

ТОМ 16

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2020

Неoadъювантная химиогормонотерапия
перед радикальной простатэктомией
у больных раком предстательной железы
высокого риска

Экспрессия факторов роста у больных
раком почки с опухолевым тромбозом

Осложнения радикальной цистэктомии
с различными вариантами деривации мочи

XV КОНГРЕСС

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

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал «Онкоурология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

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

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

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

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

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

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

Онкоурология. 2020.
Том 16. № 1. 1–128.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

1
ТОМ 16
'20

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Editorial Office:

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek

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

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

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2020.
Vol. 16. No 1. 1–128.
© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

1
VOL. 16
'20

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	16
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, И.В. Тимофеев, Н.Л. Вашакмадзе,
Ю.А. Хоченкова, Э.Ш. Соломко, С.А. Ашуба, Д.А. Хоченков,
В.Б. Матвеев*

Экспрессия ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных почечно-клеточным раком	17
--	----

<i>Р.А. Осокин, И.А. Абоян, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов, Е.Ю. Комарова</i> Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки	27
--	----

<i>Д.В. Перлин, И.Н. Дымков, Е.А. Давыдова, А.О. Шманев, А.В. Перлина</i> Влияние доступа на ускоренное восстановление после операции при лапароскопической радикальной нефрэктомии	35
--	----

Рак предстательной железы

*Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Н.В. Маршутина, К.М. Ньюшко, И.М. Шевчук,
М.Р. Назиров, Б.Я. Алексеев, С.А. Пирогов, Е.Ф. Юрков, В.Г. Гитис, А.Д. Каприн*

Валидация пороговых решающих правил и калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенного для уточнения стадии рака предстательной железы до начала лечения	43
---	----

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

Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска.	54
--	----

Рецензия на статью «Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска»	64
---	----

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

Оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом в повседневной клинической практике. Результаты российского многоцентрового проспективного исследования	66
--	----

Рак мочевого пузыря

Т.Н. Мусеев

Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза. 78

С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин

Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии в группе высокого анестезиологического риска. 90

Рецензия на статью «Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии в группе высокого анестезиологического риска». 99

ОБЗОРЫ

А.А. Ширяев, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Окишев, Ю.А. Ким, М.С. Федина, П.И. Быков, Д.Ю. Пушкарёв

Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. 100

В.К. Осетник, Э.М. Мамиев, И.Б. Джалилов, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарёв

Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении. 106

ЛЕКЦИЯ

Т.Ю. Кочетова, В.В. Крылов, К.М. Петросян, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Рекомендации по клиническому применению. 114

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв

Возможный алгоритм ведения больных раком предстательной железы в условиях пандемии коронавирусной инфекции. 124

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	16
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya, I.V. Tsimafeyeu, N.L. Vashakmadze,
Yu.A. Khochenkova, E.Sh. Solomko, S.A. Ashuba, D.A. Khochenkov,
V.B. Matveev*

Expression of growth factors and tyrosine kinase receptors in the primary tumor and tumor thrombus cells in patients with renal cell carcinoma	17
--	----

R.A. Osokin, I.A. Aboyan, E.F. Komarova, A.Yu. Maksimov, E.Yu. Komarova

Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer.	27
---	----

D.V. Perlin, I.N. Dymkov, E.A. Davydova, A.O. Shmanev, A.V. Perlina

Influence of surgical approach on enhanced recovery after surgery in laparoscopic radical nephrectomy	35
---	----

Prostate cancer

*N.S. Sergeeva, T.E. Skachkova, N.V. Marshutina, K.M. Nushko,
I.M. Shevchuk, M.R. Nazirov, B.Ya. Alekseev, S.A. Pirogov,
E.F. Yurkov, V.G. Gitis, A.D. Kaprin*

The validation of threshold decision rules and calculator for APhiG algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment	43
---	----

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

Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer	54
---	----

Review of the article "Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer"	64
---	----

B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk

Evaluation of the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel chemotherapy in daily clinical practice. Results of a Russian multicenter prospective study	66
---	----

Urinary bladder cancer*T.N. Musayev*

Early complications of radical cystectomy with various types of urine diversion: prognostic factors analysis	78
---	----

S.V. Shkodkin, Yu.B. Idashkin

Choice of urine derivation method after radical cystectomy in the high anesthesiological risk group	90
--	----

Review of the article "Choice of urine derivation method after radical cystectomy in the high anesthesiological risk group"	99
--	----

REVIEWS*A.A. Shiryayev, A.V. Govorov, A.O. Vasieliev, A.V. Okishev, Yu.A. Kim,
M.S. Fedina, P.I. Bykov, D.Yu. Pushkar*

Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer	100
---	-----

V.K. Osetnik, E.M. Mamizhev, I.B. Dzalilov, A.S. Artemyeva, V.A. Kushnarev

Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment.	106
--	-----

LECTURE*T.Yu. Kochetova, V.V. Krylov, K.M. Petrosyan, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov,
B.Ya. Alekseev, V.B. Matveev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*

Radium chloride [223Ra] for patients with prostate cancer and skeletal metastases. Clinical recommendations	114
--	-----

TOPICAL PROBLEM*V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.P. Trofimova, S.I. Tkachev*

Potential algorithm of prostate cancer management during the pandemic of coronavirus infection (COVID-19)	124
--	-----

Благодарность рецензентам

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

В 2020 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 80 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, академику РАН профессору О.Б. Лорану, члену-корреспонденту НАН Беларуси профессору С.А. Красному, члену-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору А.З. Винарову, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору С.Б. Петрову, профессору С.Л. Полякову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широко-раду, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. А.С. Портянко, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. В.А. Черняеву за тщательный анализ статей 1-го выпуска журнала за 2020 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

In 2020, the journal's pool of external reviewers consists of 80 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskii; Academician of Russian Academy of Sciences, Professor O.B. Loran; the corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasnyy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor A.Z. Vinarov; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor S.B. Petrov; Professor S.L. Polyakov; Professor K.M. Figin; Professor V.I. Shirokorad; M.I. Volkova, DMSc; A.S. Portyanko, DMSc; N.A. Gorban, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; K.M. Nushko, PhD; V.A. Chernyaev, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2020.

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

Экспрессия ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных почечно-клеточным раком

М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская¹, И.В. Тимофеев², Н.Л. Вашакмадзе¹, Ю.А. Хоченкова¹,
Э.Ш. Соломко¹, С.А. Ашуба¹, Д.А. Хоченков^{1,3}, В.Б. Матвеев¹

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

²АНО «Бюро по изучению рака почки»; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2;

³ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»; Россия, 445020 Тольятти, Белорусская ул., 14

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — провести изучение экспрессии и прогностической значимости фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2) и их рецепторов VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2, а также рецепторов фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGFR-α, PDGFR-β) в клетках парных образцов первичной опухоли и опухолевого тромба у больных почечно-клеточным раком (ПКР).

Материалы и методы. Экспрессию VEGF-A, FGF-2, VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR-α, -β изучали в парных операционных образцах опухоли почки и опухолевого тромба 25 больных светлоклеточным ПКР pT3a–T4N0–1M0–1, осложненным опухолевым венозным тромбозом, при помощи иммуногистохимического окрашивания с полуколичественной оценкой. Провели анализ корреляции выявленных уровней экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ с характеристиками опухолевого процесса и оценку их влияния на исход ПКР.

Результаты. В цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли и опухолевого тромба у больных ПКР экспрессировались VEGF-A, FGF-2, а также VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR-α, -β. Клетки опухолевого тромба характеризовались более низкой экспрессией VEGFR-1, -2, PDGFR-α ($p < 0,05$ для всех) и тенденцией к более низкой экспрессии VEGF-A ($p = 0,060$), FGF-2 ($p = 0,046$), FGFR-1 ($p = 0,077$) и FGFR-2 ($p = 0,090$) по сравнению с клетками первичной опухоли почки. Была выявлена прямая корреляция между степенью дифференцировки G и уровнями экспрессии VEGFR-1 ($p = 0,035$) и FGFR-1 ($p = 0,022$) в клетках первичной опухоли, а также между инвазией опухолевого тромба в венозную стенку и уровнями экспрессии VEGFR-1 ($p = 0,023$) и FGFR-2 ($p = 0,005$) на клетках тромба. Было отмечено неблагоприятное влияние на общую выживаемость (ОВ) больных ПКР гиперэкспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли ($p = 0,011$), а также тенденция к снижению ОВ при гиперэкспрессии VEGFR-2 ($p = 0,093$) и гипоекспрессии VEGF-A ($p = 0,095$) в клетках опухолевого тромба. Однолетняя ОВ пациентов с ≥ 2 выделенными факторами риска — 27,3 %, < 2 факторами риска — 87,5 % ($p = 0,004$).

Заключение. Клетки опухолевого тромба у больных ПКР экспрессируют VEGF-A, FGF-2, VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR-α, -β менее активно, чем клетки первичной опухоли. Гиперэкспрессия ростовых факторов и тирозинкиназ коррелирует со степенью дифференцировки G и инвазией венозной стенки. Гиперэкспрессия VEGFR-2 в первичной опухоли и тромбе в сочетании с гипоекспрессией VEGF-A в тромбе ассоциирована со снижением ОВ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолевый венозный тромбоз, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), рецепторы VEGFR-1, -2, FGFR-1, -2, рецепторы фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGFR-α, PDGFR-β)

Для цитирования: Волкова М.И., Ольшанская А.С., Тимофеев И.В. и др. Экспрессия ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2020;16(1):17–26.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-17-26



Expression of growth factors and tyrosine kinase receptors in the primary tumor and tumor thrombus cells in patients with renal cell carcinoma

M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya¹, I.V. Tsimafev², N.L. Vashakmadze¹, Yu.A. Khochenkova¹, E.Sh. Solomko¹,
S.A. Ashuba¹, D.A. Khochenkov^{1,3}, V.B. Matveev¹

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

²Kidney Cancer Research Bureau; 2 Pereulok Mayakovskogo, Moscow 109147, Russia;

³Togliatti State University; 14 Belorusskaya St., Togliatti 445020, Russia

Objective: to assess the expression and prognostic value of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), fibroblast growth factor 2 (FGF-2) and their receptors VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2, as well as platelet-derived growth factor receptors (PDGFR- α , PDGFR- β) in paired samples of primary tumors and tumor thrombi in renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods. Expression of VEGF-A, FGF-2, VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β was studied in paired surgical samples of primary tumors and tumor thrombi in 25 patients with clear cell RCC pT3a–T4N0–1M0–1 and tumor venous thrombosis by immunohistochemical assay using the appropriate Abcam/Santa Cruz Biotech antibodies from the immunohistochemical staining kit Invitrogen. Expression levels were evaluated by a semi-quantitative method (H-score). The analysis of the correlation between expression levels of VEGF-A, FGF-2, VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β and RCC characteristics, as well as evaluation of their influence on the outcome of RCC were performed.

Results. VEGF-A, FGF-2, as well as VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β were expressed in the cytoplasm and on the membrane of the primary tumor and tumor thrombus cells in RCC patients. Tumor thrombus cells were characterized by lower expression of VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR- α ($p < 0.05$ for all) and tendency to lower expression of VEGF-A ($p = 0.060$), FGF-2 ($p = 0.046$), FGFR-1 ($p = 0.077$) and FGFR-2 ($p = 0.090$) compared with primary tumor cells. RCC Furman grade correlated with the expression levels of VEGFR-1 ($p = 0.035$) and FGFR-1 ($p = 0.022$) in the primary tumor cells, tumor invasion into venous wall correlated with the expression levels of VEGFR-1 ($p = 0.023$) and FGFR-2 ($p = 0.005$) on the thrombus cells. VEGFR-2 overexpression in the primary tumor cells was associated with significant decrease of overall survival (OS) rate ($p = 0.011$). There was a tendency to OS deterioration in cases with overexpression of VEGFR-2 ($p = 0.093$) and VEGF-A ($p = 0.095$) in the tumor thrombus cells. One-year OS in patients with ≥ 2 identified risk factors was 27.3 %, < 2 risk factors – 87.5 % ($p = 0.004$).

Conclusion. Tumor thrombus cells in RCC patients expressed VEGF-A, FGF-2, VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β less active than the cells of the primary tumor. Overexpression of growth factors and tyrosine kinases correlated with RCC Furman grade and tumor venous wall invasion. Overexpression of VEGFR-2 in both primary tumor and thrombus cells in combination with hypoexpression of VEGF-A in the thrombus negatively influenced on OS.

Key words: renal cell carcinoma, tumor venous thrombosis, vascular endothelial growth factor (VEGF-A), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), VEGFR-1, -2 receptors, FGFR-1, -2, platelet-derived growth factor receptors (PDGFR- α , PDGFR- β)

For citation: Volkova M.I., Olshanskaya A.S., Tsimafeyev I.V. et al. Expression of growth factors and tyrosine kinase receptors in the primary tumor and tumor thrombus cells in patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):17–26. (In Russ.).

Введение

Специфической особенностью почечно-клеточного рака (ПКР) является способность к инвазии в венозную систему почки и распространению опухоли в крупные вены с формированием опухолевого тромбоза почечной вены, нижней полой вены (НПВ) и правых камер сердца. По данным разных авторов, частота венозной инвазии достигает 4–10 %, при этом от 2 до 16 % опухолевых тромбов достигает правого предсердия [1, 2]. Светлоклеточный вариант ПКР ассоциирован с наиболее высоким риском опухолевой венозной инвазии, реже тромбозы наблюдаются при хромофобном и папиллярном раке почки [3]. Опухолевые тромбы чаще всего являются флотирующими и фиксированы к стенке НПВ только в области устья почечной вены [4, 5]. Однако у 14 % пациентов имеется истинное врастание опухоли в стенку НПВ [3]. Несмотря на огромное количество исследований, посвященных широкому спектру вопросов диагностики и лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом, в доступной нам литературе мы не обнаружили работ, посвященных экспрессии проангиогенных факторов, регулируемых гипоксия-индуцированным фактором (HIF), в клетках опухолевого тромба.

Цель исследования — изучение экспрессии и прогностической значимости фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2) и их рецепторов VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2, а также

рецепторов фактора роста тромбоцитарного происхождения PDGFR- α и PDGFR- β в клетках парных образцов первичной опухоли и опухолевого тромба у больных ПКР.

Материалы и методы

Характеристика больных ПКР. В исследование были включены 25 больных ПКР pT3a–T4N0–1M0–1, осложненным опухолевым венозным тромбозом. Медиана возраста пациентов составила 62,0 (35–74) года, соотношение мужчин и женщин равнялось 2,6:1. У 24 (96,0 %) пациентов имело место одностороннее, у 1 (4,0 %) — двухстороннее опухолевое поражение почек. Медиана диаметра опухоли, распространявшейся в венозный просвет, составила 12,0 (4,5–26,0) см. У всех пациентов имелся опухолевый венозный тромбоз (поддиафрагмальный — 18 (72,0 %), наддиафрагмальный — 7 (28,0 %)). Отдаленные метастазы на момент хирургического вмешательства были диагностированы у 15 (60,0 %) пациентов. Солитарные метастазы имели место в 3 (12,0 %) наблюдениях, метастатическое поражение одного органа выявлено в 12 (48,0 %) случаях. У большинства больных метастазы локализовались в легких (12 (48,0 %)); у 3 (12,0 %) пациентов имелись метастазы в надпочечнике, у 2 (8,0 %) — в костях и у 2 (8,0 %) — в печени.

Всем больным была выполнена нефрэктомия, тромбэктомия, забрюшинная лимфодиссекция. Удаление

отдаленных метастазов произведено в 5 случаях (адреналэктомия — 3 (12,0 %), резекция печени — 1 (4,0 %), резекция легкого — 1 (4,0 %)). Все определяемые опухолевые очаги удалось удалить в 12 (48,0 %) наблюдениях, 13 (52,0 %) операций носили циторедуктивный характер.

