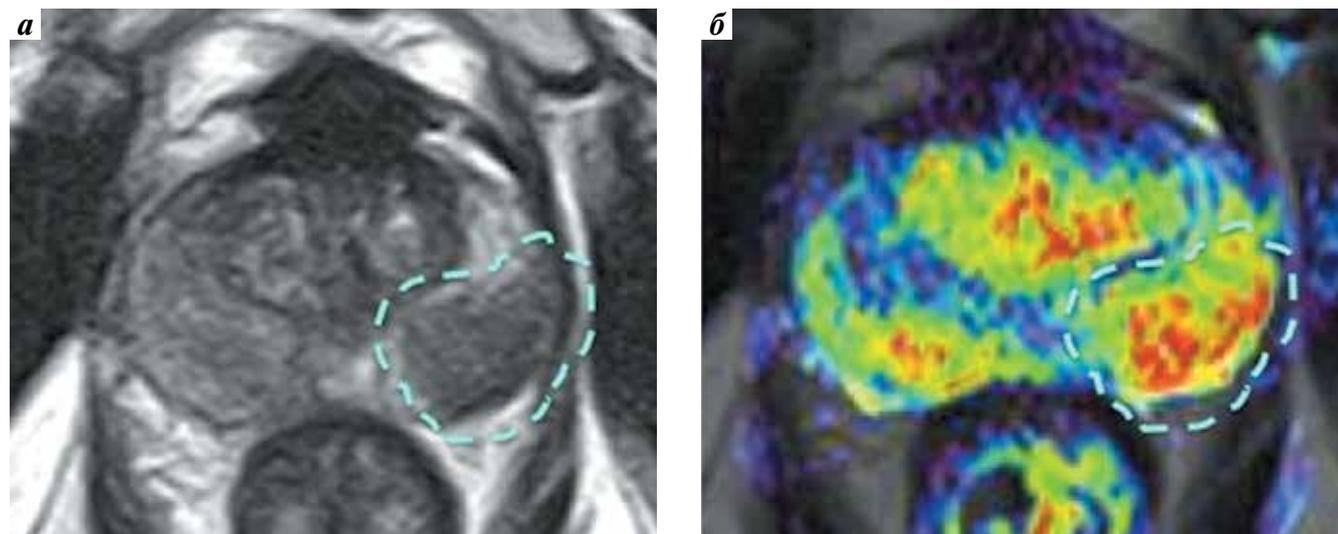
Scale	Description of the prostatic parenchyma in the transition zone
1	Homogenous intermediate signal intensity (normal)
2	Circumscribed hypointense or heterogeneous encapsulated nodules (BPH)
3	Heterogeneous signal intensity with obscured margins. Includes others that do not qualify as 2, 4 or 5.
4	Lenticular or non-circumscribed, homogenous moderately hypointense, and $< 1,5\text{ cm}$ in greatest dimension
5	Same as 4 but $\geq 1,5\text{ cm}$ in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior

**Table 4** PIRADS assessment of DWI (for peripheral and transition zones)

Scale	Description of the prostatic parenchyma in the peripheral and transition zones
1	No abnormality on ADC or high b-value DWI (normal)
2	Indistinct hypointense on ADC
3	Focal mildly/moderately hypointense on ADC and isointense/mildly hyperintense on high b-value DWI
4	Focal markedly hypointense on ADC hyperintense on high b-value DWI, $< 1,5\text{ cm}$ in greatest dimension
5	Same as 4 but $\geq 1,5\text{ cm}$ in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior.

**Table 5.** PIRADSV2 classification of DCE

Scale	Type of enhancement
(-) negative	No early enhancement, or diffuse enhancement not corresponding to a focal finding on T2WI and/or DWI or focal enhancement corresponding to a lesion demonstrating features of BPH on T2WI
(+) positive	Focal, and earlier than or contemporaneously with enhancement of adjacent normal prostatic tissues, and corresponds to suspicious finding on T2WI and/or DWI



**Fig. 4.** MRI of the prostate (T2WI axial image (a) and DCE color map (b), overlaid on T2WI). The dotted line shows focal asymmetric enhancement in the peripheral zone of the left lobe of the prostate, which correlates with a decrease in MR signal intensity on T2WI

перинтенсивными на изображениях с высокими значениями b-фактора. Хотя морфологические характеристики могут помочь в некоторых случаях, на сегодня это является общепризнанным ограничением мПМРТ;

– инкапсулированные, очерченные, округлые узлы в периферической зоне являются наиболее вероятно взбухающими узлами ДГПЖ, даже если они гипointенсивны на ИКД-карте. Категория PI-RADS для таких узлов должна быть равной 2 [24–26].

Информация о характере васкуляризации и степени проницаемости сосудистой стенки в опухолевой ткани является одним из эффективных диагностических критериев. Для получения таких данных, как правило, используют технологию ДКУ, которая представляет еще один инструмент функциональной характеристики и дифференциальной диагностики РПЖ. Ранее значительные усилия были вложены в разработку критериев анализа «типовых кривых», являющихся отражением кинетики прохождения контрастного препарата через ткани, в виде функции сигнал–время. Однако выраженная неоднородность контрастирования и неизменной ткани железы, и очагов РПЖ делает самостоятельное использование этой методики малоинформативным [27].

Заключение по данным ДКУ формируется на основании выявления или отсутствия асимметричного

очагового раннего усиления (табл. 5), которое совпадает по локализации с визуализируемым очагом на T2-ВИ и/или ДВИ (рис. 4).

Следует отметить, что отсутствие раннего усиления в очаге не всегда имеет решающее диагностическое значение для оценки характера изменений ПЖ. Очаг контрастирования, соответствующий клинически значимому РПЖ, обычно совпадает с очагом, выявленным на T2-ВИ и/или ДВИ, тогда как диффузное усиление при отсутствии очага на T2-ВИ и/или ДВИ обычно соответствует воспалению (простатиту). Тем не менее инфилтративный РПЖ в ряде случаев может иметь диффузный характер контрастирования [6, 27].

В соответствии с рекомендациями PI-RADSv2 T2-ВИ имеют доминирующее диагностическое значение для транзиторной зоны, тогда как ДВИ являются определяющими для периферической зоны. При этом наивысшая градация PI-RADS при ДВИ может повысить балл PI-RADS для транзиторной зоны с 3 до 4.

Суммационные градации PI-RADSv2, определенные для периферической и транзиторной зон ПЖ, с учетом локализации выявляемых очагов представлены в табл. 6 и 7.

Следует отметить, что данные ДКУ не используют в интеграционной оценке, когда рассматриваются случаи низкой вероятности (PI-RADS 1 или PI-RADS 2)

**Table 6.** Definition of assessment categories in the peripheral zone according to the PIRADSv2

DWI	T2WI	DCE	PIRADS
1	Any*	Any*	1
2	Any	Any	2
3	Any	–	3
		+	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

\* Any – scores ranging from 1 to 5.

**Table 7.** Definition of assessment categories in the transition zone according to the PIRADSv2

T2WI	DCE	DWI	PIRADS
1	Any*	Any*	1
2	Any	Any	2
3	Any	≤ 4	3
		5	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

\* Any – scores ranging from 1 to 5.

или высокой вероятности (PI-RADS 4 или PI-RADS 5) клинически значимого рака. Однако когда на основании T2-ВИ или ДВИ присваивается категория PI-RADS 3, наличие очагового усиления по данным ДКУ может повысить категорию, определив вероятность клинически значимого рака до уровня PI-RADS 4.

В руководстве PI-RADSv2 предусмотрена система оценки МР-изображений, когда не были получены ДВИ и ДКУ адекватного качества (табл. 8 и 9).

В тех случаях, когда по каким-либо причинам не были получены ДВИ, или они непригодны для использования, оценка изменений основывается на T2-ВИ как для транзитной, так и для периферической зоны. При этом дополнительную информацию могут предоставить данные ДКУ. В случаях, когда по результатам мпМРТ была присвоена категория PI-RADS 3, наличие очагового усиления, по данным ДКУ, может повысить категорию, определив вероятность клинически значимого рака до уровня PI-RADS 4.

Алгоритм оценки изображений, представленный в табл. 9, применим для транзитной зоны, так как определяющими и достаточными для оценки периферической зоны являются ДВИ.

**Table 8.** Definition of assessment categories in the peripheral and transition zones according to the PIRADSv2, without an adequate quality DWI

T2-ВИ	ДВИ	ДКУ	PI-RADS
1	X	Any*	1
2	X	Any	2
3	X	–	3
		+	4
4	X	Any	4
5	X	Any	5

\* Any – scores ranging from 1 to 5.

**Table 9.** Definition of assessment categories in the transition zone according to the PIRADSv2, without an adequate quality DCE

T2WI	DCE	DWI	PIRADS
1	X	Any*	1
2	X	Any	2
3	X	< 4	3
		5	4
4	X	Any	4
5	X	Any	5

\* Any – scores ranging from 1 to 5.

Следует заметить, что в последнее время отмечается тенденция повышения компетенции мпМРТ, в связи с чем накапливается положительный опыт использования МРТ-навигации для биопсий ПЖ [4, 5, 16]. В соответствии с опубликованным руководством PI-RADSv2 следует помнить, что целесообразность проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории не менее чем PI-RADS 3. При категориях PI-RADS 1 или PI-RADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PI-RADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только на основании мпМРТ, но и на основании лабораторных данных, результатов пальцевого ректального исследования, анамнеза и т.д.

На сегодняшний день предложены автоматизированные системы анализа мпМРТ ПЖ, которые оптимизируют подсчет градаций PI-RADS, согласно предложенной секторальной карте, оптимизируя определение вероятности клинически значимого РПЖ и пространственное представление объема поражения. При отсутствии таких программ анализ рекомендуется выполнять вручную [18, 28].

Необходимо отметить, что основные ограничивающие факторы применения системы PI-RADSv2

сопряжены с объемом и степенью дифференцировки опухоли. Установлено, что при объеме опухоли < 0,5 см<sup>3</sup> чувствительность мпМРТ не превышает 20 % [17]. К сожалению, до настоящего времени остается реальностью тот факт, что возможности мпМРТ в выявлении клинически значимого РПЖ в транзиторной зоне значительно ниже, чем при локализации процесса в периферической зоне. Ткани на границе периферической и центральной зон, на уровне основания и передних рогов, а также передняя фибромускулярная строма являются зонами, где чаще всего возникают трудности при дифференциальной диагностике изменений паренхимы ПЖ.

Однако несмотря на имеющиеся трудности и сравнительно короткий период использования системы PI-RADSv2, проведенный метаанализ предварительных данных 14 исследований (на основании 1785 ис-

следований ПЖ по методике мпМРТ) продемонстрировал высокую эффективность ее использования. Обобщенная чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике РПЖ составили: 78–82 % и 79–82 % соответственно [29].

Таким образом, система классификации PI-RADS является инструментом коммуникации между урологами, онкологами и специалистами лучевой диагностики. Данная система позволяет на основе унифицированной методики исследования проводить стандартизированный анализ полученных результатов, определяя вероятность клинически значимого рака, тем самым влияя на тактику ведения пациентов. Очевидным преимуществом использования системы PI-RADS является прогнозируемая повторяемость получения и интерпретации данных МРТ, что важно при повторных исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thornbury J.R., Ornstein D.K., Choyke P.L. et al. Prostate Cancer: What is the future for imaging? *Am J Roentgenology* 2001;176:17–22.
2. Engelhard K., Hollenback H.P., Deimiing M. et al. Combination of signal intensity measurements of lesions in the peripheral zone of prostate with MRI and serum PSA level for differentiating benign disease from prostate cancer. *Eur Radiol* 2000;10(12):1947–53.
3. Rosenkrantz A.B., Kim S., Lim R.P. et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert Scales. *Radiology* 2013;269:482–92.
4. Moore C.M., Kasivisvanathan V., Eggen S. et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an international working group. *European Urology* 2013;64:544–52.
5. Roethke M.C., Kuru T.H., Schultze S. et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *European Radiol* 2014;24(2): 344–52.
6. de Rooij M., Hamoen E.H.J., Futterer J.J. et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *Am J Roentgenology* 2014;202:343–51.
7. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J Magn Reson imaging* 2013;37:48–58.
8. Cornud F., Khoury G., Bouazza N. et al. Tumor target volume for focal therapy of prostate cancer—does multiparametric magnetic resonance imaging allow for a reliable estimation? *J Urol* 2014;191(5):1272–9.
9. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746–57.
10. Rothke M., Blondin D., Schlemmer H.P., Franiet T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Fortschr Rontgenstr* 2013;185(3):253–61.
11. PI-RADS™ Prostate Imaging and Reporting and Data System. Version 2. American College of Radiology, 2015. URL: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf>.
12. Barrett T., Turkbey B., Choyke P.L. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clinical Radiology* 2015;70(11):1165–76.
13. Kuru T.H., Roethke M.C., Rieker P. et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. *BJU Int* 2013;112(8):1080–7.
14. Thoeny H.C., Froellich J.M., Triantafyllou M. et al. Metastases in norma-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;273:125–35.
15. McNeal J.E. The Zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981;2:35–49.
16. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal U-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology* 2013; 268:461–9.
17. Vargas H.A., Hötter A.M., Goldman D.A. et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2015, Sep. 22.
18. Niaf E., Lartzien C., Bratan F. et al. Prostate focal peripheral zone lesions; characterization at multiparametric MR imaging—influence of computer-aided diagnosis system. *Radiology* 2014;271:761–9.
19. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728–34.
20. Ren J., Yang Y., Zhang J. et al. T(2)-weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. *Future Oncol* 2013;9(4):585–93.
21. Akin O., Sala E., Moskowitz C.S. et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239(3):784–92.
22. Tamada T., Kanomata N., Sone T. et al. High b value (2,000 s/mm<sup>2</sup>) diffusion weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm<sup>2</sup> for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLOS ONE* 2014;9(5).

23. Grant K.B., Agarwal H.K., Shih J.H. et al. Comparison of calculated and acquired high b value diffusion-weighted imaging in prostate cancer. *Abdom Imaging* 2015;40(3):578–86.
24. Bittencourt L.K., Attenberger U.I., Lima D. et al. Feasibility study of computed vs measured high b-value (1400 s/mm<sup>2</sup>) diffusion-weighted MR images of the prostate. *World J Radiol* 2014;6(6):374–80.
25. Maas M.C., Futterer J.J., Scheenen T.W. Quantitative evaluation of computed high B value diffusion weighted magnetic resonance imaging of the prostate. *Invest Radiol* 2013;48(11):779–86.
26. Medved M., Soylu-Boy F.N., Karademir I. et al. High-resolution diffusion-weighted imaging of the prostate. *AJR* 2014;203:85–90.
27. Iwazawa J., Mitani T., Sassa S., Ohue S. Prostate cancer detection with MRI: is dynamic contrast enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? *Diagn Interv Radiol* 2011;17(3):243–8.
28. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59(4):477–94.
29. Hamoen E.H., de Rooij M., Witjes J.A. et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(6):1112–21.