Гистологическое исследование выявило светлоклеточный вариант ПКР во всех удаленных образцах. Степень дифференцировки опухоли G_2 имела место в 7 (28,0 %), G_3 — в 13 (52,0 %), G_4 — в 25 (20,0 %) препаратах. Вращение опухоли в паранефрий определялось в 14 (56,0 %) случаях, истинная инвазия тромба в венозную стенку — в 2 (8,0 %) операционных образцах. Категория pT расценена как pT3a у 4 (16,0 %), pT3b — у 13 (52,0 %), pT3c — у 7 (28,0 %), pT4 — у 1 (4,0 %) пациента. Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены у 9 (36,0 %) больных, при этом поражение более одного лимфатического узла имело место в 6 (24,0 %) наблюдениях. Опухолевый тромб и удаленные метастазы имели строение, аналогичное первичной опухоли, во всех случаях.

Из 13 пациентов, подвергнутых циторедуктивной операции, системное лекарственное лечение проводилось 10 (76,9 %) (цитокриновая терапия — 2 (15,4 %), антиангиогенная таргетная терапия — 8 (61,5 %)). Больные, которым была выполнена радикальная нефрэктомия, тромбэктомия, забрюшинная лимфодиссекция, находились под динамическим наблюдением и противоопухолевой терапии не получали.

Методика иммуногистохимического исследования. Для исследования использовали парные образцы опухоли почки и опухолевого тромба, полученные при хирургическом удалении новообразования. В работе были использованы антитела к рецепторам и ростовым факторам: anti-VEGFR-1 (ab2350 Abcam), anti-VEGFR-2 (A-3, SantaCruz), anti-PDGFR- α (C-20, SantaCruz), anti-PDGFR- β (P-20, SantaCruz), anti-FGFR-1 (M2F12, SantaCruz), anti-FGFR-2 (C-8, SantaCruz), anti-FGF-2 (G-2, SantaCruz), anti-VEGF (VG-1, Dako). Микросрезы рака почки депарафинировали и регидратировали при последовательной обработке в ксилоле и спирте. «Демаскировку» антигенов выполняли при нагревании срезов в течение 30 мин при 95 °C в цитратном (pH 6,0) или Трис-буфере (pH 9,0) (Dako). Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали с 3 % перекисью водорода 5 мин. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина при комнатной температуре. Первичные антитела к рецепторным тирозинкиназам или факторам роста VEGF, FGF-2 инкубировали при +4 °C в течение 18 ч. Для проявки антител использовали набор REAL™ EnVision™ Detection System, Peroxidase/DAB+ Rabbit/Mouse (Dako). Срезы окрашивали гематоксилином Майера (Sigma), дегидрати-

ровали при последовательной обработке в ксилоле и спирте и заключали под покровное стекло. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Nikon Eclipse 50i при увеличении 200.

Экспрессию оценивали полуколичественным методом определения интенсивности окрашивания (0, 1+, 2+ и 3+) и подсчетом относительного количества окрашенных клеток, выраженного в процентах (0–100 %). Значение уровня экспрессии по иммуногистохимической шкале (H-score, HS) рассчитывали путем умножения процента окрашенных клеток на показатель интенсивности окрашивания [6].

Методы статистической обработки данных. Все данные пациентов были внесены в базу данных на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем $< 0,05$. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых факторов, наиболее значимое для составления прогноза. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали у всех пациентов от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти, безрецидивную выживаемость (БРВ) — от даты хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива у пациентов, подвергнутых радикальной операции, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования у больных метастатическим ПКР. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Результаты

В цитоплазме и на мембране клеток опухолевого тромба так же, как и клеток первичной опухоли у больных раком почки экспрессировались VEGF-A,

Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого венозного тромба у больных почечно-клеточным раком (n = 25)

Expression of growth factors and receptor tyrosine kinases in primary tumor cells and tumor venous thrombus cells in patients with renal cell carcinoma (n = 25)

Ростовые факторы и рецепторы тирозинкиназ Growth factors and receptor tyrosine kinases	Экспрессия, средняя $\pm$ σ , HS Expression, mean $\pm$ σ , HS		Значимость двухсторонняя 2-tailed significance
	Клетки опухоли почки Kidney tumor cells	Клетки опухолевого тромба Tumor thrombus cells	
VEGF-A	21,2 $\pm$ 5,0	9,2 $\pm$ 3,6	0,060
FGF-2	58,0 $\pm$ 9,6	33,2 $\pm$ 7,3	0,046
VEGFR-1	156,4 $\pm$ 13,1	79,6 $\pm$ 9,3	<0,0001
VEGFR-2	88,4 $\pm$ 10,1	45,6 $\pm$ 7,5	0,001
PDGFR- α	98,8 $\pm$ 12,9	52,4 $\pm$ 9,8	0,006
PDGFR- β	38,4 $\pm$ 9,4	24,0 $\pm$ 6,5	0,216
FGFR-1	2,4 $\pm$ 1,3	0,0 $\pm$ 0,0	0,077
FGFR-2	52,4 $\pm$ 9,4	30,8 $\pm$ 8,2	0,090

Примечание. HS — H-score.

Note. HS — H-score.

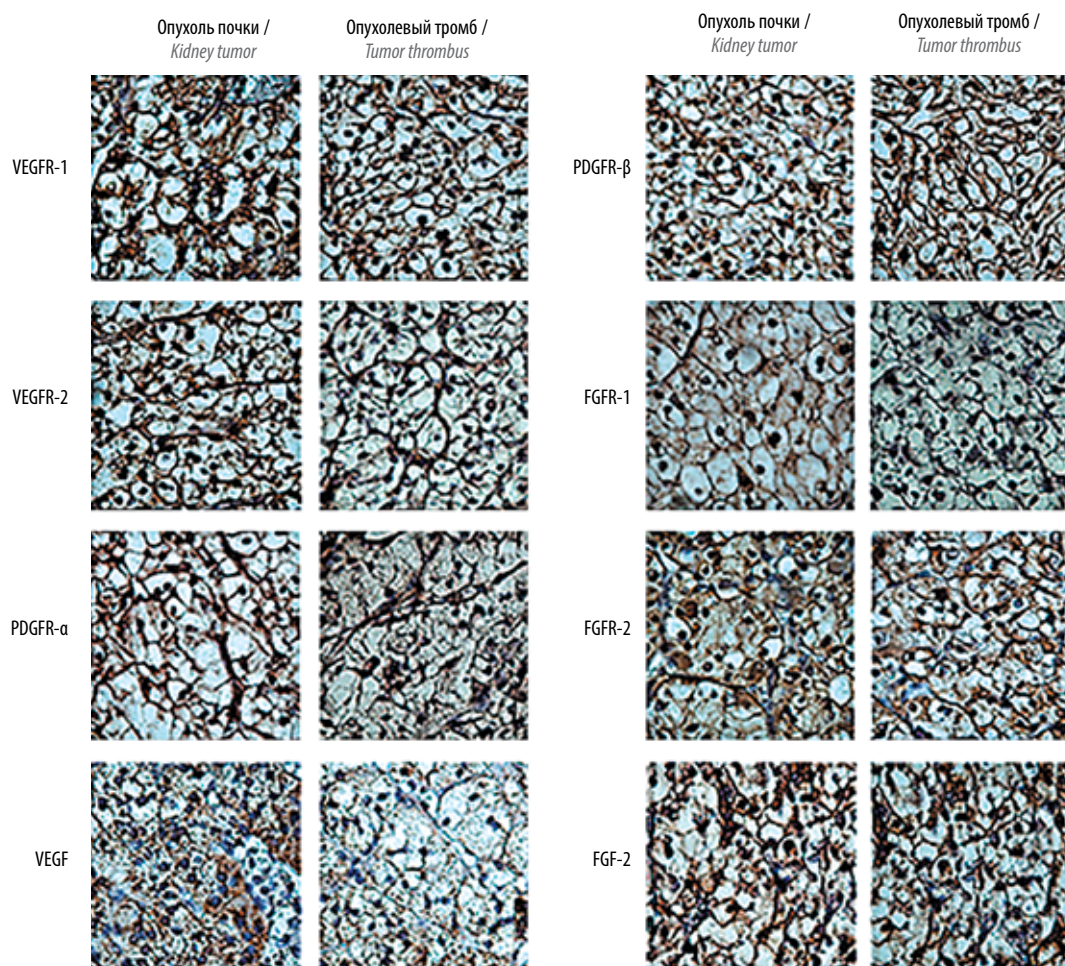


Рис. 1. Экспрессия ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в первичной опухоли и опухолевом тромбе (шкала 50 мкм)

Fig. 1. Expression of growth factors and receptor tyrosine kinases in primary tumor and tumor thrombus (50 μ m scale)

FGF-2, а также VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β (рис. 1). Уровни экспрессии перечисленных маркеров приведены в таблице. При иммуногистохимическом анализе выявлено, что клетки опухолевого тромба характеризуются тенденцией к более низкой экспрессии ростовых факторов VEGF-A ($p = 0,060$) и FGF-2 ($p = 0,046$), достоверно более низкой экспрессией рецепторов VEGFR-1, -2, PDGFR- α ($p < 0,05$ для всех), а также тенденцией к более низкой экспрессии FGFR-1 ($p = 0,077$) и FGFR-2 ($p = 0,090$) по сравнению с клетками первичной опухоли почки.

Для оценки возможной взаимосвязи уровней экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках опухоли и опухолевого тромба с характеристиками опухолевого процесса (степень дифференцировки, размер первичной опухоли, протяженность опухолевого венозного тромба, вращение опухоли почки в паранефрий, категории pT, pN, M) был проведен корреляционный анализ. Степень дифференцировки G была прямо взаимосвязана с уровнем экспрессии VEGFR-1 ($r = 0,423$; $p = 0,035$) и FGFR-1 в клетках опухоли ($r = 0,455$; $p = 0,022$). Отмечена прямая значимая корреляция инвазии опухолевого тромба в венозную стенку и уровней экспрессии VEGFR-1 ($r = 0,454$; $p = 0,023$) и FGFR-2 ($r = 0,544$; $p = 0,005$) на клетках внутрисосудистой опухоли. Других значимых взаимосвязей не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

Медиана наблюдения за всеми 25 больными составила 16,4 (0,3–74,5) мес. Рецидивы развились у 5 (41,7 %) из 12 радикально оперированных больных, в среднем через 6 (1–11) мес после хирургического вмешательства. Во всех случаях отмечено появление отдаленных метастазов, что послужило показанием к назначению системной антиангиогенной терапии. Четырнадцать (56,0 %) из 25 больных живы (7 (28,0 %) – без признаков болезни, 7 (28,0 %) – с метастазами), 11 (44,0 %) пациентов умерли от прогрессирования ПКР. Медиана ОБ и специфической выживаемости всех пациентов составила 43,7 мес, медиана БРВ радикально оперированных больных – 11,2 мес, медиана ВБП у нерадикально оперированных пациентов на фоне 1-й линии терапии равнялась 10,3 мес.

Несмотря на ухудшение показателей ОБ у пациентов с общепризнанными факторами риска, в однофакторном анализе разница результатов между подгруппами пациентов в небольшой когорте исследования не достигла статистической значимости. Отмечено недостоверное снижение ОБ у больных с высокой категорией pT (медиана для пациентов с категорией pT3 – 43,7 мес, pT4 – 5,8 мес; $p = 0,098$), категорией pN+ (медиана для пациентов с категорией pN0 – 43,7 мес, pN+ – 15,7 мес; $p = 0,899$) и категорией M+ (медиана для пациентов с категорией M0 не достигнута, M+ – 15,7 мес; $p = 0,302$). Степень дифференцировки G₄ имела строгую тенденцию к негативному влиянию

на ОБ (медиана для пациентов с опухолями G_{2–3} – 43,7 мес, G₄ – 4,7 мес; $p = 0,054$). Медиана ОБ радикально оперированных больных была недостоверно выше, чем у пациентов, подвергнутых циторедуктивным операциям (не достигнута против 15,7 мес; $p = 0,288$). В связи с отсутствием смертей, не обусловленных прогрессированием ПКР, отдельный анализ факторов риска специфической выживаемости не проводился. В однофакторном анализе не выявлено факторов риска БРВ радикально оперированных пациентов и ВБП больных, подвергнутых циторедуктивным вмешательствам.

Проведена оценка ценности уровней экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках опухоли почки и опухолевого тромба для прогнозирования развития рецидивов ПКР после радикального хирургического лечения, прогрессирования опухолевого процесса после циторедуктивных операций и смерти от прогрессирования ПКР. Предикторами прогрессирования ПКР после циторедуктивных операций являлись уровни экспрессии VEGFR-1 в клетках первичной опухоли ($p = 0,064$) и VEGF-A в клетках опухолевого тромба ($p = 0,019$). В связи с малым числом наблюдений в подгруппах выделить пограничные значения данных маркеров не удалось. Статистически значимое влияние на риск смерти от прогрессирования ПКР оказывали уровни экспрессии VEGFR-1 ($p = 0,009$) и VEGFR-2 ($p = 0,008$) в клетках первичной опухоли, а также уровни продукции VEGFR-2 ($p = 0,040$) и VEGF-A ($p = 0,059$) в клетках опухолевого тромба. Значимой прогностической ценности уровней экспрессии FGF-2 и других рецепторов тирозинкиназ не выявлено.

На следующем этапе был произведен поиск пограничных значений уровней экспрессии маркеров, влияющих на ОБ. Медиана ОБ больных с экспрессией VEGFR-1 в клетках первичной опухоли ≥ 90 HS составила 15,6 мес, пациентов с экспрессией < 90 HS не достигнута; разница результатов между группами статистически незначима ($p = 0,230$). Медиана ОБ больных с экспрессией VEGFR-2 в клетках первичной опухоли ≥ 95 HS составила 6,0 мес, пациентов с экспрессией < 95 HS – 52,1 мес ($p = 0,011$) (рис. 2). Медиана ОБ больных с экспрессией VEGFR-2 в клетках опухолевого тромба ≥ 40 HS составила 7,4 мес, пациентов с экспрессией < 40 HS не достигнута; имеется тенденция к значимому различию результатов между группами ($p = 0,093$) (рис. 3). Медиана ОБ больных с экспрессией VEGF-A в клетках опухолевого тромба < 15 HS составила 15,7 мес, пациентов с экспрессией ≥ 15 HS не достигнута; имеется тенденция к значимому различию результатов между группами ($p = 0,095$) (рис. 4).

В многофакторном анализе дискретных независимых факторов риска ОБ не выделено.

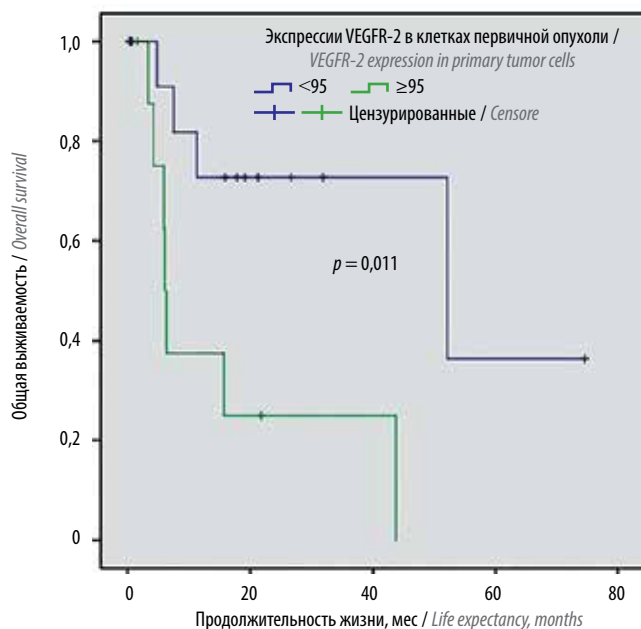


Рис. 2. Общая выживаемость оперированных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от экспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли

Fig. 2. Overall survival of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis after surgery depending on VEGFR-2 expression in primary tumor cells

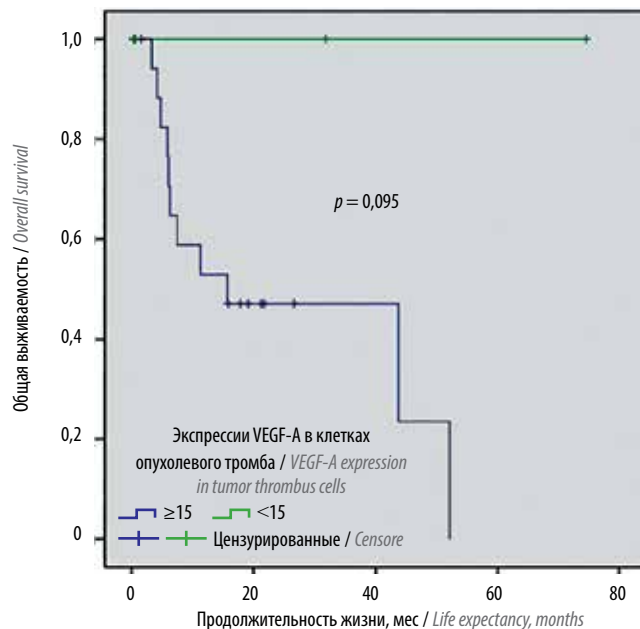


Рис. 4. Общая выживаемость оперированных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от экспрессии VEGF-A в клетках опухолевого тромба

Fig. 4. Overall survival of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis depending on VEGF-A expression in tumor thrombus cells

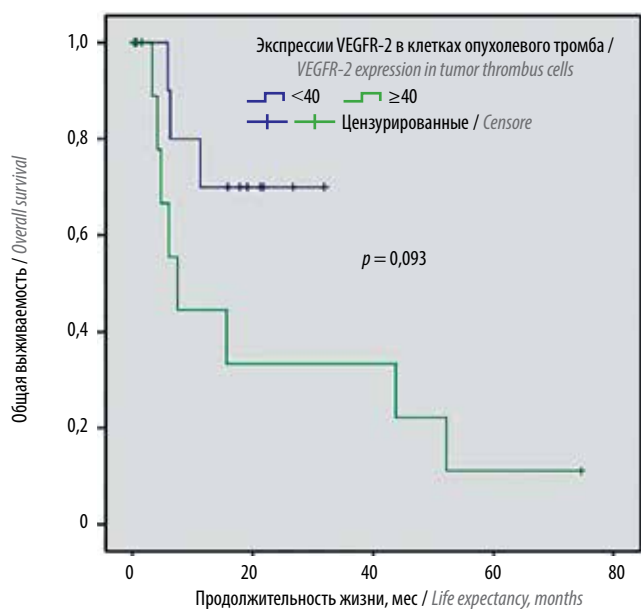


Рис. 3. Общая выживаемость оперированных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от экспрессии VEGFR-2 в клетках опухолевого тромба

Fig. 3. Overall survival of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis after surgery depending on VEGFR-2 expression in tumor thrombus cells

Проведен многофакторный анализ ОВ, в который в качестве потенциальных факторов риска включены количество признаков (от 0 до 4) и комбинации количества признаков (0 или 1–4, 0–1 или 2–4, 0–2 или

3–4, 0–3 или 4), оказывавших негативное влияние на ОВ, по данным однофакторного анализа (экспрессия VEGFR-2 в клетках первичной опухоли ≥ 95 HS, экспрессия VEGFR-2 ≥ 40 HS и VEGF-A < 15 HS в клетках опухолевого тромба, степень дифференцировки G_{3-4}). Независимым негативным прогностическим влиянием на ОВ обладало наличие ≥ 3 перечисленных выше факторов риска (отношение рисков 1,8; 95 % доверительный интервал 1,1–3,1; $p = 0,026$). Пациенты с < 3 факторами риска имели достоверно более высокую 1-летнюю ОВ по сравнению с больными, имевшими ≥ 3 фактора риска (77,8 и 30,0 % соответственно; медиана не достигнута и 6,0 мес соответственно; $p = 0,012$) (рис. 5). Предсказательная точность – 83,8 % ($p = 0,004$).

Проведен многофакторный анализ ОВ, в который в качестве потенциальных факторов риска включены количество молекулярных признаков (от 0 до 3) и комбинации количества признаков (0 или 1–3, 0–1 или 2–3, 0–2 или 3), оказывавших негативное влияние на ОВ, по данным однофакторного анализа (экспрессия VEGFR-2 в клетках первичной опухоли ≥ 95 HS, экспрессия VEGFR-2 ≥ 40 HS и VEGF-A < 15 HS в клетках опухолевого тромба). Независимым негативным прогностическим влиянием на ОВ обладало наличие ≥ 2 перечисленных выше факторов риска (отношение рисков 3,4; 95 % доверительный интервал 1,2–9,5; $p = 0,021$). Однолетняя выживаемость пациентов с ≥ 2 факторами риска составила 27,3 % (медиана 6,2 мес), < 2 факторов

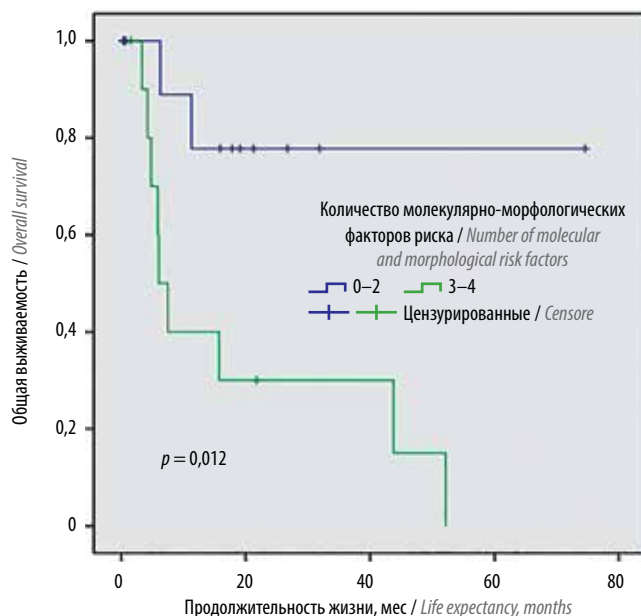


Рис. 5. Общая выживаемость оперированных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от количества факторов риска (степени анаплазии опухоли G_{3-4} , экспрессии VEGFR-1 в клетках первичной опухоли ≥ 95 HS, экспрессии VEGFR-2 ≥ 40 HS и VEGF-A < 15 HS в клетках опухолевого тромба). Здесь и на рис. 6: HS – H-score

Fig. 5. Overall survival of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis after surgery depending on the quantity of risk factors (G_{3-4} tumor anaplasia, VEGFR-1 expression in primary tumor cells ≥ 95 HS, VEGFR-2 expression ≥ 40 HS and VEGF-A < 15 HS in tumor thrombus cells). Here and in the fig. 6: HS – H-score

риска – 87,5 % (медиана не достигнута) ($p = 0,004$). Предсказательная точность – 88,3 % ($p = 0,001$) (рис. 6).

Обсуждение

Наиболее распространенным вариантом рака почки является светлоклеточный ПКР [7], ассоциированный с высокой частотой инактивирующих мутаций гена фон Гиппеля–Линдау, приводящих к гиперэкспрессии HIF и HIF-зависимых сигнальных путей, прежде всего VEGF/VEGFR, FGF/FGFR и PDGF/PDGFR [8]. HIF-зависимые ростовые факторы и их рецепторы принимают участие в регуляции опухолевого ангиогенеза, митогенеза, а также формировании опухолевого микроокружения и являются основными мишенями таргетной терапии ПКР [9–12]. Продукция VEGF/VEGFR, FGF/FGFR и PDGF/PDGFR при раке почки изучалась в клетках первичной опухоли и эндотелия сосудов. Влияние HIF-зависимых молекул на процесс опухолевой венозной инвазии, являющейся специфическим свойством ПКР, ранее не исследовалось.

Насколько мы можем судить, в нашей работе впервые продемонстрировано, что клетки опухолевого тромба так же, как и клетки первичной опухоли экспрессируют HIF-зависимые факторы роста и рецепторы

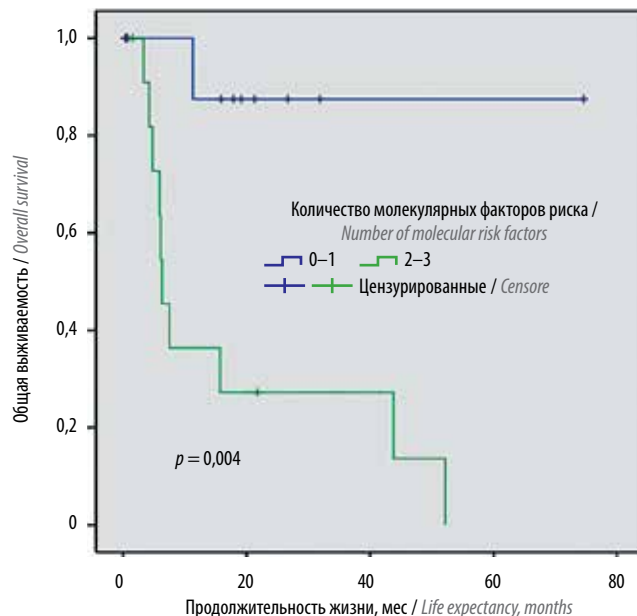


Рис. 6. Общая выживаемость оперированных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от количества молекулярных факторов риска (экспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли ≥ 95 HS, экспрессии VEGFR-2 ≥ 40 HS и VEGF-A < 15 HS в клетках опухолевого тромба)

Fig. 6. Overall survival of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis after surgery depending on the quantity of molecular risk factors (VEGFR-2 expression in primary tumor cells ≥ 95 HS, VEGFR-2 expression ≥ 40 HS and VEGF-A < 15 HS in tumor thrombus cells)

тирозинкиназ VEGF/VEGFR, FGF/FGFR и PDGFR у больных ПКР. Однако клетки, формирующие опухолевый тромб, характеризуются меньшим уровнем экспрессии перечисленных HIF-зависимых молекул по сравнению с клетками первичной опухоли почки. Теоретически растворимые формы VEGF и FGF, концентрация которых повышена в сыворотке крови у больных ПКР [9–17], могут акцептироваться тирозинкиназами клеток опухолевого тромба, что способно снизить их потребность в самостоятельной продукции ростовых факторов. Еще одним источником ростовых факторов и тирозинкиназ для опухолевого тромба, несомненно, является опухоль почки. Хотя относительно низкая экспрессия тирозинкиназных рецепторов на клетках опухолевого тромба указывает на невысокую потребность внутрисосудистой опухоли в ростовых факторах. Наиболее вероятным объяснением этому факту являются молекулярно-генетические различия между клетками опухолевого тромба и первичной опухоли. Также нельзя скидывать со счетов, что помимо HIF-зависимых сигнальных путей существует значительное количество механических факторов, позволяющих распространяться опухоли по венозному просвету с большей легкостью по сравнению с ростом первичной опухоли почки, включая жидкостную плотность среды, направление тока крови, соответствующее вектору роста внутрисосудистой опухоли,

и отрицательное давление в НПВ, создаваемое в фазу сердечной диастолы.

В нашей серии наблюдений гиперэкспрессия рецепторов VEGFR-1 и FGFR-1 на опухолевых клетках прямо коррелировала со степенью дифференцировки G. Кроме того, отмечена прямая значимая взаимосвязь инвазии опухолевого тромба в венозную стенку и уровней экспрессии VEGFR-1 и FGFR-2 на клетках внутрисосудистой опухоли. Наши данные в отношении VEGFR-1 сходны с результатами Н. Kluge и соавт. (2008), которые отметили, что экспрессия VEGFR прямо коррелировала со степенью дифференцировки опухоли в 334 образцах ПКР [18]. Напротив, S. Lkhagvadorj и соавт. (2014) показали, что более высокая экспрессия VEGFR-1 прямо взаимосвязана с низкой степенью дифференцировки опухоли по Фурману и отсутствием инвазии тканей почечного синуса в 126 образцах ткани светлоклеточного ПКР [19]. В нескольких работах отмечено негативное влияние повышенной экспрессии FGF/FGFR на прогноз больных ПКР, хотя авторы не указывают на корреляцию продукции тирозинкиназ со степенью дифференцировки опухоли и распространенностью опухолевого процесса [12, 20, 21].

Несмотря на ухудшение показателей ОБ у пациентов с общепризнанными факторами риска, в однофакторном анализе разница результатов между подгруппами пациентов в небольшой когорте нашего исследования не достигла статистической значимости. Только степень дифференцировки G₄ имела строгую тенденцию к негативному влиянию на ОБ. Тем не менее нам удалось выявить влияние экспрессии ростовых факторов и их рецепторов на прогноз больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом. В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на ОБ пациентов, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, гиперэкспрессии VEGFR-2 ≥95 HS в клетках первичной опухоли, а также тенденция к снижению ОБ при гиперэкспрессии VEGFR-2 ≥40 HS и гипоекспрессии VEGF-A

<15 HS в клетках опухолевого тромба. Наибольшую прогностическую значимость имела гиперэкспрессия VEGFR-2 в клетках первичной опухоли. Это отчасти соответствует результатам Н. Kluge и соавт. (2008), показавшим, что высокая экспрессия VEGFR в клетках опухоли почки являлась независимым фактором ОБ больных ПКР [18].

Гипоекспрессия VEGF-A в клетках тромба коррелировала с ухудшением прогноза. Мы полагаем, что это может быть обусловлено быстрым связыванием ростовых факторов чрезмерным количеством специфичных тирозинкиназных рецепторов в клетках ПКР. Косвенным свидетельством этой гипотезе служит наиболее выраженное ухудшение прогноза при повышенной экспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли и тромба в сочетании с гипоекспрессией VEGFR-A. Однолетняя выживаемость пациентов с ≥2 факторами риска составила 27,3 %, <2 факторов риска – 87,5 % ($p = 0,004$).

Заключение

Таким образом, клетки ПКР, формирующие опухолевый тромб, характеризуются меньшим уровнем экспрессии ростовых факторов VEGF-A и FGF-2, а также рецепторов VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR-α по сравнению с клетками первичной опухоли почки. Инвазия опухолевого тромба в венозную стенку может быть ассоциирована с гиперэкспрессией VEGFR-1 и FGFR-1 в клетках первичной опухоли, а также VEGFR-1 и FGFR-2 в клетках тромба. В однофакторном анализе выявлено неблагоприятное влияние на ОБ пациентов, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, гиперэкспрессии VEGFR-2 в клетках первичной опухоли, а также тенденция к снижению ОБ при гиперэкспрессии VEGFR-2 и гипоекспрессии VEGF-A в клетках опухолевого тромба. Однолетняя выживаемость пациентов с ≥2 факторами риска составила 27,3 %, <2 факторов риска – 87,5 % ($p = 0,004$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawindy S.M., Kurian T., Kim T. et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJU Int* 2012;110(7):926–39. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11174.x.
2. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(2):452–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.053.
3. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым тромбозом. *Онкоурология* 2018;14(2):15–25. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):15–25 (In Russ.).]
4. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* 2014;66(3):584–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.029.
5. Kirkali Z., Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52(3):658–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.009.