# Эндометриоз под маской рака мочевого пузыря (обзор литературы и описание трех собственных наблюдений)

М.И. Давидов, Т.Б. Пономарева

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»;  
Россия, 614990, Пермь, Петропавловская, 26

Контакты: Михаил Иванович Давидов midavidov@mail.ru

*Рассмотрены распространенность, этиология, патогенез, симптоматика, диагностика, дифференциальная диагностика и оперативное лечение эндометриоза мочевого пузыря на основе 3 собственных наблюдений и анализа 384 случаев, описанных в мировой литературе. Установлено, что эндометриоз нередко может протекать под маской рака мочевого пузыря. В дифференциальной диагностике эндометриоза от рака главное значение имеют выявление циклического характера макрогематурии и других симптомов (сопутствующих менструации), обнаружение характерных признаков опухолевидного эндометриоидного образования при цистоскопии, выполненной во время менструации или непосредственно перед ней. Определены показания к открытой резекции мочевого пузыря, ТУР и мини-инвазивной лапароскопической операции.*

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, рак, эндометриоз, распространенность, этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, цистоскопия, магнитно-резонансная томография, оперативное лечение

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-90-96

## Bladder endometriosis mimicking urinary bladder carcinoma: A review of literature and a description of 3 own cases

M.I. Davidov, T.B. Ponomareva

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

*The authors consider the prevalence, etiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, differential diagnosis, and surgical treatment of bladder endometriosis on the basis of 3 own cases and an analysis of 384 cases described in world literature. It has been established that endometriosis may mimic bladder carcinoma. The detection of the cyclic pattern of gross hematuria and other symptoms (during menstruation) and that of the characteristic type of tumorous endometrioid mass at cystoscopy performed during or just prior to menstruation are of key importance for the differential diagnosis of endometriosis and carcinoma. Indications for open resection of the bladder, transurethral resection, and minimally invasive laparoscopic surgery are determined.*

**Key words:** bladder, cancer, endometriosis, prevalence, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis, cystoscopy, magnetic resonance imaging, surgical treatment

### Введение

Эндометриоз является распространенным заболеванием, встречается у 10–25 % женщин [1, 2]. Эндометриоз – разрастание ткани, функционально и морфологически подобной нормальному эндометрию, с повышенным локальным образованием эстрогенов. Сопутствующий воспалительный процесс, иммунологическая дисрегуляция, ингибирование апоптоза, активация ангиогенеза – патогенетические факторы, способствующие выживанию и росту эндометриоидных имплантов [2–4]. В последние годы экстрагенитальный эндометриоз привлекает повышенное внимание онкологов всего мира, так как эндометриоидные импланты, располагаясь в прямой и ободочной кишке, стенке мочевого пузыря (МП)

и мочеочника, симулируют раковые опухоли этих органов [4–6].

Эндометриоз МП, встречаясь относительно редко, недостаточно известен и изучен онкоурологами и урологами. Согласно данным R.L. Fein и V.F. Horton [7], первый случай эндометриоза МП наблюдал Judd в 1921 г. К 1960-м годам в мировой литературе было описано лишь 77 наблюдений [8]. В конце XX в. преобладали описания единичных казуистических случаев [9–16]. К 2015 г. в мировой литературе мы нашли описание 384 достоверных случаев эндометриоза МП.

Некоторые авторы [17–24], полагая, что далеко не все случаи заболевания попадают на страницы печати, считают, что частота поражения МП эндометриозом значительно больше и составляет 1–12 % всех

локализаций эндометриоза. Так, J. Fianu и соавт. наблюдали 17 больных эндометриозом МП, развившимся после медицинских аборт [25]. В.П. Баскаков и соавт. лечили 18 больных этим заболеванием, из которых у 9 эндометриоз был врожденным [26]. А.М. Хачатрян и соавт. диагностировали эндометриоз МП у 17 больных, сочетание эндометриоза МП и мочеочников – у 5 [5]. Из общего числа заболеваний эндометриозом мочевой системы в 84 % случаев поражается МП, реже (10 %) – мочеочники, остальные случаи приходятся на почки и уретру [27].

Заболевают женщины преимущественно в возрасте от 25 до 50 лет [5, 26]. Однако в 1971 г. впервые было описано наблюдение эндометриоза МП у мужчины [28]. У 80-летнего больного раком предстательной железы, в течение 11 лет после простатэктомии получавшего эстрогенотерапию, была удалена опухоль из МП, гистологически оказавшаяся эндометриозом.

Эндометриоз МП представляет собой гетеротопическое разрастание в пузырной стенке ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [29–30].

У этого процесса есть 2 пути развития [6, 26, 31]. Согласно дизонтогенетической теории эндометриоидная ткань в МП развивается из аномально расположенных эмбриональных зачатков (в частности, мюллерова протока), из которых в процессе эмбриогенеза должен формироваться эндометрий.

Согласно транслокационной теории возможен перенос частиц эндометрия с менструальной кровью из полости матки через трубы с имплантацией на наружном, покрытом брюшиной слое пузырной стенки [6, 26, 31]. Иногда при аденомиозе эндометриоидная опухоль передней стенки матки непосредственно прорастает заднюю стенку МП [7]. Чаще происходит транслокация эндометрия при хирургических вмешательствах на матке (аборты, диагностические выскабливания матки, ручное обследование матки после родов, кесарево сечение). Хирургическая травма эндометрия может стать причиной попадания элементов слизистой оболочки матки в ток крови и лимфы и гематогенного или лимфогенного распространения их в другие органы, в том числе в МП [6, 26, 31].

Под влиянием функции яичников в мочепузырном очаге эндометриоза происходят циклические превращения, сходные с изменениями в слизистой оболочке матки [27, 29]. Макроскопически эндометриоз МП чаще всего имеет форму узла [6, 21, 29]. Консистенция узла плотная, что объясняется развитием вокруг очагов и гнезд эндометриоидной ткани инфильтративно-рубцовых изменений в результате проникновения в ткани менструальноподобных кровянистых выделений, протеолитических и липолитических ферментов, выделяемых очагами эндометриоза [26, 29].

### Описание собственных наблюдений

В клинике урологии и онкоурологии Пермского государственного медицинского университета с 1986 по 2015 г. мы наблюдали 3 больных эндометриозом МП, что составило 0,007 % от общего числа (42280) больных женского пола. Соотношение заболевания эндометриозом МП к раку этого органа у женщин составило 1:84.

*Больная А., 35 лет, в течение 3 лет – диспареуния, дисменорея и тупые боли над лоном, появляющиеся перед и во время менструаций. Беременности в возрасте 19–24 лет (1 роды, 2 аборта), с 25 лет не беременела при регулярной половой жизни. В многочисленных анализах мочи лишь однократно отмечены эритроциты до 8 в поле зрения. Лейкоцитурия отсутствовала. При цистоскопии в межменструальном периоде обнаружена незначительная гиперемия на задней стенке МП. При магнито-резонансной томографии (МРТ) обнаружен опухолевый узел 2,5×2,0 см в стенке МП, поставлен диагноз: рак мочевого пузыря (РМП). В сентябре 2010 г. при госпитализации и при бимануальной пальпации и влагалищном исследовании отмечена незначительная болезненность со стороны МП. Анализ мочи в норме. При цистоскопии на 3 см выше межмочеточниковой складки на 6 ч циферблата обнаружен безворсинчатый узел с гиперемированной слизистой оболочкой над ним. Предоперационный диагноз: РМП T2N0M0. При операции обнаружен плотный узел диаметром 2,5 см, не вызывающий сомнений в наличии инфильтрирующего РМП. Узел значительно вдавался в просвет МП и прорастал 2/3 пузырной стенки, не захватывая ее наружного слоя. Гиперемированная слизистая оболочка над образованием имела два синеватых «глазка». Выполнена резекция МП, отступя от краев опухоли на 2,0 см на всю толщину стенки. При гистологическом исследовании установлен эндометриоз МП. Назначено гормональное лечение эндометриоза. После операции боли и другие жалобы исчезли. Осмотрена в сентябре 2014 г. (через 4 года после операции): чувствует себя здоровой, показатели мочи, ультразвукового исследования (УЗИ) МП и цистоскопии – без патологии, при контрольной МРТ опухолевые узлы в стенке МП отсутствуют.*

*Больная Л., 42 лет, госпитализирована 15.03.1996 с правосторонней почечной коликой. Страдает генитальным эндометриозом с 1981 г., в 1982 г. по поводу эндометриоза проведена резекция яичника. Беременность, завершившаяся родами в 1979 г., затем наступило вторичное бесплодие. Почечная колика купирована катетеризацией правого мочеочника. При обследовании установлены наружное сдавление средней трети правого мочеочника инфильтратом, уретерогидронефроз справа. При люмботомии справа в забрюшинном пространстве на уровне перекреста мочеочника с подвздошными сосудами и несколько выше обнаружено 2 плотных округлых образования диаметром 7 и 8 см,*

которые сдавливали мочеточник. Выполнены иссечение образований в пределах здоровых тканей и уретеролиз. Макроскопически каждое из удаленных образований имело строение кисты с псевдокапсулой, с густым содержимым шоколадного цвета. Гистологически: эндометриоидные кисты. В 2005 г. в связи с макрогематурией при амбулаторной цистоскопии поставлен диагноз: РМП. При госпитальной цистоскопии перед менструацией на задней стенке МП обнаружен взбухающий в просвет участок диаметром 1 см с гиперемией и мелкими синеватыми кистами. Выполнена трансуретральная резекция (ТУР). При гистологическом исследовании: эндометриоз МП. В дальнейшем больная получала гормональную терапию по поводу эндометриоза. В 2009 и 2013 гг. при цистоскопии и МРТ патологии со стороны МП и мочевых путей не установлено.

**Больная Б.,** 38 лет, госпитализирована 1.11.2004 с жалобами на частое болезненное мочеиспускание и тяжелые боли в гипогастрии во время менструаций в течение 5 лет. В межменструальном периоде чувствует себя здоровой. При амбулаторной цистоскопии в МП обнаружена опухоль необычного вида с темно-красными кистами на поверхности. Диагноз: РМП. Из анамнеза: менструации – с 13 лет, по 6 дней через 28 дней, обильные и резко болезненные. Не замужем. Половой жизнью живет с 20-летнего возраста, однако беременностей не было. У гинеколога наблюдается нерегулярно, по поводу бесплодия не обследовалась и не лечилась.

Анализ мочи: лейкоциты 0–1 в поле зрения. Посев мочи: роста бактериальной флоры нет. При 3-кратном цитологическом исследовании осадка мочи атипические и раковые клетки не обнаружены. Обзорная и экскреторная урография показала: расширения чашечно-лоханочной системы почек и обоих мочеточников нет. На цистограмме: в просвет МП по задней стенке вдается больших размеров типичный для рака опухолевый узел с неровными мелкозубчатыми контурами. При цистоскопии 5.11.2004 (за 6 дней до менструации): значительно выше межмочеточниковой складки на задней стенке МП расположено опухолевидное образование больших размеров на широком основании. Поверхность опухолевого узла малинового цвета, покрыта мелкими синеватыми кистозными образованиями. Устья мочеточников расположены обычно и отстоят на большом расстоянии от опухолевого узла. При УЗИ мочевого пузыря обнаружено опухолевидное эхоположительное негетогенное образование размером 4,0 см, задняя стенка МП утолщена до 9 мм (рис. 1).

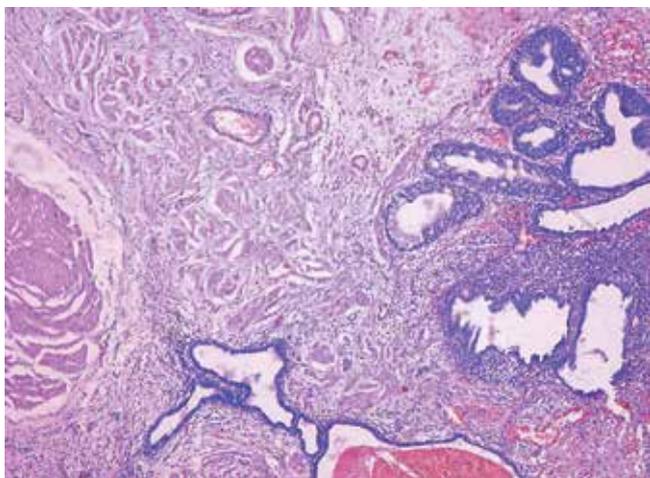
9.11.2004 срединным разрезом между лоном и пупком обнажен и вскрыт МП. На задней стенке МП по средней линии обнаружено опухолевидное образование размерами 4,0×3,0×2,5 см, расположенное значительно выше межмочеточниковой складки. Опухоль имеет форму узла на широком основании, плотную консистенцию, неровную поверхность малинового цвета



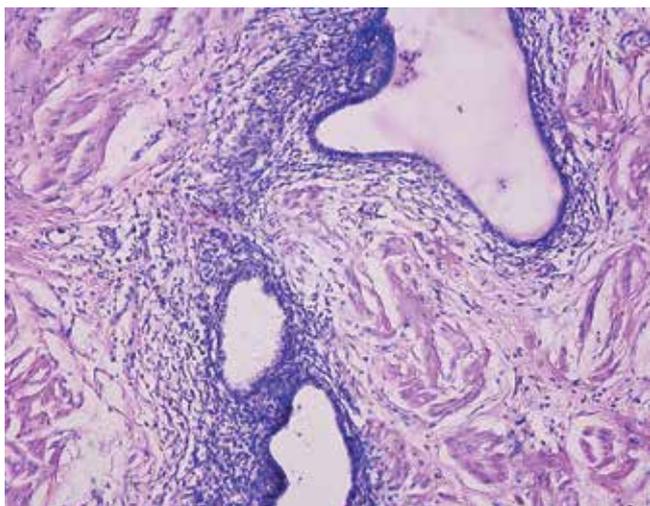
Fig. 1. Patient B, 38 years. Ultrasound of the bladder. Images of bladder and endometriotic foci located at the posterior bladder wall surface

с мелкими кистами, наполненными багрово-синюшным содержимым. Внешне опухоль имеет характерный эндометриоидный вид. Вскрыта брюшина и проведена ревизия брюшной полости. Несколько увеличенная матка рыхло спаяна своей передней поверхностью с задней стенкой МП. В области перешейка матка вплотную подходит к прямой кишке, пальпаторно в этом месте определяется опухолевидный узел 2×2×2 см. Яичники и трубы без патологии. Передняя поверхность матки относительно свободно отделена от задней стенки МП. Последний мобилизован до передней стенки влагалища. Установлено, что опухоль МП не прорастает сквозь пузырную стенку, наружная часть последней гладкая, без эндометриозных изменений. После катеризации мочеточников участок задней поверхности матки и плотный эндометриоидный ретроцервикальный узел острым путем отделены от передней стенки прямой кишки. Целость последней не нарушена, признаков эндометриоза на кишке нет. Выполнена тотальная экстирпация матки с трубами. При тщательной ревизии брюшной полости других очагов эндометриоза не выявлено. Проведена резекция МП, отступя от края пузырной опухоли на 3 см во все стороны. Дефект МП ушит нитью полисорба 3/0. МП дренирован надлобковым катетером.

Гистологическое исследование опухоли МП: в пузырной стенке на 2/3 ее толщи (от слизистой оболочки до глубокого мышечного слоя) определяются островки железистых крипт, выстланные призматическим эпителием, и окруженные густой крупноклеточной стромой (рис. 2–5). Часть крипт – с кистозным превращением. Эндометриоидная опухоль МП не захватывает наружную часть толщи пузырной стенки. Гистологически в мышечной оболочке стенки матки выявлены множественные очаги эндометриоза (фибромиома матки отсутствова-



**Fig. 2.** Endometriosis. Islands of glands within the bladder submucosa (of the form of tubular branched cavities lined with single-layered prismatic epithelium) and cytogenic stroma with lymphoplasmacytic reaction are evident. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$



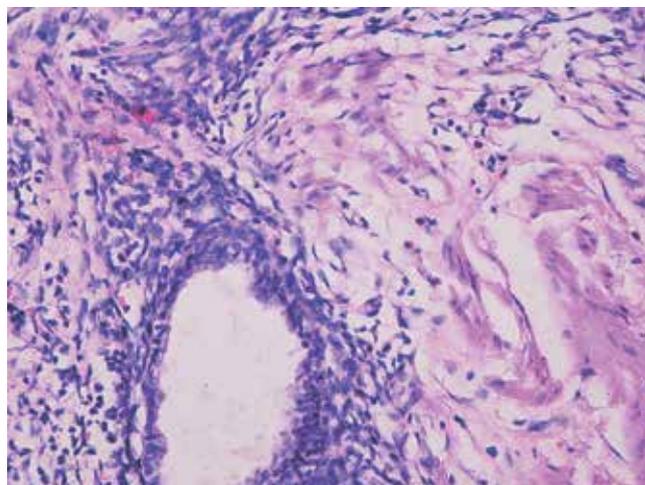
**Fig. 3.** Endometriosis. Germination of the endometriotic lesions in the muscular layer with the appearance of small-cystic cavities. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

ла), ретроцервикальный узел имеет типичное для эндометриоза строение. Окончательный диагноз: эндометриозная болезнь; генитальный эндометриоз с поражением матки (аденомиоз) и ретроцервикальной области; экстрагенитальный эндометриоз с поражением МП.

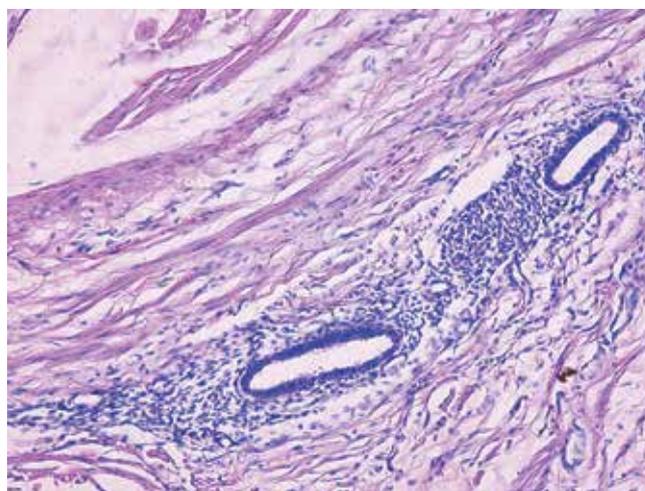
Послеоперационный период протекал гладко. Заживление раны первичным натяжением. Выписана в удовлетворительном состоянии 24.11.2004. В дальнейшем амбулаторно назначен 6-месячный курс даназола. Обследована в клинике через 17 мес после операции (апрель 2006 г.). Здорова.

#### Анализ данных литературы и обсуждение

На основании 3 собственных наблюдений и анализа 384 случаев эндометриоза МП, описанных в ли-



**Fig. 4.** Endometriosis. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$



**Fig. 5.** Endometriosis. Poor vascular glands with flattened epithelium and predominant cytogenic stroma are evident between the smooth muscle fibers and fibrous tissue. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

тературе, с учетом мнений отечественных и зарубежных авторов [5–40] рассмотрим вопросы клиники, диагностики, дифференциальной диагностики с раком и лечения эндометриоза МП.

Характерными симптомами эндометриоза МП являются ощущение тяжести и боли в низу живота, в глубине малого таза, учащенное болезненное мочеиспускание и гематурия, которые возникают перед началом и во время менструации [6, 17, 19, 29]. По мнению некоторых авторов, симптомы эндометриоза неспецифичны и выраженность их зависит от локализации и размера эндометриозного инфильтрата [23, 32, 33]. По данным С. V. Comiter, в 30 % случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется случайно при МРТ, КТ или УЗИ мочевого пузыря и малого таза [31]. А. М. Хачатрян и соавт. наблюдали симптомы заболевания лишь у 8 из 17 больных эндометриозом МП,

у остальных больных заболевание протекало латентно и выявлено при МРТ малого таза, проводимого по поводу генитального эндометриоза [5].

Циклическая макрогематурия наблюдается у 22–70 % больных [12, 25, 26, 29]. В.П. Баскаков и соавт. считают, что макрогематурия появляется в случаях, когда эндометриоидная опухоль прорастает из толщи пузырной стенки в просвет МП с деструкцией слизистой оболочки [26]. Иногда анализы мочи оказываются совершенно нормальными [5, 30].

Циклическая макрогематурия (появление крови в моче перед и во время менструаций) – патогномичный симптом эндометриоза МП [26, 29]. При РМП макрогематурия никогда не имеет циклического характера, связанного с менструацией, появляется уже на ранних стадиях заболевания, в то время как боли и дизурия обнаруживаются поздно и преимущественно только в запущенных случаях.

Эндометриоз МП, как правило, имеет вид плотного опухолевого узла и поэтому нередко имитирует рак. По данным А.М. Хачатрян и соавт., УЗИ оказалось информативным лишь у 4 из 14 больных [5], при этом распознать этиологию узла (эндометриоз или рак) не представлялось возможным. МРТ – значительно более информативный метод диагностики эндометриоза МП [34–38]. Информативность МРТ при эндометриозе МП, по данным А.М. Хачатрян и соавт., составила 82 %, в том числе у 6 больных удалось диагностировать эндометриоидные инфильтраты в пузырной стенке (при размере их свыше 1 см) [5]. По мнению ряда авторов, для ранней диагностики вовлеченности в процесс мочевых путей, необходимо всем больным генитальным эндометриозом включать в план исследования МРТ малого таза [5, 35]. Хорошо выявляя опухолевидные инфильтраты в стенке МП, МРТ, тем не менее, не позволяет надежно дифференцировать природу этого образования (эндометриоз или рак) [34, 35, 38].

На сегодняшний день дифференцировать эндометриоз и РМП с помощью цистографии, УЗИ, КТ и МРТ очень трудно и часто невозможно [34–38].

Основным методом дифференциальной диагностики является цистоскопия [9, 21, 26]. Цистоскопическая картина варьирует в зависимости от гормональной фазы, размеров эндометриоза и глубины врастания в стенку МП. Обычно на дне, задней стенке МП или треугольника Льево обнаруживают опухоль на широком основании, в верхних слоях которой видны небольшие (2–5 мм) кистозные образования. Цвет кист бывает различен – багрово-синюшный, фиолетовый, голубоватый, темно-красный или даже черный [5, 9, 10, 15, 18, 21, 26]. Слизистая оболочка МП в этой зоне отечна, гиперемирована. Реже наблюдаются полиповидные разрастания, напоминающие папиллому. Во время менструации кисты увеличиваются в разме-

рах, переполняются кровью, приобретают темно-красный цвет, в редких случаях даже удается увидеть выделение менструальной крови из кист. Проведение цистоскопии во время менструации при эндометриозе затруднительно, так как введение необходимого количества промывной жидкости вызывает у больной неприятные ощущения и боли. По окончании менструации кистозные или полиповидные образования постепенно бледнеют и становятся менее заметными, уменьшается отечность слизистой оболочки [18, 21, 26]. Рекомендуется наблюдение за цистоскопической картиной в динамике в течение менструального цикла, как в межменструальном периоде, так и непосредственно во время менструации [26].

Ценным дополнительным методом диагностики является лапароскопия [5, 32, 36], которая позволяет узнать состояние матки, яичников, выявить эндометриоидную опухоль наружного слоя пузырной стенки, обнаружить очаги эндометриоза в брюшной полости. При уретеропиелоскопии диагностируются очаги эндометриоза в мочеточнике, которые могут сочетаться с поражением МП [5, 39].

По нашему опыту и данным литературы [8, 12, 18, 20, 27], эндометриоз мочевого пузыря, как правило, приходится оперировать отнюдь не гинекологам, а онкоурологам и урологам. Ведь многие больные идут на операцию с диагнозом РМП [9, 15, 20, 31]. При этом бывают случаи, когда ставится диагноз эндометриоза, а на операции обнаруживается РМП [29]. Поэтому онкоурологи должны хорошо знать вопросы хирургического лечения эндометриоза МП и мочевых путей.

До сих пор идут ожесточенные споры о том, какую операцию предпочесть при эндометриозе МП – ТУР или открытую трансвезикальную резекцию.

Преимущества ТУР – малая инвазивность и быстрота. Поэтому многие следуют рекомендации J. Iwano и G. Ewing проводить именно ТУР [40].

Однако из гинекологической практики известно, что электрохирургическое вмешательство и нерадикальное удаление эндометриоза, как правило, приводят к еще более выраженному его разрастанию [29]. Одной из характерных особенностей эндометриоза, в том числе мочевого пузыря локализации, является отсутствие вокруг него капсулы [6, 26]. Помимо хорошо выраженных и визуально заметных очагов эндометриоза, в окружающих тканях могут находиться небольшие эндометриоидные участки с маловыраженными циклическими превращениями. Именно из этих участков в случаях нерадикального удаления очагов эндометриоза происходит его рецидивное разрастание [13, 26]. В просвет МП выступает лишь часть эндометриоидного узла, большая часть его глубоко инфильтрирует стенку или прорастает насквозь. Невозможность при ТУР оценить глубину поражения стенки

МП приводит к частым перфорациям его при этом вмешательстве [7]. Суммируя данные литературы, можно заключить, что ТУР показана при размере эндометриоидного инфильтрата до 1,0–1,5 см и его распространении от слизистой до середины мышечного слоя.

Изолированный эндометриоз МП встречается редко, преобладают случаи сочетанного и распространенного эндометриоза с вторичным поражением МП [5, 6]. Трансуретральный доступ не позволяет получить какого-либо представления о действительном распространении процесса и не помогает решению вопроса о тактике дальнейшего лечения больных [26]. Открытая операция дает возможность провести «сквозную» резекцию МП, более радикально удалить пузырный очаг эндометриоза, а также ревизовать органы малого таза и брюшной полости и при выявлении показаний провести вмешательство на матке, яичниках и других пораженных органах.

В последнее время получает распространение перспективный мини-инвазивный метод лапароскопического удаления очагов эндометриоза [5, 24, 32]. Особое значение он имеет при сочетанном эндометриозе, когда, помимо эндометриоза МП, диагностируются поражения генитальных органов, разных отделов кишечника, париетальной брюшины, стенок малого таза, забрюшинного пространства [5]. Лапароскопический метод показан при наружном эндометриозе МП, когда эндометриоидный узел расположен в наружном слое пузырной стенки или переходит на пузырную стенку непосредственно с поверхности матки [32].

Второй важный вопрос хирургического лечения — относительно сроков операции. Мы выполняли опе-

рацию за 2 дня до очередной менструации. Проведение хирургического вмешательства накануне или даже во время менструации позволяет точнее установить зону поражения и более радикально удалить очаг эндометриоза мочевого пузыря [14, 18]. Однако в этом случае операция проходит в технически сложных условиях, при повышенной кровоточивости тканей. Поэтому некоторые авторы отказались от своей прежней рекомендации оперировать накануне менструации и считают целесообразным выполнять удаление эндометриоза после ее окончания [20, 26, 29]. Наблюдения показали, что изменения тканей, обусловленные эндометриозом, позволяют обнаружить его не только накануне, но и после менструации. Наиболее оптимальным сроком является 2–4-й день после окончания менструации.