6. Detre S., Saclani Jotti G., Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *J Clin Pathol* 1995;48(9):876–8. DOI: 10.1136/jcp.48.9.876.
7. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(6):e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017.
8. Tsimafeyeu I., Demidov L., Ta H. et al. Fibroblast growth factor pathway in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;28(15_suppl):4621. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4621.
9. Porta C., Paglino C., Imarisio I. et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *Oncology* 2013;84(2):115–22. DOI: 10.1159/000342099.
10. Paule B., Bastien L., Deslandes E. et al. Soluble isoforms of vascular endothelial growth factor are predictors of response to sunitinib in metastatic renal cell carcinomas. *PLoS One* 2010;5(5):e10715. DOI: 10.1371/journal.pone.0010715.
11. Tsimafeyeu I., Zaveleva E., Stepanova E., Low W. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model. *Invest New Drugs* 2013;31(6):1436–43. DOI: 10.1007/s10637-013-0017-x.
12. Tsimafeyeu I., Volkova M., Olshanskaia A. et al. Expression of receptor tyrosine kinases on peripheral blood mononuclear cells and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with renal cell carcinoma and healthy donors. *Oncology* 2020. DOI: 10.1159/000505373. Online first.
13. Horstmann M., Merseburger A.S., von der Heyde E. et al. Correlation of bFGF expression in renal cell cancer with clinical and histopathological features by tissue microarray analysis and measurement of serum levels. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(11):715–22. DOI: 10.1007/s00432-005-0019-y.
14. Fujimoto K., Ichimori Y., Yamaguchi H. et al. Basic fibroblast growth factor as a candidate tumor marker for renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86(2):182–6. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1995.tb03037.x.
15. Duensing S., Grosse J., Atzpodien J. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor (bFGF) are associated with progressive lung metastases in advanced renal cell carcinoma patients. *Anticancer Res* 1995;15(5B):2331–3.
16. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J., Ljungberg B. Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37(17):2199–203. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00290-8.
17. Slaton J.W., Inoue K., Perrotte P. et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2001;158(2):735–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64016-3.
18. Kluger H.M., Siddiqui S.F., Angeletti C. et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. *Lab Invest* 2008;88(9):962–72. DOI: 10.1038/labinvest.2008.65.
19. Lkhagvadorj S., Oh S.S., Lee M.R. et al. VEGFR-1 expression relates to fuhrman nuclear grade of clear cell renal cell carcinoma. *J Lifestyle Med* 2014;4(1):64–70. DOI: 10.15280/jlm.2014.4.1.64.
20. Iacovelli R., De Tursi M., Mosillo C. et al. Relationship and predictive role of the dual expression of FGFR and IL-8 in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted agents. *Anticancer Res* 2018;38(5):3105–10. DOI: 10.21873/anticancer.12569.
21. Ho T.H., Liu X.D., Huang Y. et al. The impact of FGFR1 and FRS2α expression on sorafenib treatment in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:304. DOI: 10.1186/s12885-015-1302-1.

Вклад авторов

М.И. Волкова, И.В. Тимофеев, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста рукописи;
А.С. Ольшанская, Н.Л. Вашакмадзе: сбор клинических данных и морфологического материала пациентов, включенных в исследование, написание текста рукописи;
Ю.А. Хоченкова, Э.Ш. Соломко, С.А. Ашуба, Д.А. Хоченков: изучение экспрессии маркеров методом иммуногистохимического анализа, написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, I.V. Tsimafeyeu, V.B. Matveev: development of research design, analysis of the results, writing the text of the manuscript;
A.S. Olshanskaya, N.L. Vashakmadze: collection of clinical data and morphological material of patients included in the study, writing the text of the manuscript;
Yu.A. Khochenkova, E.Sh. Solomko, S.A. Ashuba, D.A. Khochenkov: study of the expression of markers by immunohistochemical analysis, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
И.В. Тимофеев/I.V. Tsimafeyeu: <https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Н.Л. Вашакмадзе/N.L. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2590>
Ю.А. Хоченкова/Yu.A. Khochenkova: <https://orcid.org/0000-0001-8392-5495>
Э.Ш. Соломко/E.Sh. Solomko: <https://orcid.org/0000-0002-8070-4707>
Д.А. Хоченков/D.A. Khochenkov: <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00442).

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 19-15-00442).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки

Р.А. Осокин¹, И.А. Абоян¹, Е.Ф. Комарова², А.Ю. Максимов³, Е.Ю. Комарова⁴

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Роман Александрович Осокин romanalosokin@gmail.com

Введение. В последнее десятилетие указывается на взаимосвязь между артериальной гипертензией и риском развития рака почки (РП). В некоторых исследованиях показано, что метаболический дисбаланс компонентов внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) связан с развитием и прогрессированием РП.

Цель исследования — изучить состояние РАС в опухолевой и перитуморальной тканях у больных РП на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы. У пациентов с локализованным РП стадии T1N0M0 и артериальной гипертензией I–II степени ($n = 40$) без специального лечения в образцах опухолевой, перитуморальной и гистологически неизменной тканей исследовали уровни ангиотензина 1, 2, 1–7 (АТ1, АТ2, АТ(1–7)) и ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) методом иммуноферментного анализа. Группу сравнения составили больные РП без нарушения артериального давления ($n = 55$).

Результаты. У больных РП без артериальной гипертензии уровень АТ1 был выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), АТ2 — в 1,6 раза ($p < 0,05$) в опухолевой ткани на фоне неизменного содержания в перитуморальной ткани по сравнению с таковым в гистологически неизменной ткани. Уровень АПФ в гистологически неизменной ткани оказался выше в 2,7 раза, АПФ2 — в 1,6 раза (во всех случаях $p < 0,05$), в перитуморальной ткани идентичен таковому в гистологически неизменной ткани.

У больных РП с артериальной гипертензией в опухолевой ткани уровень АТ1 был выше в 1,8 раза ($p < 0,05$), АТ2 — в 2,1 раза ($p < 0,01$), АТ(1–7) — в 1,6 раза ($p < 0,01$). В перитуморальной ткани уровень АТ1 оказался выше в 1,6 раза ($p < 0,01$), АТ2 — в 1,9 раза ($p < 0,05$). Уровень АТ(1–7) в перитуморальной ткани идентичен значениям в гистологически неизменной ткани. Содержание АПФ и АПФ2 в опухолевой ткани выше в 3,6 и 2,9 раза соответственно, а в перитуморальной ткани идентично таковому в опухоли почки. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь в исследуемых группах по всем параметрам. При этом в перитуморальной ткани гипертензивных больных связь среднего артериального давления с показателями содержания пептидов и ферментов РАС была наиболее сильной.

Заключение. Показано повышение уровней АТ1, АТ2 и АПФ, АПФ2 в тканях опухоли почки и перитуморальной ткани у больных локализованным РП вне зависимости от наличия артериальной гипертензии при исходно более высоких значениях у гипертензивных пациентов. Наличие артериальной гипертензии у больных РП меняет метаболизм локальной РАС в перитуморальной ткани и сопряжено с усилением корреляционных взаимосвязей между изменением компонентов РАС и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: локализованный рак почки, артериальная гипертензия, локальная ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин, ангиотензинпревращающий фермент

Для цитирования: Осокин Р.А., Абоян И.А., Комарова Е.Ф. и др. Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки. Онкоурология 2020;16(1):27–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-27-34



Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer

R.A. Osokin¹, I.A. Aboyan¹, E.F. Komarova², A.Yu. Maksimov³, E.Yu. Komarova⁴

¹Rostov-on-Don Clinical diagnostic center “Health”; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

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

³Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Background. In the last decade, the relationship between arterial hypertension and the risk of developing kidney cancer (KC) has been pointed out. Some studies have shown that the metabolic imbalance of the components of the renal renin-angiotensin system (RAS) is associated with the development and progression of KC.

Objective: to study the state of RAS in tumor and peritumoral tissues in patients with KC on the background of arterial hypertension.

Materials and methods. In patients with localized KC T1N0M0 and grade I–II arterial hypertension without special treatment ($n = 40$) in the samples of tumor, peritumoral and histologically unchanged tissue, the levels of angiotensins 1, 2, 1–7 (AT1, AT2, AT(1–7)) of angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) were determined by ELISA. The comparison group consisted of patients with RC without impaired blood pressure ($n = 55$).

Results. In patients with KC, the level of AT1 is 1.5 times higher ($p < 0.05$), and AT2 is 1.6 times higher ($p < 0.05$) in tumor tissue against the background of unchanged content in peritumoral tissue compared with histologically unchanged tissue. The level of ACE is higher than histologically unchanged tissue by 2.7 times, ACE2 – by 1.6 times (in all cases $p < 0.05$), and in peritumoral tissue it is identical in histologically unchanged tissue.

In patients with KC and arterial hypertension, the level of AT1 and AT2 in the tumor tissue is 1.8 times higher ($p < 0.05$) and 2.1 times ($p < 0.01$), respectively, the content of AT(1–7) is 1.6 times ($p < 0.01$). In peritumoral tissue, AT1 is 1.6 times higher ($p < 0.01$) and AT2 is 1.9 times higher ($p < 0.05$). The level of AT(1–7) in the peritumoral tissue is identical to the values in the histologically unchanged tissue. The content of ACE and ACE2 in tumor tissue is 3.6 and 2.9 times higher, respectively, and in peritumoral tissue is identical to that in tumor tissue. Correlation analysis revealed a reliable direct relationship in the studied groups for all parameters, while in the peritumoral tissue of hypertensive patients, the relationship between the average blood pressure and the RAS peptide and enzymes content had a higher tightness.

Conclusion. An increase in the levels of AT1 and AT2, ACE and ACE2 in the tumor tissues and peritumoral tissue in patients with localized KC, regardless of the presence of arterial hypertension at initially higher values in hypertensive patients, was shown. The presence of arterial hypertension in patients with KC changes the metabolism of local RAS in peritumoral tissue and is associated with an increase in the correlation between changes in the components of RAS and arterial hypertension.

Key words: localized kidney cancer, arterial hypertension, local renin-angiotensin system, angiotensin, angiotensin converting enzyme

For citation: Osokin R.A., Aboyan I.A., Komarova E.F. et al. Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):27–34. (In Russ.).

Введение

Результаты исследований последних десятилетий показали взаимосвязь между артериальной гипертензией и риском развития злокачественных новообразований, в том числе рака почки (РП) [1–3]. К. Нidayat и соавт. провели обзор различных проспективных исследований и, несмотря на их неоднородность, установили, что повышенный риск развития РП связан с гипертензией на 67 % и увеличение артериального давления на 10 мм рт. ст. коррелирует с повышением риска РП на 22 % [4].

Физиологическую регуляцию артериального давления обеспечивает в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В последнее время обнаружено участие ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в стимулировании роста клеток и пролиферации тканей за счет паракринных и аутокринных механизмов, а также то, что нарушение ее функционирования ассоциировано с развитием рака [5–9]. Е.С. Alvarenga и соавт. объясняют механизм пролиферации и миграции клеточной линии меланомы ТМ-15 более выраженной активацией ангиотензина 2 (АТ2) при связывании с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), чем с его классическим рецептором АТ2 типа 1 (АТ1), и запуском ядерного сигнала Ca^{2+} транслокацией комплекса АТ2/АПФ в ядро с индукцией патологических изменений [10].

Метаболический дисбаланс компонентов внутрипочечной РАС при опухолях почек показан в нескольких исследованиях [11, 12]. При изучении экспрессии

АПФ и АПФ2 продемонстрирована значительная корреляция их повышенной активности с агрессивностью светлоклеточного почечно-клеточного рака [13]. Однако в другом исследовании установлено, что ферментативная активность и экспрессия АПФ и АПФ2 в основном подавляются в тканях почечно-клеточного рака и хромофобного РП, а также при почечной онкоцитоме, а уровни АПФ2 и матричной РНК снижены только при хромофобном и онкоцитарном РП, а при почечно-клеточном раке не коррелируют [14]. Противоположные мнения высказывают исследователи о роли АТ(1–7) в канцерогенезе РП. Одни авторы считают, что АТ(1–7) оказывает антипролиферативное и антиангиогенное действие [15], другие – что способствует миграции и инвазии клеток [16].

Цель исследования – изучить состояние РАС в опухолевой и перитуморальной тканях у больных РП на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении онкоурологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии и КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в 2016–2018 гг. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Критериями включения в исследование были первично выявленный гистологически подтвержденный локализованный РП стадии T1N0M0 без специального лечения, возраст 35–65 лет, эссенциальная артериальная гипертензия I–II степени без специального лечения. Критериями исключения явились сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология.

Все пациенты были разделены на группы: 1-я – больные РП без нарушения артериального давления ($n = 55$); 2-я – пациенты с РП и эссенциальной артериальной гипертензией I–II степени без ее специального лечения ($n = 40$).

Образцы тканей для исследования забирали при проведении робот-ассистированной резекции почки. Исследовали гомогенаты опухолевой, перитуморальной (в пределах 10 мм от видимого края опухоли отсечением конусовидных кусочков размером $0,5 \times 0,3$ см) и гистологически неизменной тканей (на расстоянии 10–15 мм от видимого края опухоли). Уровни пептидов АТ1, АТ2, АТ(1–7), а также АПФ и АПФ2 определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения выборки оценивали по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий средних величин независимых выбо-

рок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента. Корреляционный анализ по Пирсону выполняли с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p < 0,05$.

Результаты

В гомогенатах ткани опухоли больных 1-й группы обнаружен повышенный уровень всех изученных показателей РАС относительно уровня в гистологически неизменной ткани (табл. 1, 2). Так, средний уровень АТ1 был выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), АТ2 – в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в гистологически неизменной ткани (см. табл. 1).

В тканях перитуморальной зоны в 1-й группе содержание пептидов РАС не имело статистически значимых различий с таковыми в гистологически неизменных тканях. При этом содержание АТ1 и АТ2 в опухолевой и перитуморальной тканях в этой группе различалось значительно и было повышено в ткани опухоли в 1,6 и 1,4 раза соответственно (во всех случаях $p < 0,05$). Однако содержание АТ(1–7) не изменялось в ткани опухоли и было идентично его уровню в гистологически неизменной и перитуморальной тканях.

Опухолевая ткань у больных 2-й группы характеризовалась повышенными уровнями АТ1 и АТ2 в 1,8 раза

Таблица 1. Содержание пептидов ренин-ангиотензиновой системы в опухолевых тканях рака почки исследуемых групп, пг/г ткани

Table 1. The content of renin-angiotensin system peptides in tumor tissues kidney cancer, pg/g of tissue

Группа Group	Ткань Tissue	АТ1	АТ2	АТ(1–7)
1-я 1 st	Опухолевая Tumor	$17,1 \pm 1,1^{1, 2, 3}$	$32,9 \pm 2,9^{1, 2, 3}$	$5,4 \pm 0,3^1$
	Перитуморальная Peritumoral	$10,5 \pm 0,8^{1, 3}$	$23,4 \pm 2,5^{1, 3}$	$5,5 \pm 0,3^{1, 3}$
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	$11,1 \pm 0,6^{1, 2}$	$20,9 \pm 0,9^{1, 2}$	$5,3 \pm 0,2^2$
2-я 2 nd	Опухолевая Tumor	$25,02 \pm 1,8^{1, 2}$	$51,5 \pm 4,5^{1, 2}$	$8,3 \pm 0,6^{1, 2, 3}$
	Перитуморальная Peritumoral	$22,7 \pm 1,7^{1, 4}$	$45,7 \pm 3,9^{1, 4}$	$5,5 \pm 0,3^3$
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	$13,9 \pm 0,7^{1, 2, 4}$	$24,5 \pm 1,1^{1, 2, 4}$	$5,3 \pm 0,3$

¹Статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

²Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и гистологически неизменной тканями ($p < 0,05$).

³Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и перитуморальной тканями ($p < 0,05$).

⁴Статистически значимое различие по показателям между перитуморальной и гистологически неизменной тканями ($p < 0,05$).

Примечание. АТ1, АТ2, АТ(1–7) – ангиотензины 1, 2, 1–7.

¹Statistically significant difference between the 1st and 2nd groups ($p < 0.05$).

²Statistically significant difference in indicators between tumor and histologically unchanged tissue ($p < 0.05$).

³Statistically significant difference in indicators between tumor and peritumoral tissue ($p < 0.05$).

⁴Statistically significant difference in indices between peritumoral and histologically unchanged tissues ($p < 0.05$).

Note. АТ1, АТ2, АТ(1–7) – angiotensins 1, 2, 1–7.