### Заключение

Распространенность эндометриоза МП увеличивается. Он нередко протекает под маской РМП (макроематурия, боли в низу живота, объемное опухолевидное образование в стенке МП по данным МРТ и УЗИ). В дифференциальной диагностике эндометриоза МП и рака главное значение имеют установление циклического характера макроематурии, цистоскопия во время менструации или перед ней с выявлением типичного эндометриоидного вида опухолевидного образования. Открытая резекция МП предпочтительнее ТУР, последняя должна выполняться лишь при размерах эндометриоидного образования до 1,5 см и распространении его от слизистой оболочки до середины мышечного слоя. Если эндометриоидный имплант расположен в наружных слоях стенки МП, целесообразен мини-инвазивный лапароскопический метод.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bulun S.E. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268–79.
2. Giudice L.C. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
3. Мариенко Л.А. Эндометриоз. *Русский медицинский журнал* 2010;18(4):171–5. [Marienko L.A. Endometriosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Magazine* 2010;18(4):171–5. (In Russ.)].
4. Печеникова В.А. Экстрагенитальный эндометриоз. *Журнал акушерства и женских болезней* 2010;59(2):69–77. [Pechenikova V.A. Extragenital endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Magazine of Obstetrics and Gynaecological Diseases* 2010;59(2):69–77. (In Russ.)].
5. Хачатрян А.М., Мельников М.В., Чупрынин В.Д. Клиника и диагностика эндометриоза мочевыводящих путей. *Акушерство и гинекология* 2013;12:52–7. [Hachatrian A.M., Melnikov M.V., Chuprynin V.D. Clinic and diagnostics of the urinary tract endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2013;12:52–7. (In Russ.)].
6. Douglas C., Rotimi O. Extragenital endometriosis – a clinicopathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:804–8.
7. Fein R.L., Horton B.F. Endometriosis of the bladder. *J Urol* 1966;95(1):45–50.
8. Серняк П.С., Чудинов Л.А. Наблюдение эндометриоза мочевого пузыря. *Клиническая хирургия* 1968;7:82–3. [Sernyak P.S., Chudinov L.A. Monitoring of the bladder endometriosis. *Klinicheskaya hirurgiya = Clinical Surgery* 1968;7:82–3. (In Russ.)].
9. Alfano G., Antolini C., Borghi C.M., Parisi C.L. In tema di endometriosi vescicale. *Urologia (Treviso)* 1979;46(6):981–4.
10. Arap Neto W., Lopes R.N., Cury M. Vesical endometriosis. *Urology* 1984;24:271–4.
11. Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R. Pre-operative assessment of bladder endometriosis. *Human Reprod* 1997;12:2519–22.
12. Foster R.S., Rink R.C. Mulcahy J.J. Vesical endometriosis: medical or surgical treatment. *Urology* 1987;29:64–5.
13. Imai Y., Suzuki K., Kurosawa M. Endometriosis of the bladder. *Jap J Urol* 1974;65(5):319–22.
14. Melicow M.M., Tannenbaum M. Endometrial carcinoma of uterus masculinus:

- Report of 6 cases. *J Urol med Chir* 1971;106(6):892–902.
15. Schwartzwald D., Mooppan U.M., Ohm H.K., Kim H. Endometriosis of the bladder. *Urology* 1992;39:219–22.
16. Voldman C., Camey M. Un cas d'endometriose vesicale. *Ann Urol* 1983;17(2):122–4.
17. Баскаков В.П., Семенюк А.А. Расстрой-ства мочеиспускания у больных гениталь-ным эндометриозом. *Акушерство и гинеко-логия* 2001;4:44–5. [Baskakov V.P., Semenuk A.A. Urination disorders at patients with genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2001;4:44–5. (In Russ.)].
18. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медици-на, 1986. С. 113–117. [Kan D.V. Guidelines for the obstetric and gynecologic urology. М.: Medicine, 1986. (In Russ.)].
19. Семенюк А.А. Расстройства мочеиспус-скания у больных эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болез-ней* 2005;54(1):113–7. [Semenuk A.A., Pospelov I.V. Urination disorders at patients with endometrioid disorder. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Magazine of Obstetrics and Gynaecological Diseases* 2005;54(1):113–7. (In Russ.)].
20. Antonelli A., Simeone C., Canossi E. Surgical approach to urinary endometriosis: experience on 28 cases. *Arch Ital Urol Androl* 2006;78:35–8.
21. Chapron C., Fauconnier A., Vieira M. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implication and proposition for a classification. *Human Reprod* 2003;18:157–61.
22. Collinet P., Marcelli F., Villers A. Management of endometriosis of the urinary tract. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:347–52.
23. Donnez J., Spada F., Squifflet J., Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril* 2000;74:1175–81.
24. Gustilo-Ashby A.M., Paraiso M.F. Treatment of urinary tract endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:559–65.
25. Fianu J., Ingelman-Sundberg A., Nasiell K. Surgical treatment of post abortum endometriosis of the bladder and postoperative bladder function. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14(2):151–5.
26. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоз мочевого пузыря. СПб., 2002. 452 с. [Baskakov V.P., Tselev Y.V., Kira E.F. Endometrioid disorder. Spb., 2002. 452 p. (In Russ.)].
27. Schneider A., Touloupidis S., Papatsoris A.G. Endometriosis of urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol* 2006;13:902–4.
28. Olikier A.J., Harris A.E. Endometriosis of the bladder. *J Urol* 1971;106(6):856–9.
29. Price D.T., Maloney K.E., Ibrahim G.K. Vesical endometriosis: report of two cases and review of the literature. *Urology* 1996;48:639–43.
30. Vercellini P., Meschia M., De Giorgio O. Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications. *J Urol* 1996;155:84–6.
31. Comiter C.V. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 2002;29:625–35.
32. Neshat C.H., Malik S., Osias J. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2002;78(4):872–5.
33. Villa G., Mabrouk M., Guerrini M. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:628–32.
34. Bazot M., Gasner A., Lafont C. Deep pelvic endometriosis: limited additional diagnostic value of postcontrast in comparison with conventional MR images. *Eur J Radiol* 2011;80:331–9.
35. Busard M.P., Mijatovic V., van Kuijk C. Magnetic resonance imaging in the evaluation of endometriosis: the value of diffusion weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;34(2):1003–9.
36. Chamie L.P., Blasbalg R., Pereira R.M. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MRI, and laparoscopy. *Radiographics* 2011;31:77–100.
37. Grasso R.F., Di Giacomo V., Sedati P. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging* 2010;35:716–25.
38. Manganaro L., Fierro F., Tomei A. Feasibility of 3.0 T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. *Eur J Radiol* 2012;81(6):1381–7.
39. Yohannes P. Ureteral endometriosis. *J Urol* 2003;170(1):20–5.
40. Iwano J., Ewing G. Endometriosis of the bladder. *J Urol med Chir* 1968;100(5): 614–5.

# Экстратестикулярная шваннома мошонки. Клинический случай и обзор литературы

М.Б. Зингеренко, Д.Л. Ротин, Д.А. Лахно

ГБУЗ «Московский клинический научный центр ДЗМ», Россия, 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Максим Борисович Зингеренко zingerenkot@mail.ru

*Шваннома — доброкачественная опухоль, растущая из шванновских клеток, формирующих миелиновую оболочку периферических нервов. Клинические проявления неспецифичны и, как правило, обусловлены компрессией прилежащих структур растущей опухолью. Локализация опухоли в мошонке редка, первичная диагностика трудна, и лишь иммуногистохимическое исследование позволяет установить окончательный диагноз. Мы представляем клиническое наблюдение пациента, оперированного в урологическом отделении МКНЦ по поводу шванномы мошонки, вызвавшей нарушение микроциркуляции кожи мошонки с формированием гнойной язвы мошонки. С учетом доброкачественного характера опухоли и экстраэпителиальной локализации удаление опухоли без выполнения орхифунгулектомии позволяет достичь хорошего клинического результата.*

**Ключевые слова:** шваннома мошонки, экстраэпителиальная локализация, клеточная шваннома, язва мошонки, хирургическое лечение, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-97-101

## Intrascrotal extratesticular schwannoma: A clinical case and a review of literature

M.B. Zingerenko, D.L. Rotin, D.A. Lakhno

Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86, Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

*Schwannoma is a benign tumor that grows from the Schwann cells forming the myelin sheath of peripheral nerves. The clinical manifestations are nonspecific and generally due to compression of the adjacent structures of a growing tumor. The location of the tumor in the scrotum is rare; its primary diagnosis is difficult and only immunohistochemical examination allows the final diagnosis to be established. The authors present a clinical case of a patient operated on at the Urology Department, Moscow Clinical Research Center, for intrascrotal schwannoma causing impaired microcirculation in the scrotal skin to form purulent scrotal ulcers. In terms of the benign pattern and extratesticular localization of the tumor, its removal without orchifuniculectomy can yield a good clinical result.*

**Key words:** intrascrotal schwannoma, extratesticular localization, cellular schwannoma, scrotal ulcer, surgical treatment, immunohistochemical examination

Шванномы — опухоли, происходящие из шванновских клеток, которые составляют оболочки периферических нервов [1]. Шваннома (синонимы: невринома, нейролеммома) может развиваться в любой области человеческого тела, спорадически или в связи с системным заболеванием — нейрофиброматозом [2]. Большинство клинических проявлений шванномы неспецифичны и обусловлены компрессией прилежащих структур растущей опухолью [3, 4]. Точная частота встречаемости этих опухолей неизвестна [5]. Шванномы в мошонке встречаются крайне редко, в связи с чем описаний подобных случаев в специальной литературе немного [6–11]. Мы представляем свое клиническое наблюдение шванномы с локализацией вне яичка внутри мошонки у пациента 70 лет. Также мы приводим обзор литературы о состоянии проблемы в отношении данной опухоли в настоящее время.

### Клинический случай

Мужчина, 70 лет, обратился с жалобами на увеличение объема левой половины мошонки, развитие гнойной язвы мошонки. Отметил появление медленно растущего, безболезненного образования левой половины мошонки 6 мес назад, через 3 мес развилось изъязвление кожи мошонки. Никаких системных проявлений, в том числе потери массы тела, гипертермии, пациент не отмечал. При осмотре: левая половина мошонки умеренно увеличена. Пальпируется плотное, безболезненное образование мошонки размерами 4 × 6 см. На коже дорсальной поверхности мошонки инфильтрат диаметром 3 см с язвой 0,5 см в центре, дно которой покрыто гноем. Признаков паховой лимфаденопатии не выявлено. Проведено УЗИ мошонки: в левой половине выявлено гипозохогенное образование 3,7 × 5,7 см, с четкими контурами, с гипозохогенной, зерни-

стой структурой. Левое яичко и придаток обычных размеров и строения, оттеснены кверху. Правая половина мошонки — без особенностей. По данным цветового доплеровского исследования выявлен слабый внутриопухолевый и огибающий кровоток. По данным лабораторной диагностики клинически значимых отклонений в общем и биохимическом анализах крови не зарегистрировано, уровни альфа-фетопротейна, раково-эмбрионального антигена и простатспецифического антигена в пределах нормы.

Под внутривенной анестезией проведено удаление опухоли левой половины мошонки с сегментарной резекцией кожи и оболочек мошонки. Опухоль инкапсулирована, хорошо отделялась от окружающих тканей. Яичко и придаток, как показала интраоперационная ревизия, интактны, не удалялись. Пациент выписан через 2 сут, заживление раны — первичным натяжением. Образование предоставлено для гистологического исследования. Опухоль размерами 4 × 6 см, плотноэластической консистенции, с четко очерченными границами, на разрезе белого цвета, узлового строения (рис. 1).

Микроскопически опухоль представлена мелкими веретеновидными клетками, с очень редкими митозами, которые располагаются в волокнистой строме и пучки клеток в которых образуют «муаровые» структуры, также определяются широкие поля звездчатых клеток в миксоидном межтучном веществе (рис. 2). С целью определения иммунофенотипа опухоли проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Опухолевые клетки диффузно и интенсивно проявляли экспрессию к виментину, протеину S-100 и коллагену 4-го типа (рис. 3, 4). В опухолевых клетках отсутствовала реакция с антителами к актинам (общему и гладкомышечному), десмину, маркерам CD34 и CD117, что подтверждало нейрогенную дифференцировку опухолевой ткани. Индекс мечения Ki-67 был менее 3 %, что свидетельствовало в пользу доброкачественного характера новообразования. Вместе с гистологической картиной ИГХ-профиль позволил

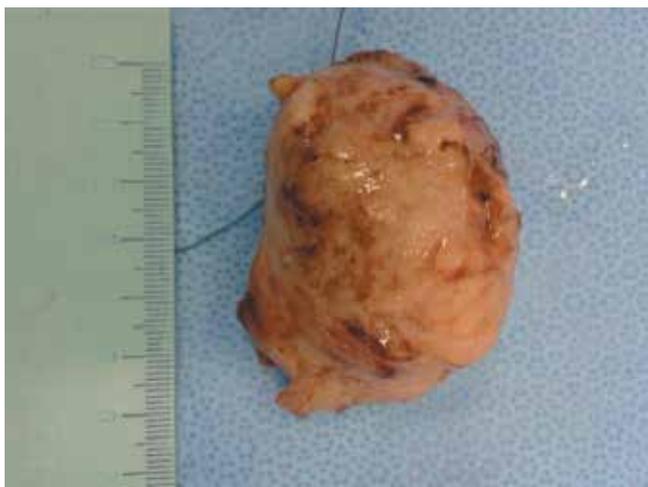


Fig. 1. Resected tumor



Fig. 2. Schwannoma of the scrotum, histology. Hematoxylin and eosin staining. × 100

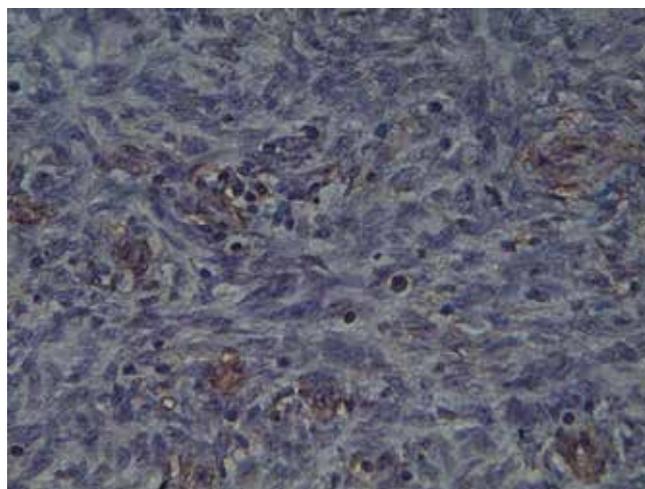


Fig. 3. Positive IHC-reaction with S-100 protein antibodies in the cells of scrotal schwannoma. × 200

установить диагноз: клеточная шваннома (код ICD — O — 9560/0).

Гистологическое исследование участков из краев язвы показало наличие выраженных расстройств микроциркуляции (стаз, сладж и микротромбоз), отека, плазматического пропитывания и лимфостаза с незначительной выраженностью макрофагальной реакции с хронической воспалительной инфильтрацией. В области дна язвы на месте отсутствующего эпидермального покрова выявлены гнойно-некротические наложения на поверхности, что в совокупности морфологически соответствовало трофической язве.