Таблица 2. Содержание ферментов ренин-ангиотензиновой системы в опухолевых тканях рака почки исследуемых групп

Table 2. The content of renin-angiotensin system enzymes in tumor tissues kidney cancer

Группа Group	Ткань Tissue	АПФ, нг/г ткани ACE, ng/g of tissue	АПФ2, нг/г ткани ACE2, ng/g of tissue	АПФ/АПФ2 ACE/ACE2
1-я 1 st	Опухолевая Tumor	73,2 ± 0,9 ^{1, 2, 3}	22,2 ± 1,4 ^{1, 2, 3}	3,4 ± 0,2 ^{1, 2, 3}
	Перитуморальная Peritumoral	37,9 ± 3,3 ^{1, 3}	14,5 ± 0,9 ^{1, 3}	2,6 ± 0,4 ^{1, 3}
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	27,1 ± 2,5 ^{1, 2}	13,9 ± 0,8 ^{1, 2}	1,9 ± 0,2 ^{1, 2}
2-я 2 nd	Опухолевая Tumor	128,9 ± 14,5 ^{1, 2}	30,5 ± 2,9 ^{1, 2}	4,2 ± 0,3 ^{1, 2}
	Перитуморальная Peritumoral	103,8 ± 10,9 ^{1, 4}	23,8 ± 1,7 ^{1, 4}	4,4 ± 0,3 ^{1, 4}
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	35,8 ± 3,3 ^{1, 2, 4}	10,5 ± 0,9 ^{1, 2, 4}	3,4 ± 0,2 ^{1, 2}

¹Статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

²Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и гистологически неизменной тканями ($p < 0,05$).

³Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и перитуморальной тканями ($p < 0,05$).

⁴Статистически значимое различие по показателям между перитуморальной и гистологически неизменной тканями ($p < 0,05$).

Примечание. АПФ, АПФ2 — ангиотензинпревращающие ферменты.

¹Statistically significant difference between the 1st and 2nd groups ($p < 0.05$).

²Statistically significant difference in indicators between tumor and histologically unchanged tissue ($p < 0.05$).

³Statistically significant difference in indicators between tumor and peritumoral tissue ($p < 0.05$).

⁴Statistically significant difference in indices between peritumoral and histologically unchanged tissues ($p < 0.05$).

Note. ACE, ACE2 — angiotensin converting enzymes.

($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с показателями в неизменной ткани почки (см. табл. 1). Содержание АТ(1–7) было повышено в опухоли относительно гистологически неизменной ткани в 1,6 раза ($p < 0,01$). В перитуморальной ткани концентрация АТ1 была выше в 1,6 раза ($p < 0,01$) и АТ2 — в 1,9 раза ($p < 0,05$), чем в гистологически неизменной ткани. При этом опухолевая и перитуморальная ткани различались только по уровню АТ2, который в опухоли был выше в 1,2 раза ($p < 0,05$). Уровень АТ(1–7) в перитуморальной ткани отличался от показателя в самой опухоли в сторону уменьшения в 1,5 раза и был идентичен значениям в гистологически неизменной ткани.

Содержание ферментов РАС в опухолевой ткани РП больных обеих исследуемых групп также было выше показателей в гистологически неизменной ткани (см. табл. 2).

У пациентов 1-й группы уровень АПФ превышал показатель в гистологически неизменной ткани в 2,7 раза, АПФ2 — в 1,6 раза (во всех случаях $p < 0,05$). В 1-й группе уровни АПФ и АПФ2 в перитуморальной ткани идентичны таковым в гистологически неизменной. У пациентов 2-й группы в ткани опухоли также отмечалось повышенное содержание АПФ и АПФ2 относительно условно здоровой ткани в 3,6 и 2,9 раза

соответственно. Уровни АПФ и АПФ2 в перитуморальной ткани у пациентов 2-й группы были идентичны таковым в ткани опухоли.

Синтез АПФ превалирует над синтезом АПФ2 в патологических тканях, о чем свидетельствует коэффициент АПФ/АПФ2. В опухолевой ткани пациентов 1-й группы соотношение ферментов оказалось выше в 1,8 раза, в ткани перитуморальной зоны — в 1,4 раза, чем в гистологически неизменной ткани (во всех случаях $p < 0,05$). Во 2-й группе отмечено также повышение коэффициента АПФ/АПФ2 в 1,2 раза ($p < 0,05$), однако в перитуморальной ткани он статистически не отличался от значения в опухоли.

При сравнительном анализе показателей во всех образцах тканей при РП у нормотензивных и гипертензивных больных показан достоверно более высокий исходный уровень у больных 2-й группы (см. рисунок).

При этом характерной особенностью тканевого уровня показателей РАС у больных 2-й группы является значительное повышение их в перитуморальной ткани относительно условно здоровой ткани почки против практически неизменного уровня таковых в перитуморальной ткани пациентов 1-й группы.

Была проведена оценка корреляционных связей среднего артериального давления с изменением содержания показателей внутрипочечной РАС в различных



Процентное изменение показателей ренин-ангиотензиновой системы у больных локализованным раком почки без артериальной гипертензии (1-я группа) и на ее фоне (2-я группа). За «0» принят уровень показателей в соответствующих гистологически неизмененных тканях. ОП – опухолевая ткань; ПТТ – перитуморальная ткань; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – ангиотензины 1, 2, 1–7; АПФ, АПФ2 – ангиотензинпревращающие ферменты. Percentage change of renin-angiotensin system indices in patients with localized kidney cancer without arterial hypertension (1st group) and with arterial hypertension (2nd group). The level of indicators in the corresponding histologically unchanged tissues was taken as “0”. ТТ – tumor tissue; РТТ – peritumoral tissue; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – angiotensins 1, 2, 1–7; АЦЕ, АЦЕ2 – angiotensin converting enzymes

подгруппах с учетом наличия или отсутствия артериальной гипертензии у больных локализованным РП (табл. 3, 4).

Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную положительную связь в исследуемых группах по всем параметрам вне зависимости от наличия у пациентов артериальной гипертензии. Однако следует отметить, что в перитуморальных тканях больных 2-й группы связь среднего артериального давления с показателями содержания пептидов и ферментов РАС была наиболее сильной.

Обсуждение

При исследовании состояния локальной РАС в тканях больных РП показана ее активация, о чем свидетельствует повышенный синтез ее компонентов в исследуемых группах. Активация РАС не зависит от наличия артериальной гипертензии, на что указывают статистически значимые прямые корреляционные связи между показателями в обоих случаях. Считается, что сверхэкспрессия АПФ и рецептора АТ2 типа 1 (АТ1R) связана с ростом опухоли, метастазированием и прогрессированием [17], а АТ2 в качестве фактора роста может стимулировать неоваскуляризацию опухоли [18]. Обнаруженный нами повышенный синтез АТ2 и АПФ в опухолевых тканях почечно-клеточного рака согласуется с данными литературы и указывает на их потенциальную роль в неопластической трансформации клеток при данной нозологии.

В исследовании локального синтеза компонентов оси АПФ2/АТ(1–7)/MasR нами показано, что в злокачественно трансформированных тканях пациентов с локализованным РП АПФ2 сверхэкспрессирован, а также повышен уровень АТ(1–7) в опухоли у больных РП с сопутствующей артериальной гипертензией. Традиционно считается, что ось АПФ2/АТ(1–7)/MasR подавляет рост раковых клеток, метастазирование и опухолевый ангиогенез, выполняя свое противоопухолевое действие при многих злокачественных патологиях, таких как рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы и др. [19, 20]. Однако из данных литературы известно, что в случае почечно-клеточного рака АТ(1–7) может проявлять прометастатический эффект [16, 21].

Кроме этого, обнаружено, что в окружающей опухоль ткани у гипертензивных пациентов с РП содержание изученных компонентов РАС значительно превосходит таковое в гистологически неизменной ткани, тогда как у нормотензивных больных РП оно идентично последней. Это свидетельствует о том, что в перитуморальных тканях РП при артериальной гипертензии аналогично опухолевому узлу активирована РАС. В исследованиях показано, что в условиях активации локальной РАС или через пути, не связанные с рецептором Mas, АТ(1–7) может стимулировать рост эпителиальных клеток [22]. Вышесказанное позволяет предполагать, что у больных РП с сопутствующей артериальной гипертензией на фоне активации

Таблица 3. Корреляционная связь изменения содержания пептидов ренин-ангиотензиновой системы с наличием артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки

Table 3. Correlation between changes in the content of renin-angiotensin system peptides and the presence of arterial hypertension in patients with localized kidney cancer

Ткань Tissue	Наличие артериальной гипертензии Presence of arterial hypertension	Показатель 1 Indicator 1	Показатель 2 Indicator 2	R	p
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ1	0,34	<0,001
	+	СрАД MBP	АТ1	0,42	<0,05
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ1	0,43	<0,001
	+	СрАД MBP	АТ1	0,64	<0,001
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ2	0,46	<0,05
	+	СрАД MBP	АТ2	0,51	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ2	0,48	<0,01
	+	СрАД MBP	АТ2	0,71	<0,001
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,45	<0,01
	+	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,52	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,46	<0,05
	+	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,72	<0,001

Примечание. СрАД – среднее артериальное давление; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – ангиотензины 1, 2, 1–7.

Note. MBP – mean blood pressure; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – angiotensins 1, 2, 1–7.

тканевой РАС повышенный локальный синтез АТ(1–7), возможно, способствует его протуморогенному эффекту. Однако данное предположение требует исследования состояния всех звеньев этого метаболического пути РАС в тканях РП.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что между различными элементами локальной РАС может существовать сложная сеть взаимосвязей. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения компонентов РАС при почечных неопластических заболеваниях, а также в качестве потенциальных прогностических, диагностических маркеров и таргетных мишеней для терапии.

Таблица 4. Корреляционная связь изменения содержания ферментов ренин-ангиотензиновой системы с наличием артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки

Table 4. Correlation between changes in the content of renin-angiotensin system enzymes and the presence of arterial hypertension in patients with localized kidney cancer

Ткань Tissue	Наличие артериальной гипертензии Presence of arterial hypertension	Показатель 1 Indicator 1	Показатель 2 Indicator 2	R	p
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АПФ ACE	0,54	<0,05
	+	СрАД MBP	АПФ ACE	0,72	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АПФ ACE	0,43	<0,001
	+	СрАД MBP	АПФ ACE	0,81	<0,05
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,39	<0,01
	+	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,67	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,45	<0,01
	+	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,69	<0,001

Примечание. СрАД – среднее артериальное давление; АПФ, АПФ2 – ангиотензинпревращающие ферменты.

Note. MBP – mean blood pressure; ACE, ACE2 – angiotensin converting enzymes.

Заключение

1. Выявлен повышенный уровень содержания АТ1 и АТ2, АПФ и АПФ2 в ткани опухоли почки и перитуморальной ткани у больных локализованным РП вне зависимости от наличия артериальной гипертензии.
2. В опухолевых тканях больных РП на фоне артериальной гипертензии концентрация изученных компонентов РАС превышает таковую в соответствующих тканях у нормотензивных больных локализованным РП.
3. Обнаружено повышение уровня АТ(1–7) в опухолевой ткани пациентов с РП и артериальной гипертензией на фоне неизменного показателя у больных РП без артериальной гипертензии.
4. Наличие артериальной гипертензии у больных РП меняет метаболизм локальной РАС в перитуморальной ткани и сопряжено с усилением корреляционных связей изменения компонентов РАС с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J. et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project. *Hypertension* 2012;59(4):802–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
2. Aune D., Sen A., Vatten L.J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017;7:44808. DOI: 10.1038/srep44808.
3. Liang Z., Xie B., Li J. et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:31358. DOI: 10.1038/srep31358.
4. Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2017;35(7):1333–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001286.
5. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20(5):953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536.
6. Lau S.T., Leung P.S. Role of the RAS in pancreatic cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11(4):412–20.
7. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S. et al. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
8. Arrieta O., Villarreal-Garza C., Vizcaino G. et al. Association between AT1 and AT2 angiotensin II receptor expression with cell proliferation and angiogenesis in operable breast cancer. *Tumour Biol* 2015;36(7):5627–34. DOI: 10.1007/s13277-015-3235-3.
9. Osokin R., Kit O.I., Komarova E. et al. Urinary excretion of components of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients having localized renal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:abstr_e14725.
10. Alvarenga E.C., Fonseca M.C., Carvalho C.C. et al. Angiotensin converting enzyme regulates cell proliferation and migration. *PLoS One* 2016;11(12):e0165371. DOI: 10.1371/journal.pone.0165371.
11. Кит О.И., Абоян И.А., Осокин Р.А. и др. Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы. *Уральский медицинский журнал* 2018;3(158):42–6. [Kit O.I., Aboyan I.A., Osokin R.A. et al. Arterial hypertension some aspects of problem. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2018;3(158):42–6. (In Russ)].
12. Sobczuk P., Szczyluk C., Porta C. et al. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett* 2017;14(5):5059–68. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
13. Errarte P., Beitia M., Perez I. et al. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One* 2017;12(8):e0181711. DOI: 10.1371/journal.pone.0181711.
14. Larrinaga G., Pérez I., Sanz B. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept* 2010;165(2–3):218–23. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.17.
15. Gallagher P.E., Arter A.L., Deng G., Tallant E.A. Angiotensin-(1–7): a peptide hormone with anti-cancer activity. *Curr Med Chem* 2014;21(21):2417–23. DOI: 10.2174/0929867321666140205133357.
16. Zheng S., Yang Y., Song R. et al. Ang-(1–7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
17. Beyazit Y., Purnak T., Suvak B. et al. Increased ACE in extrahepatic cholangiocarcinoma as a clue for activated RAS in biliary neoplasms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(10):644–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.06.008.
18. Herr D., Sauer C., Holzheu I. et al. Role of renin-angiotensin-system in human breast cancer cells: is there a difference in regulation of angiogenesis between hormone-receptor positive and negative breast cancer cells? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019;79(6):626–34. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0161.
19. Bernardi S., Zennaro C., Palmisano S. et al. Characterization and significance of ACE2 and Mas receptor in human colon adenocarcinoma. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(1):202–9. DOI: 10.1177/1470320311426023.
20. Yu C., Tang W., Wang Y. et al. Downregulation of ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry. *Cancer Lett* 2016;376(2):268–77. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.006.
21. Xu J., Jinshuo F., Feng W. et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis: pleiotropic roles in cancer. *Front Physiol* 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.
22. Zimmerman D., Burns K.D. Angiotensin-(1–7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond)* 2012;123(6):333–46. DOI: 10.1042/CS20120111.

Вклад авторов

Р.А. Осокин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
И.А. Абоян: разработка дизайна исследования;
Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов: анализ полученных данных;
Е.Ю. Комарова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

R.A. Osokin: obtaining data for analysis, article writing;
I.A. Aboyan: developing the research design;
E.F. Komarova, A.Yu. Maksimov: analysis of the obtained data;
E.Yu. Komarova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.А. Осокин/R.A. Osokin: <https://orcid.org/0000-0001-7764-446X>
И.А. Абоян/I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>
Е.Ф. Комарова/E.F. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>
А.Ю. Максимов/A.Yu. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>
Е.Ю. Комарова/E.Yu. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. г. Ростова-на-Дону. Протокол № 27 от 25.12.2015.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local independent ethics committee of Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 27 dated 25.12.2015.

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

Влияние доступа на ускоренное восстановление после операции при лапароскопической радикальной нефрэктомии

Д.В. Перлин^{1, 2}, И.Н. Дымков^{1, 2}, Е.А. Давыдова², А.О. Шманев², А.В. Перлина²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

²ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86

Контакты: Дмитрий Владиславович Перлин dvperlin@mail.ru

Введение. Несмотря на определенные преимущества ретроперитонеального доступа, успешно применяемого в ряде клиник, всего несколько исследований посвящены прямому сравнению трансперитонеальной (ТпЛРН) и ретроперитонеальной (РпЛРН) лапароскопической радикальной нефрэктомии.