С учетом доброкачественного характера образования, на наш взгляд, объем операции адекватен и выполнение орхфуникулэктомии пациенту не показано. При контрольном осмотре через 1 мес после операции рецидива опухоли не выявлено. Планируется продолжить наблюдение за пациентом с 3-месячным интервалом

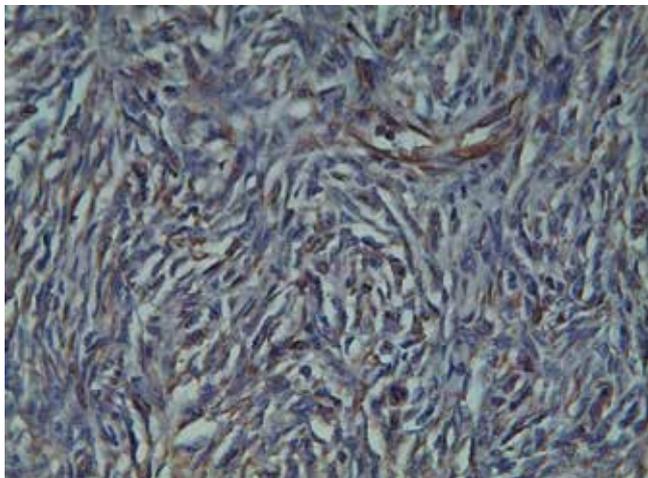


Fig. 4. Positive IHC-reaction with the collagen type IV antibodies in the cells of scrotal schwannoma.  $\times 200$

в течение года и далее с полугодовым интервалом до 2 лет.

#### Обзор литературы

В ряду экстрастестиккулярных образований мошонки шваннома известны и описаны давно, но до настоящего времени представляют диагностические трудности для лечащего врача [8, 12]. Дифференциальная диагностика проводится для исключения других мезенхимальных опухолей из поддерживающих структур мошонки: лейомиомой, лейомиосаркомой и аденосаркомой [5]. Согласно данным литературы клинические проявления шванномы области мошонки аналогичны описанному нами случаю [5–7, 13, 14]. В опубликованных описаниях отмечали наличие безболезненной припухлости в течение довольно длительного времени – от нескольких месяцев [5], как было и в нашем случае, до 3 лет [8]. Возраст пациентов варьирует по данным литературы, однако в подавляющем большинстве описаний пациенты – лица пожилого возраста ( $> 60$  лет), как и в нашем наблюдении (70 лет). При осмотре и пальпации выявляют обычно ткань мягко-эластичной или мягковатой консистенции, не связанную с кожей мошонки и окружающими структурами. В отдельных наблюдениях описываются инфильтрация и изъязвление кожи мошонки [8]. Однако одно лишь физикальное обследование пациента не способно ответить на вопрос: происходит ли опухоль из яичка или имеет другой источник? В ранее описанных случаях для постановки более точного диагноза использовали ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) в разных сочетаниях [3, 5, 13]. Тем не менее ни один из вышеуказанных методов не позволяет идентифицировать шванному, поскольку не предоставляет патогномичных данных для этой опухоли [13]. При УЗИ

шваннома выглядит в виде четко отграниченного гипоэхогенного образования [3], а при цветной доплерографии отмечается обеднение васкуляризации. В нашем случае проводили УЗИ, данные которого аналогичны описанным в литературе при шванноме мошонки. В последнее время сообщалось, что количественная эластография способна показать эластичный модуль опухоли, более низкий по сравнению с тканью яичка [8], что типично для новообразования. Тем не менее ценность данного метода еще находится в стадии изучения, и его можно использовать только в комбинации со стандартными [15, 16]. Несмотря на отсутствие специфических признаков для диагностики шванномы, МРТ и КТ используют для подтверждения экстрастестиккулярной локализации опухоли. При этом МРТ – более чувствительный метод при дифференцировании опухоли и паренхимы яичка [5], демонстрирует усиление сигнала от опухолевой ткани на изображениях в T2-режиме [2]. В нашем случае эти методы диагностики не использовали. Лабораторные методы исследования не выявляют специфических изменений опухолевых маркеров, как и у нашего пациента. Хирургическая резекция остается главным методом лечения, что согласуется с данными всех описанных ранее наблюдений. В одном из описаний шваннома располагалась внутри яичка, что потребовало проведения орхэктомии [3]. Другая шваннома распространялась на *tunica vaginalis*, яичко и *corpus spongiosum*, в этом случае была проведена гемискротэктомия [5]. Во всех опубликованных в литературе случаях окончательный диагноз достигался только после гистологического исследования, нередко – в комбинации с положительной ИГХ-реакцией с протеином S-100 и отсутствием реакции с антителами CD 34 [3, 5]. Тонкоигольная биопсия не обладает диагностической ценностью в виду того, что не предоставляет информации об архитектонике ткани опухоли [5]. Самая крупная из описанных шванном области мошонки была размерами  $13 \times 7,5 \times 3,0$  см и массой 285 г [9]. Есть описания множественных шванном мошонки [1, 12] Интересно описание опухоли диаметром 3,5 см у 67-летнего пациента, инфильтрирующей корень полового члена, но не рецидивировавшей в течение полугода с момента оперативного лечения [13]. У пациентов с системным шванноматозом поражение мошонки должно вызывать подозрение на шванному. Следует иметь в виду, что у пациента может быть в анамнезе операция по поводу удаления шванномы. Подобный случай описан у 66-летнего пациента, который, по данным анамнеза, перенес нейрохирургическое вмешательство по поводу шванномы языкоглоточного нерва [2]. Именно поэтому при шванноматозе и/или операции в анамнезе следует иметь в виду возможность возникновения новых шванном разных локализаций. Нера-

дикальное удаление опухоли может привести к рецидиву [17]. Несмотря на редкость, имеются описания злокачественных шванном мошонки [18], биологически соответствующих саркомам. Диагноз злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов основывается на морфологических данных — митозы, полиморфизм, инфильтрация кровеносных сосудов. Максимально радикальное удаление опухоли помогает также провести наиболее информативное и полноценное морфологическое исследование [14]. Микроскопическая картина шванномы отличается двумя хорошо распознаваемыми гистологическими типами, которые необязательно оба присутствуют в 1 опухоли. Области типа Antoni A состоят из компактно расположенных веретеновидных клеток, которые собраны в палисадные структуры (рис. 2) или в органоидный вид (тельца Верокаи, *Verocay bodies*). Участки типа Antoni B состоят из опухолевых клеток, «висящих» в миксоматозном матриксе, который может иметь микрокистозный вид. Ранее были описаны несколько морфологических вариантов: клеточная, железистая, эпителиоидная, а также атипичная (ancient) шваннома, которая включает причудливые гипехромные ядра без фигур митоза [5, 19]. Все перечисленные варианты — доброкачественные и прогностически не имеют существенного значения. Атипичный вариант встречается в мошонке чрезвычайно редко [5] (большинство описанных случаев этого варианта относятся к шванномам области головы и шеи [20, 21]). Ранняя диагностика помогает ограничиться более экономной резекцией и предотвратить начало злокачественной трансформации, которая хотя и наблюдается редко в шванноме, но описана в литературе [17]. Хотя злокачественные изменения в опухоли чрезвычайно редки [9, 16], крупные и не полностью удаленные новообразования способны давать рецидивы [12].

В одном из описаний в литературе было необходимо наблюдение в течение 2 лет после операции ввиду больших размеров опухоли и исключения неполноты резекции опухоли [11]. Другая публикация говорит о наблюдении в случае шванномы мошонки у мужчин в течение до 6 лет (среднее 4,5 года) [17]. Длительный период follow-up, превышающий 2 года, обычно требуется в случаях новообразования больших размеров и при наличии некрозов и кровоизлияний при гистологическом исследовании [12].

### Заключение

Описанный нами случай и приведенный обзор литературы предполагают, что при наличии медленно растущей опухоли мошонки следует исключать шванному. УЗИ (возможно с последующим МРТ) — наилучший алгоритм обследования и подтверждения экстраэпителиальной локализации опухоли, до того как будет получен материал для морфологического исследования после хирургической операции. Оперативное вмешательство — стандартный метод лечения, позволяющий сохранить яичко в большинстве случаев и получить достаточное количество материала для гистологического и исследования. Окончательно диагноз шванномы устанавливается только после выполнения ИГХ-исследования. Для предотвращения риска рецидива, необходима максимально радикальная резекция, особенно в случаях больших или множественных шванном. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует выработанных алгоритмов диспансерного наблюдения таких пациентов ввиду ограниченного числа описаний в литературе. Основываясь на анализе случаев, опубликованных в литературе, радикальность резекции при доброкачественной шванноме можно оценить через 6 и 12 мес после операции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosai J., Ackerman L.V. Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby, 2004.
- Ikari R., Keisei Okamoto K., Tetsuya Yoshida T. et al. A rare case of multiple schwannomas presenting with scrotal mass: a probable case of schwannomatosis. *Int J Urol* 2010;17:734–6.
- Sighinolfi M.C., Mofferdin A., De Stefani S. et al. Benign intratesticular schwannoma: a rare finding. *Asian J Androl* 2006;8(1):101–3.
- Daneshmand S., Youssefzadeh D., Chamie K. et al. Benign retroperitoneal schwannoma: a case series and review of the literature. *Urology* 2003;62:993–7.
- Chan P.T., Tripathi S., Low S.E., Robinson L.Q. Case report — ancient schwannoma of the scrotum. *BMC Urol* 2007;7(1):1–4.
- Arciola A.J., Golden S., Zapinsky J., Fracchia J.A. Primary intrascrotal nontesticular schwannoma. *Urology* 1985;26:304–6.
- Fernandez M.J., Martino A., Khan H. et al. Giant neurilemoma: unusual scrotal mass. *Urology* 1987;30:74–6.
- Mohammad Shahid, Syed Shamshad Ahmad, Shaista M. Vasenwala et al. Schwannoma of the scrotum: case report and review of the literature. *Korean J Urol* 2014;55(3):219–21.
- Matsui F., Kobori Y., Takashima H. et al. A case of intrascrotal schwannoma. *Hinyokika Kiyo* 2002;48:749–51.
- Latchamsetty K.C., Elterman L., Coogan C.L. Schwannoma of a seminal vesicle. *Urology* 2002;60:515.
- Zarate Rodríguez E., Fernandez Gonzalez I., Lujan Galan M. et al. Schwannoma of the scrotum: report of case and review of the literature. *Actas Urol Esp* 1997;21:1012–3.
- Jiang R., Chen J.H., Chen M., Li Q.M. Male genital schwannoma, review of 5 cases. *Asian J Androl* 2003;5:251–4.
- Kim Y.J., Kim S.D., Huh J.S. Intrascrotal and extratesticular multiple schwannoma. *World J Mens Health* 2013;31(2):179–81.
- Palleschi G., Carbone A., Cacciotti J. et al. Scrotal extratesticular schwannoma: a case

- report and review of the literature. *BMC Urol* 2014;14:32.
15. Cantisani V., Olive M., Di Segni M. et al. Contrast-enhanced ultrasonographic (CEUS) and elastosonographic features of a case of testicular Leydig tumor. *Ultraschall Med* 2012;33(5):407–9.
16. Aigner F., De Zordo T., Pallwein-Prettner L. et al. Real-time sonoelastography for the evaluation of testicular lesions. *Radiology* 2012;263(2):584–9.
17. Safak M., Baltaci S., Ozer G. et al. Long-term outcome of a patient with intrascrotal extratesticular malignant schwannoma. *Urol Int* 1998;60(3): 202–4.
18. Muzac A., Mendoza E. Malignant schwannoma presenting as an inguinoscrotal mass. *Eur Urol* 1992;21(4): 340–2.
19. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (IARC WHO Classification of Tumours). Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. (eds). Ed. 4. Lyon, IARC, 2013.
20. Isobe K., Shimizu T., Akahane T., Kato H. Imaging of ancient schwannoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:331–6.
21. Chu Y.C., Yoon Y.H., Han H.S. et al. Malignant transformation of intrathoracic ancient neurilemmoma in a patient without von Recklinghausen's disease. *J Korean Med Sci* 2003;18:295–8.

## Клиническое наблюдение пациента с синхронными опухолями левой почки и правого мочеточника. Описание клинического случая

А.В. Хайленко, К.М. Фигурин, Г.Д. Айрапетова, О.А. Халмурзаев, К.О. Хафизов

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Алексей Викторович Хайленко a.khaylenko@mail.ru

Приводится описание редкого наблюдения больного с синхронным двусторонним опухолевым поражением мочевыделительной системы.

**Ключевые слова:** синхронное поражение, рак почки, рак мочеточника

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-102-114

Clinical observation of a patient with synchronous tumors of the left kidney and right ureter: A case report

A.V. Khailenko, K.M. Figurin, G.D. Airapetova, O.A. Khalmurzaev, K.O. Khafizov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The paper describes a rare case of synchronous bilateral tumor involvement of the urinary tract.

**Key words:** synchronous involvement, kidney cancer, ureteral cancer

Одновременное развитие уротелиальной опухоли верхних мочевых путей (ВМП) и почечно-клеточного рака (ПКР) наблюдается крайне редко. В литературе встречаются лишь единичные описания. Как правило, речь идет о синхронных ипсилатеральных опухолях [1–3]. Нередко 2-е новообразование выявляется случайно при гистологическом исследовании после хирургического лечения одной диагностированной опухоли. В доступных источниках литературы (PubMed) мы нашли единичное описание наблюдения пациентки с синхронными двусторонними опухолями: ПКР с одной стороны и уротелиального новообразования мочеточника – с другой [4]. Этот факт побудил нас описать данное клиническое наблюдение.

**Пациент 3.**, 49 лет, находился на стационарном лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 30.06.2014 по поводу диагноза: первично-множественные злокачественные опухоли – синхронный рак левой почки T2N0M0, рак правого мочеточника T1N0M0.

Из анамнеза: пациент обратился за медицинской помощью в январе 2014 г. по месту жительства (г. Ульяновск) с жалобами на эпизоды безболевого макрогематурии. При обследовании были выявлены синхронные опухолевые образования левой почки и правого мочеточника. Пациент был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где был госпитализирован в урологическое отделение.