Цель исследования — оценить влияние трансперитонеального и ретроперитонеального доступов при выполнении лапароскопической радикальной нефрэктомии на частоту возникновения периоперационных осложнений и послеоперационное восстановление пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 332 пациента, которым была проведена лапароскопическая радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака T1a–T3b в период 2009–2018 гг. Из них 134 операции выполнено трансперитонеальным доступом (ТпЛРН), 198 — ретроперитонеальным (РпЛРН).

Результаты. Средняя продолжительность операции, а также время до клипирования почечной артерии оказались достоверно меньше при выполнении РпЛРН (161 ± 59 и 30 ± 24 мин соответственно по сравнению с 178 ± 65 и 38 ± 39 мин при ТпЛРН). Среднее количество удаленных лимфатических узлов, число пациентов с обнаруженными положительными лимфатическими узлами, а также смертность от прогрессирования заболевания достоверно не различались между группами РпЛРН и ТпЛРН при среднем периоде наблюдения 42,5 и 47,8 мес соответственно.

Заключение. Несмотря на меньшую популярность, РпЛРН при одинаковых с ТпЛРН онкологических результатах обладает явными преимуществами в отношении ускоренного восстановления пациента после операции. Использование ретроперитонеального доступа при лапароскопической радикальной нефрэктомии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, ускорить восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту, сократить продолжительность перидуральной анестезии и период госпитализации. Метод предпочтителен для пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

Ключевые слова: ускоренное восстановление после операции, лапароскопическая радикальная нефрэктомия, ретроперитонеоскопическая нефрэктомия, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Перлин Д.В., Дымков И.Н., Давыдова Е.А. и др. Влияние доступа на ускоренное восстановление после операции при лапароскопической радикальной нефрэктомии. Онкоурология 2020;16(1):35–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-35-42



Influence of surgical approach on enhanced recovery after surgery in laparoscopic radical nephrectomy

D. V. Perlin^{1, 2}, I. N. Dymkov^{1, 2}, E. A. Davydova², A. O. Shmanev², A. V. Perlina²

¹Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

²Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhskiy 404120, Russia

Background. Advantages of the retroperitoneal approach, successfully applied in some clinics, but only a few studies on direct comparison of laparoscopic and retroperitoneoscopic radical nephrectomy.

The study objective: to compare transperitoneal and retroperitoneal access during laparoscopic radical nephrectomy.

Materials and methods. The study included 332 patients who underwent laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma T1a–T3b. Transperitoneal access — 134, retroperitoneal — 198.

Results. The mean time of laparoscopic radical nephrectomy, as well as the time before clipping of the renal artery were significantly less in retroperitoneal access (161 ± 59 and 30 ± 24 min, respectively, compared with 178 ± 65 and 38 ± 39 min — with transperitoneal). The number of removed lymph nodes, and the number of patients detected with “positive” lymph nodes, and death from progression of disease was not significantly different between the groups transperitoneal and retroperitoneal access with an average follow-up period, 42.5 and 47.8 months respectively.

Conclusion. Despite the lower popularity retroperitoneal access, the method has advantages in enhanced recovery after surgery (ERAS), particular frequency of general perioperative complications, duration of epidural anesthesia, time of normalization of bowel function and length

of hospital stay compared with transperitoneal access. The method is preferred for the old age and patients with comorbidity, especially of the cardiovascular system and respiratory organs.

Key words: enhanced recovery after surgery, laparoscopic radical nephrectomy, retroperitoneoscopic nephrectomy, renal cell carcinoma

For citation: Perlin D.V., Dymkov I.N., Davydova E.A. et al. Influence of surgical approach on enhanced recovery after surgery in laparoscopic radical nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):35–42. (In Russ.).

Введение

Радикальная нефрэктомия продолжает оставаться «золотым стандартом» лечения локализованного и местно-распространенного рака почки [1, 2]. Лапароскопические операции уже давно не уступают открытым по онкологическим результатам, в то же время существенно превосходя их по функциональным и косметическим, а также по срокам реабилитации [3].

Несмотря на определенные преимущества ретроперитонеального лапароскопического доступа, показанные рядом исследователей, трансперитонеальный доступ продолжает оставаться преобладающим при выполнении лапароскопических операций на почке [4, 5].

Всего лишь несколько исследований посвящены прямому сравнению трансперитонеальной (ТпЛРН) и ретроперитонеальной (РпЛРН) лапароскопической радикальной нефрэктомии [6, 7]. Несколько чаще можно встретить мультицентровый анализ результатов, основанный на данных разных клиник, использующих далеко не одинаковые методики [8].

Цель исследования — оценить влияние трансперитонеального и ретроперитонеального доступов при выполнении лапароскопической радикальной нефрэктомии на частоту возникновения периоперационных осложнений и послеоперационное восстановление пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 332 пациента, которым была проведена лапароскопическая радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака T1a–T3b в период 2009–2018 гг. Из них 134 операции выполнено трансперитонеальным доступом (ТпЛРН), 198 — ретроперитонеальным (РпЛРН).

Обе группы не имели достоверных различий по возрастному, половому составу, размеру опухоли, распределению по стадиям заболевания (табл. 1). Трем пациентам группы ТпЛРН и 3 пациентам группы РпЛРН нефрэктомию выполняли в целях циторедукции при наличии отдаленных метастазов на момент операции.

В период освоения ретроперитонеоскопических операций выбор доступа определяли на основании размера и локализации опухоли, вероятности пораже-

ния лимфатических узлов (эти пациенты не были включены в исследование). В последующем выбор носил случайный характер.

Методика выполнения ТпЛРН. Положение пациента на контралатеральном боку под углом около 60°. Карбоксиперитонеум создавали посредством пункции иглой Вереша в подвздошной или подреберной области, у астенически сложенных пациентов — в области пупка (давление CO₂ 12 мм рт. ст.). Последовательно устанавливали 3 лапароскопических порта: 10-миллиметровый для лапароскопа — на 3–5 см латеральнее пупка и 2 рабочих 12-миллиметровых порта — по среднеключичной линии в подреберье и в подвздошной области, на 1/3 расстояния между гребнем подвздошной кости и пупком. Справа дополнительно 5-миллиметровый порт для ретракции печени устанавливали под мечевидным отростком.

Выделение начинали с рассечения париетальной брюшины по линии Тольдта от границы таза до селезеночного угла ободочной кишки слева и печеночного — справа. Ободочную и частично двенадцатиперстную кишку мобилизовали для доступа к аорте (слева) и нижней полой вене (справа) соответственно. Слева после рассечения брюшины селезенку смещали медиально. Справа после рассечения треугольной связки печень смещали краниально и удерживали с помощью граспера (введенного через дополнительный порт под мечевидным отростком), фиксированного к латеральной стенке живота.

После смещения ободочной и частично двенадцатиперстной кишки и их ретракции за счет силы тяжести рассекали фасцию Герота и выделяли переднюю поверхность аорты, почечную, гонадную и надпочечную вены слева и переднюю поверхность нижней полой вены и почечную вену справа. Параллельно выполняли лимфодиссекцию (соответственно парааортальную, аортокавальную или паракавальную). Гонадную и надпочечниковую вены слева лигировали и пересекали с помощью LigaSure. После мобилизации почечной вены мобилизовали, клипировали и пересекали почечную артерию (рис. 1). Справа в ряде случаев, например при раннем делении почечной артерии, последнюю клипировали и пересекали в аорто-кавальном промежутке (рис. 2).

Затем клипировали и пересекали почечную вену (в случаях очень короткой правой почечной вены использовали сшивающий аппарат). Почку выделяли

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Main characteristics of patient groups

Характеристика Characteristic	Ретроперитонеальный доступ (n = 198) Retroperitoneal (n = 198)	Трансперитонеальный доступ (n = 134) Transperitoneal (n = 134)	P
Средний возраст (диапазон), лет Average age (range), years	62,3 (27–89)	60,1 (30–81)	>0,01
Пол, n: Gender, n:			
мужской male	116	73	>0,01
женский female	82	61	
Стадия, n: Stage, n:			
pT1	99	55	>0,01
pT2	66	43	>0,01
pT3a	17	15	>0,01
pT3b	7	10	>0,01
pT4	9	11	>0,01
pN(+)	15	10	>0,01
M(+)	10	6	>0,01

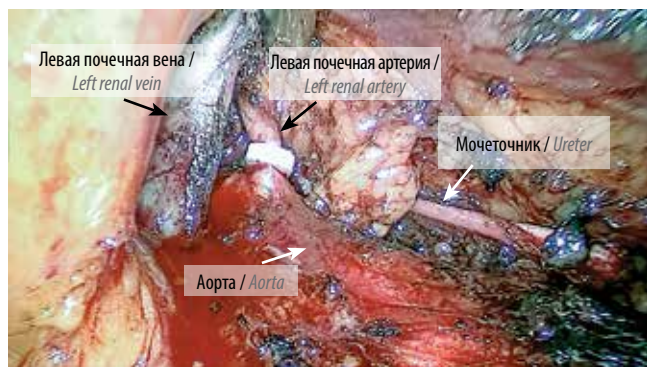


Рис. 1. Клипирование левой почечной артерии

Fig. 1. Clipping of the left renal artery

вместе с окружающей жировой клетчаткой фасцией Герота. Мочеточник лигировали и пересекали также с помощью LigaSure. При показаниях единым блоком с почкой удаляли надпочечник. Контейнер с удаленным препаратом извлекали через 5–6-сантиметровый надлонный разрез по Пфанненштилю.

Методика выполнения РпЛРН. На операционном столе пациента располагали на боку под углом 90° в позиции переразгибания в поясничном отделе. Доступ в забрюшинное пространство осуществляли через разрез 1,5 см по заднеподмышечной линии ниже XII ребра на 1 см. Важным ориентиром является

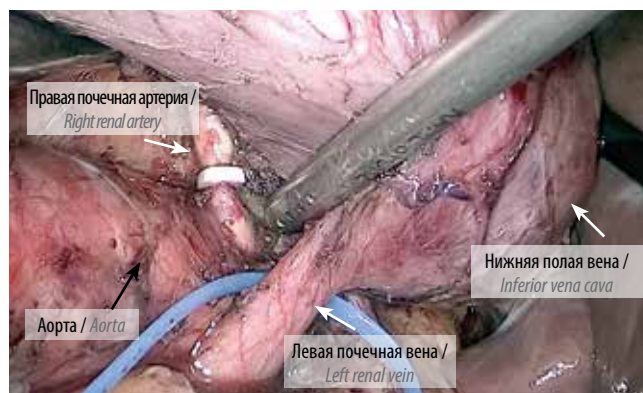


Рис. 2. Клипирование правой почечной артерии

Fig. 2. Clipping of the right renal artery

пальпация внутренней поверхности XII ребра. После ограниченной пальцевой диссекции формировали рабочее пространство с помощью баллона, в который нагнетали 600–1000 мл воздуха.

После минутной экспозиции под контролем пальца устанавливали 10-миллиметровый порт по среднеподмышечной линии на 1,5–2,0 см выше гребня подвздошной кости и 12-миллиметровый порт в области формирования первичного доступа. Затем уже после формирования карбоксиретроперитонеума (давление CO₂ 12–14 мм рт. ст.) под контролем камеры устанавливали 10–12-миллиметровый порт по переднеподмышечной линии на 3–4 см выше гребня подвздошной кости. У пациентов с существенно повышенным индексом массы тела при необходимости устанавливали дополнительный 5-миллиметровый порт латеральнее края прямой мышцы живота на уровне пупка для тракции брюшины и околопочечной клетчатки.

Выделение начинали с визуализации поясничной мышцы, при необходимости тупо отодвигая фасцию Герота (рис. 3). Продвигаясь в медиальном направлении вдоль поясничной мышцы при выполнении операции, справа после рассечения фасции Герота выделяли

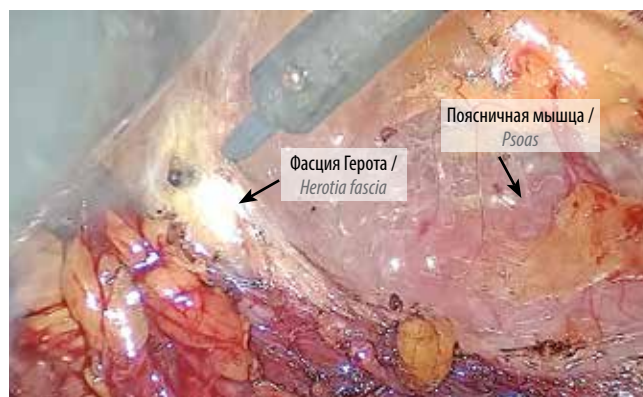


Рис. 3. Выделение фасции Герота

Fig. 3. Excretion of the Herotia fascia

боковую и переднюю поверхности нижней полой вены, одновременно выполняя лимфодиссекцию (рис. 4). Продвигаясь вдоль нижней полой вены в краниальном направлении, выделяли, клипировали непосредственно у аорты и пересекали почечную артерию (рис. 5). Затем мобилизовали, клипировали и пересекали почечную вену. При необходимости удаления надпочечника лигировали и пересекали надпочечниковую вену (вены).

При выполнении нефрэктомии слева после вскрытия фасции Герота визуализировали аорту и почечную артерию, которую клипировали и пересекали (рис. 6). В некоторых случаях лигировали и пересекали поясничную вену. Продвигаясь по аорте в каудальном направлении, выполняли лимфодиссекцию.

После лигирования и пересечения гонадной и надпочечниковой вен клипировали и пересекали почечную вену. Почки мобилизовали и удаляли единым блоком с околопочечной клетчаткой, фасцией Герота и, при необходимости, с надпочечником (рис. 7). Мочеточник лигировали и пересекали также с помощью LigaSure. Удаленный препарат помещали в полиэтиленовый контейнер.

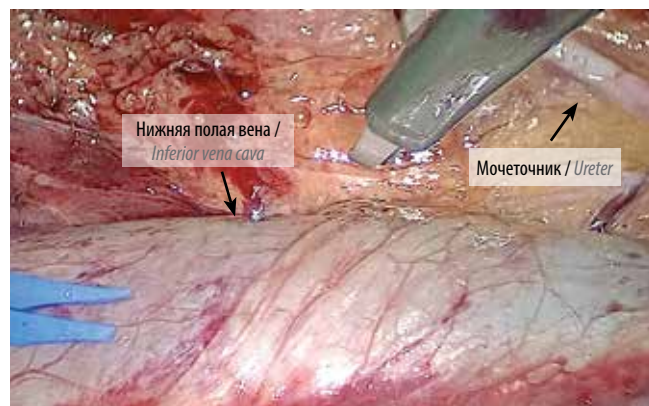


Рис. 4. Выделение нижней полой вены
Fig. 4. Excretion of the inferior vena cava

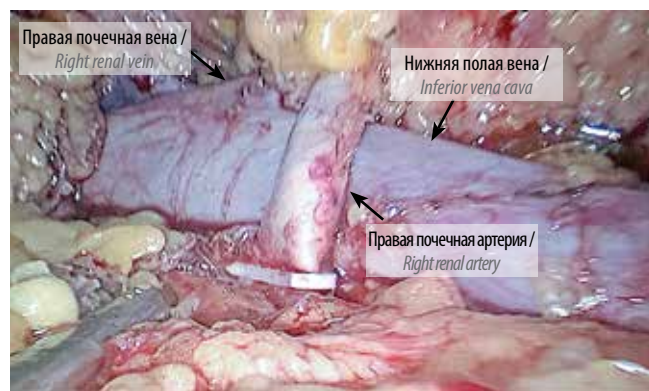


Рис. 5. Клипирование правой почечной артерии
Fig. 5. Clipping of the right renal artery



Рис. 6. Клипирование левой почечной артерии
Fig. 6. Clipping of the left renal artery

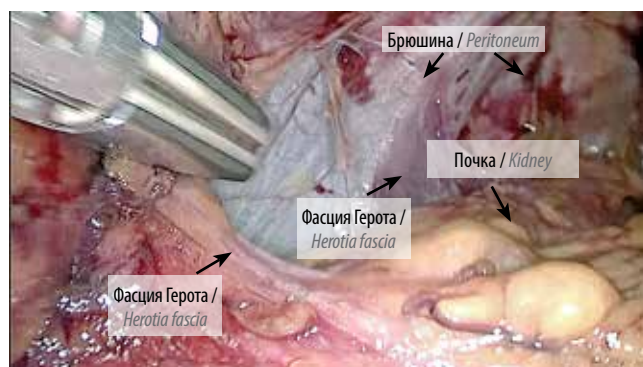


Рис. 7. Удаление почки вместе с фасцией Герота
Fig. 7. Nephrectomy with resection of the Herotia fascia

Преимущественно тупо раздвигая ткани, отсепаровывали париетальную брюшину медиально, постепенно продвигаясь по направлению к лону. Таким образом формировали внебрюшинный тоннель. Далее производили разрез кожи, подкожной жировой клетчатки и переднего листка влагалища прямой мышцы живота, разводили прямые мышцы и извлекали контейнер с препаратом.

Результаты

Средняя продолжительность операции, а также время до клипирования почечной артерии оказались достоверно меньше при выполнении РпЛРН (161 ± 59 и 30 ± 24 мин соответственно по сравнению с 178 ± 65 и 38 ± 39 мин при ТпЛРН). Среднее количество удаленных лимфатических узлов, а также число пациентов с обнаруженными положительными лимфатическими узлами достоверно не различались между группами (табл. 2).

При выполнении РпЛРН у 1 пациента мы конвертировали операцию в ТпЛРН в связи с необходимостью спленэктомии и резекции хвоста поджелудочной железы. В группе ТпЛРН в 1 случае операция была конвертирована в хэнд-ассистированную в связи

Таблица 2. Сравнительная оценка некоторых онкологических результатов**Table 2.** Comparative evaluation of oncological outcomes

Характеристика Characteristic	Ретроперитонеальный доступ (n = 198) Retroperitoneal (n = 198)	Трансперитонеальный доступ (n = 134) Transperitoneal (n = 134)	p
Продолжительность операции, мин Operation time, min	161 ± 59	178 ± 65	<0,05
Время до клипирования почечной артерии, мин Time to renal artery clipping, min	30 ± 24	38 ± 39	<0,01
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (диапазон) Average number of removed lymph nodes (range)	16 (4–29)	15 (3–31)	>0,05
Число пациентов с обнаруженными положительными лимфатическими узлами, n (%) The number of patients with positive lymph nodes, n (%)	15 (7,6)	10 (7,5)	>0,05
Средний период наблюдения, мес Follow-up period, months	42,5 (3–112)	47,8 (4–116)	>0,05
Смерть от прогрессирования заболевания, n (%) Death from disease progression, n (%)	18 (9,0)	15 (11,2)	>0,05

с выраженной адгезией и подозрением на прорастание опухоли двенадцатиперстной кишки. С использованием «руки помощи» кишка была успешно отделена.

Среди интраоперационных осложнений у пациентов группы РпЛРН в одном случае при выделении была повреждена почечная артерия, в другом — почечная вена (табл. 3). В группе ТпЛРН интраоперационные осложнения отмечены у 6 пациентов: повреждение почечной артерии, нижней полой вены, селезенки, тонкой и ободочной кишки (у 1 и 2 пациентов соответственно). Все интраоперационные осложнения у пациентов обеих групп были успешно ликвидированы во время

Таблица 3. Сравнительная оценка хирургических и общесоматических осложнений в периоперационном периоде**Table 3.** Comparative of surgical and general health outcomes

Характеристика Characteristic	Ретроперитонеальный доступ (n = 198) Retroperitoneal (n = 198)	Трансперитонеальный доступ (n = 134) Transperitoneal (n = 134)	p
Объем кровопотери, мл Blood-loss volume, ml	115 ± 89	158 ± 91	>0,01
Интраоперационное повреждение органов брюшной полости (селезенка, тонкий, толстый кишечник), n (%) Intraoperative injury of abdominal organs (spleen, intestine), n (%)	2 (1,0)	6 (4,5)	>0,01
Периоперационные общесоматические осложнения (системы кровообращения, дыхания, пищеварения), n (%) Perioperative complications (cardiovascular, respiratory, paralytic ileus, etc.), n (%)	22 (11,0)	30 (22,4)	<0,01
Продолжительность перидуральной анестезии, ч Duration of peridural anesthesia, hours	25 ± 22	36 ± 31	<0,01
Дополнительная анестезия наркотическими анальгетиками, инъекций/пациент Additional anesthesia with narcotic analgesics, injection/patient	0,19	0,23	>0,01
Время восстановления функции кишечника, ч Intestinal function recovery time, hour	27 ± 15	35 ± 14	<0,01

Окончание табл. 3
End of table 3

Характеристика Characteristic	Ретроперитонеальный доступ (n = 198) Retroperitoneal (n = 198)	Трансперитонеальный доступ (n = 134) Transperitoneal (n = 134)	p
Средняя продолжительность госпитализации, сут Average length of hospitalization, days	5,6 (3–29)	6,9 (3–32)	<0,01

операции лапароскопически. Объем средней кровопотери достоверно не различался в обеих группах.

Время до нормализации функции кишечника, а также средняя продолжительность перидуральной анестезии оказались короче у пациентов после РпЛРН. Однако частота дополнительного обезболивания наркотическими анальгетиками достоверно не различалась.

Среди пациентов, которым выполняли ТпЛРН, в периоперационном периоде отмечено достоверно больше общесоматических осложнений, чем у пациентов после РпЛРН — в 30 (22,4 %) и 22 (11,0 %) случаях соответственно. Один пациент умер в результате острого инфаркта миокарда в ближайшем послеоперационном периоде после ТпЛРН. Средняя продолжительность пребывания в стационаре при РпЛРН оказалась меньше (5,6 сут по сравнению с 6,9 сут после ТпЛРН).

Через 4–102 мес после операции 18 (9,0 %) пациентов после РпЛРН и 15 (11,2 %) пациентов после ТпЛРН умерли от прогрессирования заболевания. Этот показатель достоверно не отличался при сравнении среднем периоде наблюдения (см. табл. 2).

Обсуждение

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия при аналогичных результатах приводит к уменьшению необходимости обезболивания в послеоперационном периоде, существенному сокращению срока госпитализации и полной физической реабилитации по сравнению с открытыми операциями [9].

Несмотря на почти одновременное начало развития лапароскопических и ретроперитонеоскопических операций на почке, последние до настоящего времени все еще остаются гораздо менее популярными [5, 10]. Среди причин «непопулярности» ретроперитонеального доступа называют отсутствие четких анатомических ориентиров, обилие рыхлого жира, затрудняющего визуализацию, тесное рабочее пространство,

ограничивающее возможности эндоскопических манипуляций, неудобную для выделения и наложения швов ангуляцию инструментов [11].

Тем не менее некоторые хирурги успешно применяют лапароскопический ретроперитонеальный доступ при операциях на почке в течение длительного времени [4, 7, 12]. При сравнении методик при выполнении РпЛРН отмечен меньший средний период госпитализации при такой же частоте интраоперационных осложнений и одинаковой кровопотере, как при ТпЛРН [7].

В большинстве клиник при лапароскопических операциях серийно используют либо трансперитонеальный, либо ретроперитонеальный доступ. Поэтому лишь очень ограниченное число работ посвящено сравнительной оценке этих методов. При этом почти нет современных рандомизированных исследований.

Некоторые авторы также сообщали о предпочтении трансперитонеального доступа при больших опухолях с необходимостью полноценной лимфодиссекции [3, 7]. Однако при сравнении результатов лапароскопической парааортальной лимфодиссекции по поводу опухолей матки число удаленных лимфатических узлов оказалось достоверно больше при использовании ретроперитонеального доступа [13]. Другие исследователи не выявили достоверных различий по числу удаленных лимфатических узлов между трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами при выполнении аналогичных роботических операций [14]. Наши собственные наблюдения также не показали различий между методиками ни по числу удаленных лимфатических узлов, ни по количеству обнаруженных положительных лимфатических узлов.

В то же время мы отметили достоверно меньшее время до клипирования почечной артерии при ретроперитонеальном доступе (30 ± 24 мин по сравнению с 38 ± 39 мин при трансперитонеальном), что теоретически сопровождается большей онкологической безопасностью.

Немногочисленные опубликованные данные сравнительных исследований не продемонстрировали достоверных преимуществ одного доступа перед другим в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости [6, 8]. В нашей работе не отмечено достоверных различий в смертности от прогрессирования заболевания (9,0 % для РпЛРН и 11,2 % для ТпЛРН) при среднем периоде наблюдения 42,5 и 47,8 мес соответственно.

В отличие от трансперитонеальных операций ретроперитонеальные вмешательства в гораздо меньшей степени сопровождаются риском резкого уменьшения кровотока по нижней полой вене с выраженными гемодинамическими нарушениями, а также трудностями адекватной вентиляции легких. Дело в том, что увеличение давления в сформированном ретроперитонеальном

пространстве лишь косвенно влияет на повышение внутрибрюшного давления — только за счет увеличения весьма ограниченного объема рабочей внебрюшинной полости. Более того, при необходимости временного гемостаза для сокращения кровопотери возможно временное повышение давления CO_2 до 18–20 мм рт. ст. без развития гемодинамических нарушений у пациента.

Эти преимущества делают РпЛРН особенно привлекательной для пожилых пациентов, а также для пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Определенным подтверждением этому служат наши собственные наблюдения. Общая частота периоперационных осложнений оказалась меньше у пациентов группы РпЛРН.

Ретроперитонеальный доступ при лапароскопической радикальной нефрэктомии показал достаточно преимуществ в отношении возможности ускоренного восстановления пациента после операции [7]. По нашим данным, внебрюшинные лапароскопические операции сопровождались достоверно меньшей про-

должительностью перидуральной анестезии (25 ± 22 ч против 36 ± 31 ч), более быстрым восстановлением пассажа по пищеварительному тракту (27 ± 15 ч против 35 ± 14 ч). Возможно, эти факторы обусловили и меньший средний период госпитализации (5,6 сут против 6,9 сут).

Заключение

Несмотря на меньшую популярность, РпЛРН при одинаковых с ТпЛРН онкологических результатах обладает явными преимуществами в отношении ускоренного восстановления пациента после операции. Использование ретроперитонеального доступа при лапароскопической радикальной нефрэктомии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, ускорить восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту, сократить продолжительность перидуральной анестезии и период госпитализации. Метод предпочтителен для пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Воробьев Н.В. и др. Билатеральный рак почки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(1):55–62. DOI: 10.17116/onkolog20165155-62. [Alekseev B.Ya., Kalpinsky A.S., Vorobyev N.V. et al. Bilateral kidney cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2016;5(1):55–62. (In Russ.)].
2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолью инвазией нижней полой вены. Онкоурология 2017;13(1):27–36. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):27–36. (In Russ.)].
3. Zhang Z.L., Li Y.H., Luo J.H. et al. Complications of radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a retrospective study comparing transperitoneal and retroperitoneal approaches using a standardized reporting methodology in two Chinese centers. *Chin J Cancer* 2013;32(8):461–8. DOI: 10.5732/cjc.012.10185.
4. Ren T., Liu Y., Zhao X. et al. Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *PLoS One* 2014;9(3):e91978. DOI: 10.1371/journal.pone.0091978.
5. Кадыров З.А., Султанов И.К., Одилов А.Ю. и др. Некоторые послеоперационные показатели традиционной и ретроперитонеоскопической нефрэктомии. Вестник Авиценны. 2013;1(54):41–5. [Kadyrov Z.A., Sultanov I.K., Odilov A.Y. et al. Some postoperative indicators of traditional and retroperitoneoscopic nephrectomy. *Vestnik Avicenna* 2013;1(54):41–5. (In Russ.)].
6. Okegawa T., Noda H., Horie S. et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a single-center experience of 100 cases. *Int J Urol* 2008;15(11):957–60. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02132.x.
7. Taue R., Izaki H., Koizumi T. et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: a comparative study. *Int J Urol* 2008;16(3):263–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02219.x.
8. Ha U., Hwang T., Kim Y. et al. Comparison of oncological outcomes of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for the management of clear-cell renal cell carcinoma: a multi-institutional study. *BJU Int* 2010;107(9):1467–72. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2010.09636.x.
9. Cicco A., Salomon L., Hoznek A. et al. Results of retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Endourol* 2001;15(4):355–9. DOI: 10.1089/089277901300189349.
10. Rassweiler J., Henkel T., Stoch C. et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and other procedures in the upper retroperitoneum using a balloon dissection technique. *Eur Urol* 1994;25(3):229–36. DOI: 10.1159/000475289.
11. Kerbl K., Figenshau R., Clayman R. et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: laboratory and clinical experience. *J Endourol* 1993;7(1):23–6. DOI: 10.1089/end.1993.7.23.
12. Liapis D., de la Taille A., Ploussard G. et al. Analysis of complications from 600 retroperitoneoscopic procedures of the upper urinary tract during the last 10 years. *World J Urol* 2008;26(6):523–30. DOI: 10.1007/s00345-008-0319-3.
13. Pakish J., Soliman P., Frumovitz M. et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):366–71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.019.
14. Iavazzo C., Gkegkes I. Robotic retroperitoneal lymph node dissection in gynaecological neoplasms: comparison of extraperitoneal and transperitoneal lymphadenectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2015;293(1):11–28. DOI: 10.1007/s00404-015-3814-y.

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.Н. Дымков: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных;
Е.А. Давыдова: сбор данных, статистическая обработка данных;
А.О. Шманев, А.В. Перлина: подготовка фотоматериала.

Authors' contributions

D.V. Perlin: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
I.N. Dymkov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;
E.A. Davydova: obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data;
A.O. Shmanev, A.V. Perlina: processing of illustrations.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Перлин/D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
И.Н. Дымков/ I.N. Dymkov: <https://orcid.org/0000-0002-1935-9801>
Е.А. Давыдова/E.A. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-1324-0201>
А.О. Шманев/A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр».
Протокол № 16 от 19.09.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent ethics committee of Volgograd Regional Uronephrology Center. Protocol No. 16 dated 19.09.2019.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.12.2019. **Принята к публикации:** 22.01.2020.

Article submitted: 15.12.2019. **Accepted for publication:** 22.01.2020.

Валидация пороговых решающих правил и калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенного для уточнения стадии рака предстательной железы до начала лечения

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова¹, Н.В. Маршуткина¹, К.М. Нюшко¹, И.М. Шевчук³, М.Р. Назиров³, Б.Я. Алексеев⁴, С.А. Пирогов⁵, Е.Ф. Юрков⁵, В.Г. Гитис⁵, А.Д. Каприн⁴

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

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

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

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

⁵ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»; Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1

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

Введение. Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ (Возраст, Индекс Здоровья предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона), предназначенный для уточнения стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения. Алгоритм разработан путем логистической регрессии на учебной выборке и валидирован на валидационной выборке (ВВ) данных.

Цель исследования — валидация пороговых решающих правил и программы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ на ВВ данных.

Материалы и методы. ROC-анализ данных ВВ ($n = 83$).

Результаты и заключение. Показано, что чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность пороговых решающих правил и площадь под кривой (AUC) для ВИЗГ по результатам ROC-анализа данных ВВ, включающей 83 случая РПЖ, достоверно не отличаются от показателей, рассчитанных по данным учебной выборки, на основании которой был разработан алгоритм ВИЗГ, состоящей из 337 наблюдений РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стадирование до лечения, алгоритм ВИЗГ, валидация

Для цитирования: Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршуткина Н.В. и др. Валидация пороговых решающих правил и калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенного для уточнения стадии рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2020;16(1):43–53.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-43-53



The validation of threshold decision rules and calculator for APhiG algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova¹, N.V. Marshutkina¹, K.M. Nushko¹, I.M. Shevchuk³, M.R. Nazirov³, B.Ya. Alekseev⁴, S.A. Pirogov⁵, E.F. Yurkov⁵, V.G. Gitis⁵, A.D. Kaprin⁴

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

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

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

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

⁵Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences; Build. 1, 19 Bol'shoy Karetnyy Pereulok, Moscow 127051, Russia

Background. We have previously described an algorithm APhiG (Age of patients, Prostate health index and Gleason score), for staging of prostate cancer before treatment. The algorithm was developed by logistic regression on a training dataset and validated on a validation dataset (VD).