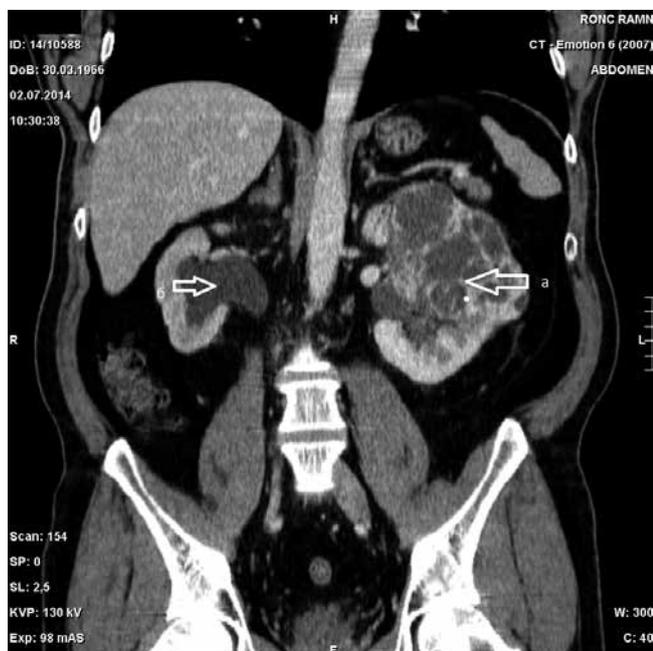
Проведено обследование. По данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) с внутривенным усилением от 03.07.2014, в верхней и средней трети левой почки определяется опухоль размерами до 12,0 × 10,0 × 8,0 см неоднородной, кистозно-солидной структуры с множественными перегородками, нечеткими, неровными контурами, которая распространяется на синус почки, сдавливает чашечно-лоханочную систему. Лоханка отчетливо не визуализируется; вероятнее всего, опухоль растет в лоханку, а также распространяется за контур почки в паранефральную клетчатку (рис. 1, 2). При внутривенном контрастировании отмечается «усиление» опухоли. Левый мочеточник до 0,3 см, визуализируется на всем протяжении, в прилоханочной части имеется незначительное утолщение стенки. Левая почечная и нижняя полая вены без признаков тромбоза. Положение, форма, размеры правой почки не изменены. Контур ее ровные, четкие, структура однородная. Кортико-медуллярная дифференциация, функция правой почки сохранена. Отмечается расширение чашечно-лоханочной системы правой почки до 4,5 × 3,0 см (см. рис. 1, 2). Правый мочеточник расширен в верхней трети до 1,3–1,5 см, структура его неоднородная, с перегибом. В средней трети от уровня бифуркации аорты правый мочеточник неравномерно расширен до 1,5–2,3 см, накапливает контрастный препарат, протяженность опухолевого обра-



**Fig. 1.** Patient Z. CT, axial plane: tumor of the left kidney (a), hydronephrosis on the right side (b) (arrow)



**Fig. 3.** Patient Z. CT, axial plane: tumor of the right ureter (arrow)



**Fig. 2.** Patient Z. CT, coronal plane: tumor of the left kidney (a), hydronephrosis on the right side (b) (arrow)



**Fig. 4.** Patient Z. CT, sagittal plane: tumor of the right ureter (arrow)

зования составляет около 6 см, на протяжении 4,2 см опухолевое образование полностью obtурирует просвет правого мочеточника, в нижней трети мочеточник не расширен (рис. 3, 4). Данных, говорящих о метастатическом поражении органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов нет. Пациенту 07.07.14 в связи с правосторонним уретерогидронефрозом выполнена чрескожная нефростомия справа. Цистоскопия от 14.07.14: уретра при осмотре не изменена. Емкость

мочевого пузыря 200 мл. Слизистая оболочка бледно-желтого цвета, гладкая, экзофитные образования не определяются. Устья мочеточников в типичном месте. Шейка мочевого пузыря свободная. Пациенту выполнено цитологическое исследование мочи, заключение: высокодифференцированный уротелиальный рак.

04.08.14 пациенту выполнено оперативное пособие в объеме радикальной нефрэктомии слева, резекции дистальных 2/3 правого мочеточника и устья правого

мочеточника, наложение уретеро-уретероанастомоза. Операция — срединная лапаротомия, проведена радикальная нефрэктомия слева с парааортальной лимфодиссекцией; левый мочеточник был мобилизован и пересечен в прилоханочном отделе. В средней трети правого мочеточника пальпировалась опухоль размером до 6 см. Мочеточник мобилизован и пересечен на 2 см проксимальнее от опухоли. Участок остающегося мочеточника по краю резекции отправлен на срочное гистологическое исследование. Заключение: элементов опухоли в краях резекции не выявлено. Интраоперационно выполнена уретероциелоскопия справа: опухолевидные образования в просвете правого мочеточника, лоханке правой почки не определяются. Удалены средняя и нижняя трети правого мочеточника с резекцией мочевого пузыря в области устья правого мочеточника; выполнена паракавальная и тазовая лимфодиссекция справа. Проксимальный отдел левого мочеточника мобилизован и забрюшинно переведен на правую сторону. Наложен уретеро-уретероанастомоз с интубацией мочеточников стентом Ch №6. Справа и слева установлены дренажи. Рана брюшной стенки зашита.

Результаты планового гистологического исследования послеоперационного материала: в почке определяется узловое образование размерами 10 × 10,5 × 6 см, верифицирован светлоклеточный ПКР II стадии по Фурману без признаков прорастания почечной капсулы. В стенке мочеточника по результатам срочного исследования — без признаков опухолевого роста. Надпочечник имеет обычное строение. На расстоянии 2,5 и 12 см от линии резекции на слизистой оболочке мочеточника имеется экзофитное образование на тонкой ножке размерами 3,5 × 2 × 1,8 см. Экзофитное образование мочеточника имеет строение уротелиального рака low grade с признаками инвазии в подслизистый слой. В краях резекции мочеточника — без признаков опухолевого роста. В исследованных лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено.

Послеоперационный период протекал нормально. При антеградной уретероциелографии, выполненной пациенту на 10-е сутки послеоперационного периода, отмечалась проходимость уретеро-уретероанастомоза (рис. 5). Мочеточниковый стент был удален. При контрольной антеградной уретерографии нарушения пассажа контрастного препарата не отмечено (рис. 6). На следующем этапе пациенту проведено удаление нефростомы справа. Пациент был выписан из стационара на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии. Показатели мочевины, креатинина в крови в пределах нормы.

В течение 15 мес после выписки из стационара пациент не обращался в РОНЦ им Н. Н. Блохина. При телефонном разговоре в октябре 2015 г. пациент сообщил, что чувствует себя хорошо; по данным магнитно-резонансной томографии, выполненной по месту жительства



Fig. 5. Patient Z. Antegrade urography: stent position is seen in the ureter



Fig. 6. Patient Z. Antegrade urography: image after the removal of the ureteral stent

ва, состояние мочевых путей и правой почки удовлетворительное, рецидива заболевания нет.

### Обсуждение

У данного пациента имелось синхронное двустороннее опухолевое поражение мочевыделительной системы. По поводу ПКР левой почки указанной распространенности (см. данные рентгеновской КТ) единственным методом лечения была радикальная нефрэктомия. В таком случае по поводу рака правого мочеточника должна была выполняться операция, позволяющая максимально сохранить мочевые пути: резекция мочеточника, эндоскопическое удаление опухоли, удаление дистальных отделов мочеточника с кишечной пластикой.

Положительный цитологический анализ мочи не может служить точным предсказанием мышечной инвазии или высокой степени злокачественности при опухоли ВМП. Чувствительность и предсказательная ценность цитологического исследования составляет соответственно 56 и 54 % для низкодифференцирован-

ной опухоли и 62 и 44 % для мышечно-инвазивного рака [4]. Тем не менее, принимая во внимание положительный результат цитологического анализа мочи, большие размеры опухоли, нарушение пассажа мочи из ВМП и развитие гидронефроза, мы заключили, что, вероятнее всего, у пациента имеется опухоль высокого риска прогрессии [5]. В таком случае выполнение сегментарной резекции мочеточника с анастомозом конец-в-конец менее предпочтительно, чем дистальная резекция мочеточника с удалением устья, из-за большей вероятности рецидива заболевания. Учитывая вышеизложенное, мы выбрали тот объем операции, который был представлен в описании клинического наблюдения. Кроме того, мы решили отказаться от кишечной пластики мочеточника, которая усложнила бы операцию, и наложили перекрестный анастомоз между левым и правым мочеточниками. Отсутствие рецидива заболевания в течение 15 мес и удовлетворительное состояние мочевыделительной системы и пациента в целом обнадеживают. Но больной нуждается в длительном динамическом наблюдении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kotsev R., Stratev S., Karaivanov M. A clinical case of the simultaneous development of a tumor of the renal parenchyma and of a transitional-cell carcinoma of the ureter and bladder. *Khirurgiia (Sofia)* 1997;50(1): 78–9.
2. Gómez García I., Rodríguez Patrón R., Conde Somoza S. et al. Renal synchronous tumor: association of renal adenocarcinoma and transitional tumor of renal pelvis, in the same kidney, an exceptional discovery. *Actas Urol Esp* 2005;29(7):711–4.
3. Sugí M., Yamanaka S., Fujita I. et al. A case of synchronous ipsilateral renal cell carcinoma and ureteral transitional cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2000 ;46(2): 113–6.
4. Heng-Chang Chuang, Cheng-Keng Chuang, Kwai-Fong Ng. Simultaneous development of renal cell carcinoma and multifocal urothelial carcinoma. *Chang Gung Med J* 2008;31:515–9.
5. Messer J., Shariat S.F., Brien J.C. et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011;108(5):701–5.
6. Roupřet M., Babjuk M., Compérat E. et al. Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. Guidelines EAU 2014.

## Клинико-экономическая оценка применения пазопаниба в терапии распространенного рака почки

С.К. Зырянов<sup>1</sup>, М.Ю. Фролов<sup>2,3</sup>, И.Н. Дьяков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>3</sup>ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»; Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов [serguei\\_kensarin@hotmail.ru](mailto:serguei_kensarin@hotmail.ru)

**Цель исследования** — проведение сравнительного фармакоэкономического анализа применения ингибиторов тирозинкиназ для таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

**Материалы и методы.** Данные по эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ были получены при анализе результатов клинических исследований, отобранных в результате информационного поиска. При проведении фармакоэкономического анализа использовали следующие методы: анализ затрат, анализ влияния на бюджет, анализ минимизации затрат, анализ чувствительности.

**Результаты.** Проведенное исследование продемонстрировало, что применение препарата пазопаниб у пациентов с распространенным ПКР целесообразно с экономической точки зрения, не менее эффективно по сравнению с лекарственным препаратом сунитиниб. Выявлено, что затраты на годовой курс лечения пазопанибом в России не превышают порог готовности платить. На основе анализа объема закупок ингибиторов тирозинкиназ для лечения ПКР в 2014 г. было продемонстрировано, что применение препарата пазопаниб позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная экономия бюджетных средств дает возможность обеспечить лечением дополнительно 275 человек на каждые 1000 пациентов при использовании препарата пазопаниб. Использование препарата пазопаниб при сохранении существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

**Заключение.** Применение препарата пазопаниб позволяет сократить затраты государственного бюджета на лечение пациентов с распространенным ПКР в сравнении с препаратом сунитиниб при сопоставимых показателях эффективности обоих препаратов.

**Ключевые слова:** рак почки, распространенный почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, пазопаниб, сунитиниб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114

### Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer

S.K. Zyryanov<sup>1</sup>, M.Yu. Frolov<sup>2,3</sup>, I.N. Dyakov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia;

<sup>3</sup>Volgograd Medical Research Center, 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia;

<sup>4</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow 105064, Russia

**Objective:** to carry out a pharmacoeconomic analysis of using tyrosine kinase inhibitors for the targeted therapy of disseminated renal cell carcinoma.

**Materials and methods.** The data on the efficacy and safety of therapy with tyrosine kinase inhibitors were obtained from the analysis of the results of clinical trials selected during an information search. The pharmacoeconomic analysis used the following methods: cost analysis, budget impact analysis, cost minimization analysis, and sensitivity analysis.

**Results.** The performed investigation demonstrated that the use of pazopanib in patients with disseminated renal cell carcinoma was expedient from an economic standpoint and less effective than that of sunitinib. The cost of an annual cycle of pazopanib treatment in Russia was not found to be greater than the payment readiness threshold. Analysis of the purchase amount of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma in 2014 demonstrated that the use of pazopanib could reduce government spending by 290.2 million (21.6%) rubles per year. This saving of budgetary funds provides a way of treating additional 375 people per 1,000 patients when using pazopanib. The admin-

istration of pazopanib with its existing purchase amount for the treatment of disseminated renal cell carcinoma will be able to reduce government spending by 1.4 milliard rubles during 5 years, which corresponds to the current annual costs of tyrosine kinase inhibitors.

**Conclusion.** The use of pazopanib makes it possible to reduce government spending on 1<sup>st</sup> line targeted therapy of advanced RCC in comparison with sunitinib with comparable efficacy of both agents.

**Key words:** kidney cancer, advanced renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, pazopanib, sunitinib

## Введение

В настоящее время злокачественные новообразования являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения Российской Федерации (РФ). Согласно данным статистики отмечается рост показателей заболеваемости (увеличение на 18 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) и смертности (увеличение на 0,2 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) от онкологической патологии, а также увеличение среднего возраста больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием с 63,3 года в 2004 г. до 64,1 года в 2014 г. [1]. Злокачественные новообразования почки занимают 10-е место по уровню заболеваемости в структуре всей онкологической патологии (примерно 2 %). При этом во многих странах с разным уровнем социально-экономического развития наблюдается выраженный рост заболеваемости и смертности вследствие данной патологии. По показателю заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы рак почки занимает 2-е место после опухолей предстательной железы. Ежегодно в мире раком почки болеет не менее 210 тыс. человек [2].

В РФ в 2014 г. из 566970 впервые выявленных онкологических заболеваний диагноз рак почки поставлен 22234 больным (12156 – мужчины, 10078 – женщины), что составило 3,92 % от общего числа лиц с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. Средний возраст пациентов с раком почки составил 61,8 года (60,6 у мужчин и 63,1 у женщин). Среднегодовой прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями почки в нашей стране за 10-летний период с 2004 по 2014 г. составил 3,43 %. Суммарный прирост за указанный период достиг 42,29 %, что является одним из самых больших в структуре онкологической патологии, уступая лишь злокачественным новообразованиям головного мозга и других отделов ЦНС [1]. Более 40 % впервые выявленных пациентов с раком почки имеют III–IV стадию заболевания, это не менее 7750 новых пациентов в год. Летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза в 2013 г. составила 18 % [3]. При этом около 75 % имеют светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР), т.е. около 5 тыс. человек являются потенциальными кандидатами для назначения таргетной терапии [4]. Кроме того, известно, что у 1/3 больных диссеминация процесса может развиваться после ранее проведенного радикального ле-

чения [5]. С учетом данной категории пациентов число нуждающихся в системном лекарственном лечении может достигать 6 тыс. больных в год.

Наряду с хирургическим лечением и иммунотерапией распространенного рака почки широкое применение получил метод таргетной терапии (от англ. *target* – мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки. В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько препаратов данной группы, показанных для лечения ПКР, в том числе ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и пазопаниб. В 2014 г. из впервые выявленных случаев было закончено лечение 13692 пациентам с диагнозом рака почки (64,0 %), а 1381 пациенту терапия была продолжена в следующем году [1].

В результате анализа государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд было выявлено, что расходы государственного бюджета на закупку данных препаратов для пациентов с ПКР составили в 2014 г. около 1,32 млрд руб. [6]. Необходимо отметить, что существующий уровень финансирования лекарственного обеспечения данной категории пациентов не гарантирует полного охвата необходимой лекарственной терапией [7]. Сложившаяся ситуация свидетельствует о необходимости разработки подходов по повышению эффективности расходования бюджетных средств в современных социально-экономических условиях.

Использование показателя экономической эффективности терапии позволяет определить стратегию лечения, оказывающую наименьшую нагрузку на бюджет лечебно-профилактических учреждений. В связи с этим **целью** настоящего **исследования** является проведение сравнительного фармакоэкономического анализа применения ингибиторов тирозинкиназ для таргетной терапии распространенного ПКР, что позволит повысить эффективность расходования бюджетных средств на лекарственное обеспечение пациентов с раком почки.

## Материалы и методы

Клинико-экономический анализ был проведен с помощью следующих методов фармакоэкономической оценки:

- анализ данных литературы по эффективности и безопасности;

- анализ затрат при использовании пазопаниба и сунитиниба для лечения распространенного ПКР;
- анализ влияния на бюджет;
- анализ минимизации затрат;
- анализ чувствительности.

Для оценки имеющихся данных по клинической эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ был проведен обзор данных литературы. Поиск клинических исследований проводился с помощью базы данных PubMed. В результате были отобраны клинические исследования, которые отвечают следующим критериям:

- рандомизированные клинические исследования ингибиторов тирозинкиназ при лечении распространенного ПКР;
- применение ингибитора тирозинкиназ в первой линии терапии;
- применение препаратов в качестве монотерапии;
- оценка в исследованиях эффективности и/или безопасности ингибиторов тирозинкиназ.

Согласно данным опубликованных исследований при оценке клинической эффективности ингибиторов тирозинкиназ в качестве первичной конечной точки принят показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП) заболевания. Анализ результатов клинических исследований продемонстрировал, что данный показатель в некоторых исследованиях носил вариативный характер, тем не менее имеется достаточно оснований утверждать, что эффективность анализируемых препаратов достоверно не различается [8–10]. В частности, согласно данным регистрационных клинических исследований III фазы, медиана ВВП при терапии сунитинибом составила 11 мес ( $n = 750$ ) [8], а пазопанибом – 11,1 мес ( $n = 435$ ) [9]. Сопоставимая эффективность анализируемых препаратов позволяет использовать в качестве основного методологического подхода анализ минимизации затрат. Для оценки затрат в рамках программы государственных гарантий

в 5-летней перспективе был проведен анализ влияния на бюджет. Для определения устойчивости полученных данных к изменению цен анализируемых лекарственных препаратов проведен анализ чувствительности. Методика расчета фармакоэкономических показателей приведена в соответствующих разделах.

#### Анализ затрат

При оценке затрат на лечение распространенного ПКР учитывали данные клинических исследований III фазы, проведенных с целью изучения эффективности анализируемых препаратов [8–10]. Согласно инструкции по медицинскому применению и исходя из данных клинических исследований в лечении распространенного ПКР препараты имеют следующий режим дозирования: пазопаниб – 800 мг/сут, ежедневно, сунитиниб – 50 мг/сут в режиме 4/2 (4 нед терапии, 2 нед перерыв) [11].

Методология выбора цен для проведения фармакоэкономических исследований подразумевает использование сопоставимых цен на лекарственные препараты. Лекарственный препарат сунитиниб в отличие от лекарственного препарата пазопаниб в настоящий момент включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). В связи с этим в исследовании использованы предельные отпускные цены сунитиниба, которые отражены в Государственном реестре цен на лекарственные препараты [12]. Цены на пазопаниб рассчитаны на основе методики установления производителями лекарств предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России и Федеральной службы по тарифам от 3 ноября 2010 г. № 961н/527-а).

Исходя из того, что выживаемость пациентов с распространенным ПКР, принимающих терапию ингибиторами тирозинкиназ, в среднем превышает 1 год [3, 8, 9, 13], был проведен расчет стоимости 8 циклов 6-недельной терапии (всего 48 нед) и годового курса тера-

**Table 1.** Costs per patient of treatment with tyrosine kinase inhibitors for advanced RCC, rubles.

Therapeutic drug	Packaging	Price per pack*	Price per 1 mg	Cost per 1 day	Costs per 48 weeks (8 cycles)	Median annual costs
Pazopanib	400 mg, №60	94 580,00	3,94	3152,67	1 059 296	1 150 723
	200 mg, №90	29 685,00	1,24	3958,00	1 329 888	1 444 670
Sunitinib	12,5 mg, №28	48 251,83	2,01	6893,12	1 544 059	1 677 326
	25,0 mg, №28	96 492,59	4,02	6892,33	1 543 881	1 677 133
	50,0 mg, №28	192 963,48	8,04	6891,55	1 543 708	1 676 945

\*Sunitinib price was obtained from: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), Pazopanib price was obtained from: calculation was done according to the upper limits of drug pricing set by the manufacturers, which were included in the list of vital and essential medicines on 23.03.2015.

пии (365 дней). Стоимость лечения рассчитывалась с учетом средней стоимости 1 сут терапии анализируемыми препаратами в различных дозировках (табл. 1).

Из представленных данных следует, что наименее затратной медицинской технологией характеризуется лекарственный препарат пазопаниб (400 мг № 60). Затраты на терапию пазопанибом в 1,46 раза ниже, чем на терапию сунитинибом. Принимая во внимание реальную практику применения препаратов, для дальнейшего сравнения использовали следующие формы выпуска лекарственных препаратов: пазопаниб 400 мг № 60 и сунитиниб 50 мг № 28.

В результате анализа данных клинических исследований, отобранных посредством информационного поиска, было установлено, что анализируемые препараты имеют различающиеся профили токсичности. При этом показано, что в целом пазопаниб имеет более благоприятный профиль токсичности [11]. При терапии указанными препаратами наиболее часто регистрировались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, слабость, ладонно-подошвенный синдром, нарушение вкусовых ощущений, сыпь, запор, диспепсические явления, стоматит, гипотиреоз, боль в конечностях и мукозиты [8, 9, 11]. Расчет затрат на купирование указанных нежелательных явлений не представляется возможным по причине отсутствия данных о затратах на их лечение согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Кроме того, в анализируемых исследованиях отсутствуют данные о частоте и продолжительности госпитализаций пациентов, находящихся на терапии анализируемыми препаратами. В связи с этим показатели прямых затрат в представленном исследовании включают только лекарственные затраты на ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и пазопаниб.

Такие не прямые затраты, как оплата временной нетрудоспособности и потери валового внутреннего продукта (ВВП), в результате невыхода пациента на работу по причине болезни не учитывались, поскольку средний возраст пациентов в анализируемых исследованиях превышал 60 лет [8–10], тогда как пенсионный возраст в РФ для женщин составляет 55 лет, а для мужчин – 60 лет. Таким образом, определение не прямых затрат, ассоциированных с пропуском рабочих дней, неприменимо для данной категории пациентов.

Другие категории не прямых затрат в проводимом исследовании также не учитывались. Поскольку анализируемые препараты обладают сопоставимой эффективностью и практически не вызывают тяжелых нежелательных явлений, приводящих к инвалидизации пациентов, не прямые затраты на уход за пациентами на дому и оплату деятельности органов социальной защиты для всех анализируемых препаратов будут рассматриваться как равнозначные.

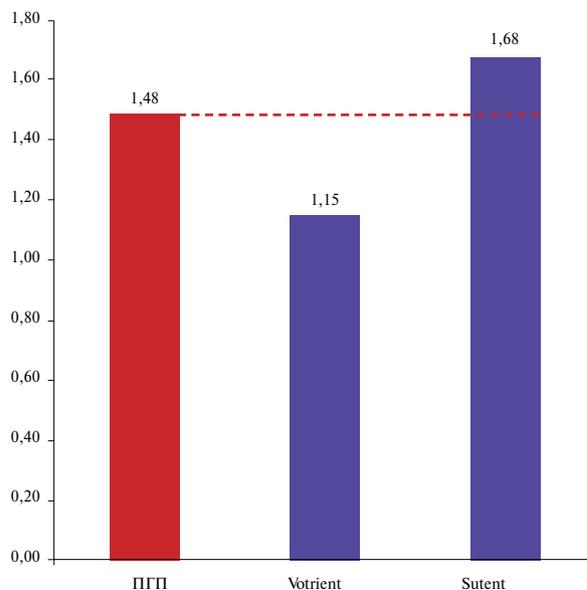


Fig. 1. Comparison of annual costs of TKI therapy with willingness-to-pay threshold Willingness-to-pay (WTP) threshold

Затраты на применение анализируемых препаратов были соотнесены с порогом готовности платить (ПГП) в соответствии с рекомендованной ВОЗ методикой:

$$\text{ПГП} = (\text{ВВП} * 3) / N,$$

где ПГП – порог готовности платить, ВВП – объем ВВП РФ (за 2014 г.), N – численность населения РФ (в 2014 г.).

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики [14], размер ВВП РФ в 2014 г. составил 70975,6 млрд руб., при этом численность населения составила 143,7 млн человек. В этом случае ПГП составляет 1481745. На рис. 1. приведено сравнение затрат на применение анализируемых ингибиторов тирозинкиназ с ПГП.

Из представленных на рис. 1 данных видно, что только расходы терапии пазопанибом не превышают ПГП по сравнению с терапией сунитинибом. Таким образом, применение пазопаниба при лечении распространенного ПКР является экономически целесообразным и обоснованным.

#### Анализ влияния на бюджет

Конституция РФ, а также ряд нормативно-правовых актов устанавливают право граждан на получение бесплатной медицинской помощи, включая обеспечение необходимыми лекарственными препаратами. Ограниченность бюджетных средств определяет необходимость выбора медицинской технологии, обеспечивающей меньшую нагрузку на бюджет при сопоставимой или большей эффективности. С целью оценки затрат государственного бюджета при применении лекарственных препаратов в теч-

Table 2. Acquisition costs for TKI in 2014 г.

Acquisition costs for pazopanib and sunitinib in 2014 y.				Acquisition costs for pazopanib			
Therapeutic drug	Number of tablets in a pack	Number of packs	Costs, mln rubles.	Therapeutic drug	Number of tablets in a pack	Number of packs	Costs, mln rubles.
Pazopanib	60	4455	421,35	Pazopanib	60	11164	1055,9
Sunitinib	28	4792	924,68				
Overall costs			1346,0				

ние нескольких лет проведен анализ «влияние на бюджет».

В результате анализа государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд было выявлено, что расходы государственного бюджета на закупку данных препаратов для пациентов с ПКР составили в 2014 г. около 1,32 млрд руб. Необходимо отметить, что существующий уровень финансирования лекарственного обеспечения данной категории пациентов не гарантирует полного охвата необходимой лекарственной терапией [6, 7]. В связи с этим при проведении анализа «влияние на бюджет» было решено оценить затраты государственного бюджета при существующих расходах на таргетную терапию распространенного ПКР препаратами сунитиниб и пазопаниб, а также в случае обеспечения всей прогнозируемой потребности в ингибиторах тирозинкиназ препаратом пазопаниб.

#### **Анализ влияния на бюджет при существующем объеме закупки ингибиторов тирозинкиназ**

При анализе данных государственных аукционов было установлено, что в 2014 г. закуплено 4455 упаковок препарата пазопаниб и 4792 упаковки препарата сунитиниб, при этом затраты составили 563,1 млн и 759,5 млн руб. соответственно (суммарные затраты – 1,32 млрд руб.). При перерасчете на цены препаратов, анализируемых в настоящей работе, затраты на закупку такого количества указанных препаратов составят 1,35 млрд руб.

Если принимать во внимание то, что наименее затратна терапия препаратом пазопаниб, необходимо оценить размер экономии при его закупке в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ при сохранении объема закупок на уровне 2014 г. (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 результатов следует, что применение препарата пазопаниб вместо сунитиниба в количестве, достаточном для обеспечения терапией такого же числа пациентов, позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная стратегия позволяет дополнительно обеспечить лечением 275 человек на каждые 1000 пациентов, что свидетельствует о повышении эффективности расходования бюджетных средств.

На первом этапе оценка влияния на бюджет в 5-летней перспективе проводилась в рамках 2 альтернативных сценариев распределения препаратов при осуществлении государственных закупок. Сценарий 1 оценивал экономию бюджета при равном объеме закупок пазопаниба и сунитиниба в пропорциях 2014 г. в течение 5 лет. Согласно сценарию 2 препарат пазопаниб был единственнымкупаемым ингибитором тирозинкиназ для лечения пациентов с распространенным ПКР. В соответствии с правилами проведения фармакоэкономических исследований при горизонте исследования более 1 года происходит снижение значимости получаемого результата. Для учета этого показателя вводится коэффициент дисконтирования [15], значения которого различаются в зависимости от типа исследования. Согласно рекомендации

Table 3. 5-year budget impact analysis, done according to the annual acquisition in 2014 г.

Acquisition structure	Discounted acquisition cost, mln rubles.					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Overall
Scenario 1	1346,0	1305,7	1266,5	1228,5	1191,6	6338,3
Scenario 2	1055,9	1024,2	993,5	963,7	934,8	4972,0
<i>Cost-minimization</i>						1366,3

ВОЗ для фармакоэкономических исследований оптимальный коэффициент дисконтирования составляет 3 %. Результаты расчета приведены в табл. 3.

Таким образом, использование только препарата пазопаниб при сохранении существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. (21,6 %) в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

#### **Анализ влияния на бюджет при полном обеспечении потребности в ингибиторах тирозинкиназ в масштабах РФ**

Как было отмечено ранее, использование пазопаниба в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ позволит существенно снизить затраты на лекарственную терапию при существующем объеме закупки препаратов. В то же время очевидно, что при таком объеме закупок обеспечивается лечением лишь часть пациентов с распространенным ПКР. В связи с этим был проведен анализ влияния на бюджет для каждого из анализируемых препаратов при обеспечении терапией всех пациентов с распространенным ПКР.

При проведении анализа было сделано допущение, что данные по безопасности и эффективности, полученные в проанализированных клинических исследованиях [8–10] можно экстраполировать на период более 1 года, до планируемого горизонта исследования – 5 лет. Тем не менее нужно отметить, что данный вопрос требует дальнейшего изучения. Для проведения анализа была построена модель Маркова для лечения распространенного ПКР (рис. 2). Длительность 1 цикла терапии в модели составляет 1 год. Общий горизонт исследования – 5 лет.

По данным исследований, наибольшая эффективность при использовании иммунотерапии цитокинами или терапии ингибиторами тирозинкиназ в 1-й линии отмечается у пациентов со светлоклеточным ПКР, который составляет не более 85 % (60–85) всех злокачественных новообразований почки [4]. Таким образом, при разработке модели сделано допущение, что паци-

ентам, которым требуется назначение ингибиторов тирозинкиназ составляют 75 % от впервые выявленных случаев рака почки.

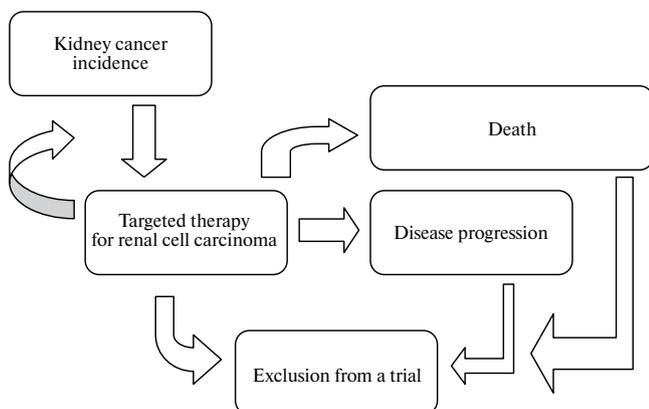
Согласно разработанной модели, первый цикл начинается с назначения терапии пациентам с впервые выявленным распространенным ПКР. В анализ были включены пациенты с ПКР на первой линии терапии, ранее не получавшие лечения. По этой же причине при летальном исходе и при прогрессировании заболевания пациенты считались вышедшими из исследования. При определении числа пациентов, которым требуется терапия в пределах каждого года из 5 лет исследования, учитывали средний годовой прирост числа новых случаев – 3,92 % [1].

Расчеты проводили с учетом реальных эпидемиологических данных по распространенности рака почки. По данным отчета о состоянии онкологической помощи в 2014 г. число новых случаев заболевания раком почки в РФ составило 22234 [1]. По данным другого авторского коллектива, Ю.Г. Аляева и соавт., 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов с раком почки составляет 88 %. В этом случае средняя смертность составляет порядка 2,5 % в год [5]. В табл. 4 приведены количественные показатели, значимые для проведения анализа влияния на бюджет, согласно построенной модели. Данные по частоте перехода ПКР в распространенный процесс для применения в модели были взяты из работы В.С. Leibovich и соавт. [16].

С использованием модели, представленной на рис. 2, было рассчитано число пациентов, нуждающихся в терапии в пределах 5-летнего горизонта исследования. При проведении расчетов было сделано допущение, что ПКР в 100 % случаев прогрессирует в распространенную форму, т. е. всем пациентам с этим видом рака почки потребуются применение таргетной терапии. Согласно разработанной модели первый

**Table 4.** Model parameters values

Parameter	Meaning
Kidney cancer incidence in 2014 y., [1]	22 234
Number of patients who should resume TKI therapy [4], %	85
Median RCC mortality rate, % [1]	2,5
Transition to advanced RCC, year 1, % [16]	13,18
Transition to advanced RCC, years 2 and 3, % [16]	4,57
Transition to advanced RCC, years 4 and 5, % [16]	1,92



**Fig. 2.** Markov model: Budget impact analysis. Annual cycle

**Table 5.** 5-year federal acquisition costs for TKI in RF

Year	Pazopanib	Sunitinib	
	Costs, mlrd rubles.	Costs, mlrd rubles.	Difference between pazopanib and sunitinib, mlrd rubles.
1-й	21,75	31,69	9,95
2-й	39,61	57,72	18,11
3-й	55,77	81,27	25,50
4-й	70,40	102,60	32,20
5-й	84,04	122,46	38,43
Overall	271,56	395,75	124,18

цикл начинается назначением терапии пациентам, ранее не получавшим лечения с впервые выявленным ПКР. При этом учитывали упомянутый ранее средний годовой прирост числа новых случаев – 3,92 % [1]. При летальном исходе и при прогрессировании заболевания пациенты считались вышедшими из исследования. Выжившие пациенты без прогрессирования заболевания переходили на следующий год терапии.

Исходя из данных о стоимости годового курса терапии анализируемыми препаратами (см. табл. 1) были рассчитаны затраты на таргетную терапию с учетом 3 % коэффициента дисконтирования [15] и определены суммарные затраты на таргетную терапию распространенного ПКР в масштабах РФ в рамках 5-летнего горизонта исследования. Результаты расчетов представлены в табл. 5.

При анализе полученных данных установлено, что переход на применение менее затратного препарата пазопаниб вместо препарата сунитиниб позволит обеспечить экономию около 124 млрд руб. на организацию лекарственного обеспечения всей предполагаемой популяции пациентов в РФ в течение 5 лет.

При этом средняя стоимость года лечения 1 пациента в пределах горизонта исследования составит для пазопаниба 1,00 млн руб. и для сунитиниба 1,46 млн руб. Таким образом, применение пазопаниба потребует в среднем на 45,7 % меньше затрат, чем применение сунитиниба.

Проведенный анализ влияния на бюджет позволил оценить и предложить рациональную терапию лечения рака почки с точки зрения анализа влияния на бюджет и анализа минимизации затрат, необходимую для терапии распространенного ПКР в условиях системы здравоохранения РФ.

#### Анализ минимизации затрат

Наименее затратным препаратом для таргетной терапии распространенного ПКР является пазопаниб.

Эффективность анализируемых препаратов достоверно не различается, что позволяет нам использовать при оценке их фармакоэкономической эффективности анализ минимизации затрат. Данный анализ проводили с определением показателей минимизации затрат (Cost-Minimization Ratio, CMR) и упущенных возможностей (Q) по следующим формулам:

$$CMR = DC1 - DC2,$$

где DC1 – прямые затраты при применении более затратной технологии (препарата), DC2 – прямые затраты при применении менее затратной технологии (препарата).

$$Q = (CMR/DC2) \cdot 100 \%,$$

где CMR – показатель минимизации затрат, DC2 – затраты на менее дорогую технологию.

Расчет разницы затрат и упущенных возможностей на группу из 1000 пациентов представлен в табл. 6.

Из приведенных данных видно, что применение препарата пазопаниб в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ для лечения распространенного ПКР позволит сократить затраты на 526 млн руб. Таким образом, при равных затратах применение препарата пазопаниб позволит обеспечить лечением дополнительно 45,7 % пациентов в сравнении с препаратом сунитиниб. При этом следует отметить, что при использовании гипотезы, согласно которой объем денежных средств, достаточный для лечения 1000 пациентов препаратом пазопаниб, будет направлен на закупку препарата сунитиниб, число пациентов, обеспеченное лечением, сократится до 686 человек.

#### Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проводится для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов фармакоэкономического исследования. При проведении данного анализа исследователь сам выбирает список интересующих параметров, задает значения 1 или более параметров с определенным числовым отклонением от их исходной точки и наблюдает за эффектами по изменениям выбранной стратегии. В насто-

**Table 6.** Cost-minimization analysis and analysis of missed opportunities of the annual therapy course per 1000 patients

Therapeutic drug	Annual therapy costs, mln rubles	CMR,	Meaning
Sunitinib 50 mg №28	1 676,9	526,2	45,7
Pazopanib 400 mg №60	1 150,7		

ящем исследовании в качестве основного параметра, определяющего чувствительность полученных результатов, была использована стоимость упаковки препарата. Был проведен анализ чувствительности, определяющий изменение показателя затрат на терапию при повышении или снижении цен на препараты в пределах 40 % с шагом 5 %.

Как уже было отмечено, проведенные расчеты показывают соотношения затрат на терапию анализируемыми препаратами при ценах, существующих на момент проведения исследования. При этом необходимо учитывать возможность перерасчета цен в соответствии с методикой расчета предельных отпускных цен на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП. Оценить прядок изменения цен на препараты, при которых полученные результаты считаются устойчивыми, позволяет анализ чувствительности. В табл. 7 приведены результаты анализа чувствительности полученных данных при повышении или снижении цен на анализируемые препараты в пределах 40 % с шагом 5 %.

Из приведенных в табл. 9 данных видно, что препарат пазопаниб остается менее затратным, чем препарат сунитиниб даже при повышении цены на пазопаниб на 35 % или снижении цены на сунитиниб на 30 %. Та-

**Table 7.** Sensitivity analysis for costs of treatment with tyrosine kinase inhibitors in a case of price changes in drug packaging

Price changes in drug packaging, %	Pazopanib, rubles.	Sunitinib, rubles.
+40	1 611 013	2 347 722
+35	1 553 477	2 263 875
+30	1 495 940	2 180 028
+25	1 438 404	2 096 181
+20	1 380 868	2 012 333
+15	1 323 332	1 928 486
+10	1 265 796	1 844 639
+5	1 208 260	1 760 792
±0	1 150 723	1 676 945
-5	1 093 187	1 593 097
-10	1 035 651	1 509 250
-15	978 115	1 425 403
-20	920 579	1 341 556
-25	863 043	1 257 708
-30	805 506	1 173 861
-35	747 970	1 090 014
-40	690 434	1 006 167

ким образом, можно заключить, что полученные результаты являются устойчивыми к колебаниям цен.

Онкологические заболевания оказывают значительный социально-экономический эффект на систему здравоохранения РФ. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет в нашей стране ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест [17]. С учетом высокой стоимости таргетной терапии и ограниченности бюджетных средств особенно актуальным становится подбор наименее затратных терапевтических подходов с целью оптимизации расходования бюджетных средств. В связи с этим была проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка применения ингибиторов тирозинкиназ при лечении распространенного ПКР. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что препарат пазопаниб является менее затратным, чем препарат сунитиниб. При этом наименее затратным оказалось применение препарата пазопаниб в упаковке 400 мг № 60. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал значительную экономическую выгоду за 5 лет при применении для таргетной терапии препарата пазопаниб вместо препарата и сунитиниб. Анализ полученных результатов показал, что переход на применение менее затратного препарата пазопаниб является экономически обоснованным и позволяет сократить расходы бюджетных средств, предоставляя возможность обеспечить лечением большее число пациентов или их перераспределения на другие нужды. Таким образом, лекарственный препарат пазопаниб является клинико-экономически обоснованной альтернативой препарату сунитиниб. Полученные результаты были нечувствительны к возможным колебаниям цен на -25...+35 %.

## Выводы

- Препарат пазопаниб является наименее затратным ингибитором тирозинкиназ для таргетной терапии 1-й линии при лечении распространенного ПКР. Затраты на терапию 1 пациента препаратом пазопаниб в течение года составят 1150723 руб. и препаратом сунитиниб – 1676945 руб. Таким образом, применение препарата пазопаниб позволит сэкономить в год на 1 пациента 526 221 руб. в сравнении с препаратом сунитиниб (снижение затрат на 31,4 %).

- На основе анализа объема закупок ингибиторов тирозинкиназ в 2014 г. было продемонстрировано, что применение препарата пазопаниб позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная стратегия позволяет дополнительно обеспечить лечением 275 пациентов на каждые 1000, что свидетельствует о повышении эффективности расходования бюджетных средств.

- Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что применение препарата пазопаниб при сохранении

существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. (21,6 %) в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014: morbidity and fatality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. (In Russ.)].
2. Vrdoljak E., Torday L., Szczylik C. et al. Pharmacoeconomic and clinical implications of sequential therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in Central and Eastern Europe, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016;17:(1)93–104, DOI: 10.1517/14656566.2016.1107043.
3. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Consequent target therapy at the disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
4. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183:131–3.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция. Онкоурология 2005;(1) :10–15. [Alyayev Y.G., Kravivin A.A. Localized and locally spread kidney cancer: nephrectomy or resection. Onkourologiya = Oncourology 2005;(1):10–15. (In Russ.)].
6. Анализ государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд в 2014 г. База данных IMS Health. [Analysis of state auctions for the purchase of such pharmaceuticals and sunitinib and pazopanib for state and municipal needs in 2014. IMS Health data base. (In Russ.)].
7. О проблеме отказа в лекарственных препаратах онкологическим пациентам в России. Отчет за 2014 год, МОД «Движение против рака», Москва, 2015. [On the problems of the refuse of pharmaceuticals to oncologic patients in Russia. Report of 2014. MRD “Anti-Cancer Movement”. M., 2015. (In Russ.)].
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24.
9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722–31.
11. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. [State sector of pharmaceuticals. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (In Russ.)].
12. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. [State registry of marginal retail prices. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (In Russ.)].
13. Ширококоряд В.И., Махсон А.Н., Борисов В.И. и др. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве. Онкоурология 2013;(3):24–9. [Shirokorad V. I., Mahson A. N., Borisov V. N. etc. First results of target therapy at kidney cancer in Moscow. Onkourologiya = Oncourology 2013;(3):24–9. (In Russ.)].
14. Федеральная служба государственной статистики <http://www.gks.ru/>. [Federal State Statistics Service <http://www.gks.ru/>. (In Russ.)].
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика 2009;2(4):10–3. [Yagudina R.I., Kulikov A. Y., Serpik V.G. Discounting at pharmacoeconomic studies. Farmakoeconomika = Pharmacoeconomica 2009;2(4):10–3. (In Russ.)].
16. Leibovich B.C., Blute M.L. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97:1663–71.
17. Онкоурология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с. [Oncourology: national guideline. Ed. by V.I. Chissov, B.Y. Alexeev, I.G. Rusakov. M.: GEOTAR-Media, 2012. 688 p. (In Russ.)].