Objective. Validation of threshold decision rules and a program for APhiG calculation on the VD.

Materials and methods. ROC curve analysis on VD (83 cases).

Results and conclusion. It was shown that sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, diagnostic accuracy threshold decision rules and area under the curve (AUC) for APhiG in the VD ($n = 83$) not significantly different from those indicators in the training dataset ($n = 337$), which was the basis for the algorithm APhiG development.

Key words: prostate cancer, staging before treatment, APhiG algorithm, validation

For citation: Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation of threshold decision rules and calculator for APhiG algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):43–53. (In Russ.).

Введение

Уточнение стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения остается актуальной проблемой в онкоурологии вследствие большого числа ошибок (по некоторым данным, суммарно до 40 %) в оценке как суммы баллов по шкале Глисона (индекса Глисона) по данным биопсии, так и степени распространенности опухолевого процесса в предстательной железе [1, 2]. В то же время именно стадия определяет выбор подхода к оперативному вмешательству, его объем, равно как и объем облучения – альтернативного хирургическому методу лечения [3].

Для уточнения задачи стадирования РПЖ использовались маркеры и алгоритмы, ассоциированные с простатическим специфическим антигеном (ПСА), включая [-2]проПСА и индекс здоровья предстательной железы (ИЗП) [4, 5]. Однако они оказались недостаточно информативными для решения этой и более частной задачи разделения индолентных и агрессивных форм РПЖ.

Известен алгоритм CAPRA, включающий, кроме лабораторных, клинко-морфологические данные, сконструированный для долечебного уточнения стадии РПЖ, который продемонстрировал несколько лучшее совпадение с последующими послеоперационными данными, чем ПСА и ассоциированные маркеры [6].

Ранее нами был описан алгоритм **ВИЗГ** (Возраст + ИЗП + индекс Глисона), разработанный именно для долечебного уточнения стадии РПЖ [7–9].

Формула расчета для алгоритма ВИЗГ:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times [-2]\text{проПСА/свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}} + \text{гр. ин. Глисона} + 0,6 \times \text{гр. Т},$$

где: **возраст** – число полных лет; **общПСА** (уровень общего ПСА, нг/мл), **свПСА** (уровень свободного ПСА, нг/мл) и **[-2]проПСА** (пг/мл) измерены по калибровке Hybritech и объединены в формулу ИЗП; **гр. ин. Глисона** (группа индекса Глисона), которая принимает ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии ≤ 6 , «2» – если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» – если индекс Глисона 7 (4 + 3), «4» – если индекс Глисона ≥ 8 ; **гр. Т** (группа Т), которая принимает ранговое значение «1», если по первичному обследованию РПЖ был расценен как T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» – при T3N0.

Путем ROC-анализа было показано, что ВИЗГ достоверно лучше, чем ПСА-ассоциированные маркеры

и алгоритмы, позволяет различить клинически значимые группы больных до начала лечения: патоморфологический индекс Глисона (рГл) <7 vs ≥ 7 , rT2 vs rT3, индолентный РПЖ vs агрессивный РПЖ [7].

Был разработан ряд пороговых решающих правил и создана компьютерная программа-калькулятор, рассчитывающая ВИЗГ и выдающая вероятность агрессивного/индолентного РПЖ с обоснованием прогноза путем демонстрации решающих правил [10].

Далее на независимой выборке (83 наблюдения) была осуществлена валидация ВИЗГ, в результате которой алгоритм ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед общПСА, долей [-2]проПСА в свПСА и ИЗП в способности различать клинически значимые случаи РПЖ до начала лечения [11].

Цель данного этапа **исследования** – проверка результатов прогноза агрессивности/индолентности РПЖ, полученных с использованием пороговых решающих правил и программы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ на валидационной выборке (ВВ) больных.

Материалы и методы

В исследование включены данные о первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и уровнем ПСА <30 нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым на 1-м этапе лечения была выполнена радикальная простатэктомия. В учебную выборку (УВ) вошли данные о 337 пациентах, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2007 по 2015 г. По этой выборке и был разработан алгоритм ВИЗГ. В ВВ вошли данные о 83 пациентах (60 пациентов – МНИОИ им. П.А. Герцена и 23 пациента – Институт урологии, филиалы НМИЦ радиологии), получивших лечение в 2016–2018 гг. УВ и ВВ были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Учитываемые дооперационные данные о пациентах включали степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли по TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по rTNM-классификации [12], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением. К агрессивным опухолевым процессам относили случаи РПЖ с категорией rT3 или при выявлении

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РПЖ учебной и валидационной выборки
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with PC in the training and validation datasets

Характеристика Characteristic	Учебная выборка Training dataset		Валидационная выборка Validation dataset	
	Индолентный РПЖ (n = 124) Indolent PC (n = 124)	Агрессивный РПЖ (n = 213) Aggressive PC (n = 213)	Индолентный РПЖ (n = 21) Indolent PC (n = 21)	Агрессивный РПЖ (n = 62) Aggressive PC (n = 62)
Возраст, лет: Age, years: M ± SD медиана median min—max	61,16 ± 6,48 61 41—74	63,67 ± 6,69 64 46—85	63,1 ± 5,12 63 55—74	64,0 ± 6,09 64 46—76
Категория (после лечения), n: Category (after treatment), n:	124		21	
локализованный индолентный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона <7) localized indolent PC (pT2a—c, Gleason score <7)		82		19
локализованный агрессивный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона ≥7) localized aggressive PC (pT2a—c, Gleason score ≥7)		88		34
местно-распространенный РПЖ (pT3) locally advanced PC (pT3)		43		9
РПЖ с N+ PC with N+				
Стадия T, n: T stage, n:				
T1—T2ab	76	72	11	21
T2c	43	82	10	29
T3a		37		4
T3b		27		8
Стадия pT, n: pT stage, n:				
pT2ab	10	6	4	3
pT2c	114	77	17	17
pT3a		67		26
pT3b		63		16
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n: Biopsy-based Gleason score, n:				
<7	117	89	20	32
7, в том числе: 7, including:	7	100		19
7 (3 + 4)	7	59		12
7 (4 + 3)		41		7
>7		24		11
Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования, n: Pathomorphological examination-based Gleason score, n:				
<7	124	28	21	6
7, в том числе: 7, including:		155		39
7 (3 + 4)		96		18
7 (4 + 3)		58		20
>7		30		17

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы.
Note. PC — prostate cancer.

в биоптатах степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона 7 и более, или при сочетании этих 2 факторов. В случаях с категорией pT2 и индексом Глисона ≤ 6 наблюдение признавали индолентным РПЖ. Распределение больных РПЖ по клинически значимым категориям (до и после лечения) для УВ и ВВ было сходным (см. табл. 1).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) как в УВ, так и в ВВ оценивали хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 (США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны показатели %свПСА, %[-2]проПСА и ИЗП по стандартным формулам.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel, оценивая чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическую точность решающих правил, а также претестовую вероятность, характеризующую долю больных с искомым значением параметра в анализируемой выборке.

Для суждения о достоверности различий в перечисленных параметрах для каждого представили 95 % доверительный интервал (ДИ).

При валидации калькулятора для ВИЗГ осуществили ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В табл. 2 представлены результаты диагностической значимости пороговых решающих правил для выявления случаев с $rG \geq 7$, < 7 и ≤ 7 (3 + 4), установленных для некоторых ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов на УВ по сравнению с ВВ. Необходимо отметить, что для утверждения $rG \geq 7$ претестовая вероятность, характеризующая долю искомым случаев в выборке (т.е. случаев, попадающих в рассматриваемый диапазон значений решающего правила), для УВ хотя и недостоверно, но была несколько выше, чем для ВВ. Соответственно для утверждения $rG < 7$ она выше в ВВ, т.е. соотношения случаев с $rG \geq 7$ и $rG < 7$ в ВВ и УВ хотя и недостоверно, но различались.

При сравнении критериев диагностической значимости пороговых решающих правил для разделения случаев РПЖ с разным rG очевидно, что в большинстве случаев по диагностическим параметрам УВ и ВВ достоверно не различались (см. табл. 2). Исключение составляли достоверные различия в чувствительности ВВ и УВ по пороговым решающим правилам для общПСА и ИЗП для утверждения $rG < 7$, в отрицательном прогностическом значении для %[-2]проПСА и ВИЗГ (для утверждения $rG \geq 7$) и в положительном прогностическом значении ВИЗГ (для утверждения $rG \leq 7$ (3 + 4)). В то же время

необходимо отметить, что по таким диагностическим критериям, как чувствительность, отрицательное прогностическое значение и диагностическая точность, ВИЗГ превосходил остальные маркеры и алгоритмы как в УВ, так и в ВВ.

Сходный анализ диагностической значимости пороговых решающих правил, установленных для УВ, для разделения случаев pT2 и pT3 РПЖ был проведен для ВВ (табл. 3).

В соответствии с претестовой вероятностью в ВВ случаев pT2 и pT3 оказалось примерно одинаковое количество (49,4 и 50,6 %), а в УВ доля наблюдений pT2 была несколько выше, чем pT3 (61,42 и 38,58 %). Однако эти различия были недостоверными.

Достоверных различий в анализируемых диагностических критериях для разделения случаев РПЖ pT2 и pT3 между УВ и ВВ не выявлено (см. табл. 3): чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность в УВ и ВВ были сходными. Кроме этого, ВИЗГ превосходил по каждому из диагностических критериев общПСА и ИЗП, для которых также были выявлены пороговые решающие правила для дискриминации pT2 и pT3 наблюдений (см. табл. 3).

На заключительном этапе анализа в сравнительном аспекте для УВ и ВВ была исследована значимость пороговых решающих правил для различения индолентного и агрессивного РПЖ с использованием алгоритма ВИЗГ и конвенционных параметров (общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП) (табл. 4). Соотношение случаев агрессивного и индолентного РПЖ (характеризующегося претестовой вероятностью) в УВ и ВВ было близким (см. табл. 4).

Достоверных различий в диагностических критериях между УВ и ВВ по пороговым решающим правилам для исследуемых параметров (общПСА, %[-2]проПСА и ВИЗГ) не выявлено. Исключение составили достоверно более низкие чувствительность и диагностическая точность в ВВ для порогового решающего правила для %[-2]проПСА и более низкое отрицательное прогностическое значение для порогового решающего правила для ИЗП.

Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного РПЖ по исходным данным пациента, представлены на рисунке и в табл. 5. Очевидно, что AUC программы-калькулятора в ВВ ниже, чем в УВ (0,785 vs 0,872), хотя эти различия (в соответствии с 95 % ДИ) недостоверны.

Обсуждение

Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ, базирующийся на клинико-морфологических (категория Т, индекс Глисона (оцененный по биопсии), возраст пациента) и лабораторных (общПСА, свПСА,

Таблица 2. Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения случаев РПЖ с разными индексами Глисона

Table 2. Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish PC with different Gleason indices in TD and VD

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
Утверждение: pГл ≥7 Statement: pGI ≥7													
ОбщПСА tPSA	>24 нг/мл >24 ng/ml	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	13,51 (8,59–18,44)	10,71 (2,61–18,82)	95,39 (92,06–98,73)	100 (100)	78,13 (63,80–92,45)	100 (100)	47,54 (41,94–53,15)	35,06 (24,41–45,72)	50,45 (45,11–55,78)	39,76 (29,23–50,29)
%[-2]проПСА %[-2]proPSA	>3,9 %	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	9,19 (5,03–13,35)	3,57 (0–8,43)	98,03 (95,82–100)	100 (100)	85,00 (69,35–100)	100 (100)	47,00 (41,51–52,50)	33,33 (23,07–43,60)	49,26 (43,92–54,60)	34,94 (24,68–45,20)
ИЗП PHI	>140 ед. >140 u.	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	9,19 (5,03–13,35)	5,36 (0–11,25)	98,03 (95,82–100)	100 (100)	85,00 (69,35–100)	100 (100)	47,00 (41,51–52,50)	33,75 (23,39–44,11)	49,26 (43,92–54,60)	36,14 (25,81–46,48)
ВИЗГ APhiG	>5,0 ед. >5,0 u.	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	55,68 (48,52–62,83)	41,07 (28,19–53,96)	96,05 (92,96–99,15)	96,30 (89,17–100)	94,50 (90,21–98,78)	95,83 (87,84–100)	64,04 (57,81–70,26)	44,07 (31,40–56,74)	73,89 (69,20–78,58)	59,04 (48,46–69,62)
Утверждение: pГл <7 Statement: pGI <7													
общПСА tPSA	<2,5 нг/мл <2,5 ng/ml	45,10 (39,79–50,42)	32,53 (22,45–42,61)	4,61 (1,27–7,94)	0 (0)	95,68 (92,74–98,61)	96,43 (91,57–100)	46,67 (21,42–71,91)	0 (0)	54,97 (49,53–60,40)	66,67 (56,40–76,93)	54,60 (49,28–59,92)	65,06 (54,80–75,32)
ИЗП PHI	<25 ед. <25 u.	45,10 (39,79–50,42)	32,53 (22,45–42,61)	7,24 (3,12–11,36)	0 (0)	96,22 (93,47–98,97)	92,86 (86,11–99,60)	61,11 (38,59–83,63)	0 (0)	55,80 (50,35–61,25)	65,82 (55,36–76,28)	56,08 (50,78–61,38)	62,65 (52,24–73,06)

Пара- метр Chara- cteristic	Порого- вое реша- ющее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствитель- ность, % Sensitivity, %		Специфич- ность, % Specificity, %		Положитель- ное прогности- ческое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностиче- ское значение, % Negative predictive value, %		Диагностиче- ская точность, % Overall accuracy %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
Утверждение: $pGI \leq 7$ (3 + 4) Statement: $pGI \leq 7$ (3 + 4)													
ВИЗГ APhIG	<3,6 ед. <3,6 u.	73,59 (68,88—78,30)	54,22 (43,50—64,94)	25,40 (19,99—30,82)	26,67 (13,75—39,59)	98,88 (96,69—100)	81,58 (69,25—93,90)	98,44 (95,40—100)	63,16 (41,47—84,85)	32,23 (26,69—37,78)	48,44 (36,19—60,68)	44,81 (39,50—50,12)	51,81 (41,06—62,56)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: в скобках представлен 95 % доверительный интервал; ПСА – простатический специфиче-
ский антиген; РПЖ – рак предстательной железы; УВ – учебная выборка; ВВ – валидационная выборка; pГл – сумма баллов
по шкале Глисона (индекс Глисона) по данным патоморфологического исследования; общПСА – общий ПСА; ВИЗГ – возраст,
индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), индекс Глисона.

Note. Here and in the tables 3, 4: 95 % confidence interval is shown in parenthesis; PSA – prostate-specific antigen; PC – prostate
cancer; TD – training dataset; VD – validation dataset; pGI – pathomorphological examination-based Gleason score (Gleason score);
tPSA – total PSA; APhIG – Age, Prostate health index (PHI), Gleason score.

Таблица 3. Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения случаев РПЖ $pT2$ vs $pT3$

Table 3. Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish PC $pT2$ vs $pT3$ in TD and VD

Пара-метр Chara-cteristic	Порого-вое реша-ющее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствитель-ность, % Sensitivity, %		Специфич-ность, % Specificity, %		Положитель-ное прогности-ческое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностиче-ское значение, % Negative predictive value, %		Диагностиче-ская точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
Утверждение: наблюдение – pT3 Statement: observation – pT3													
общПСА tPSA	>22 нг/мл >22 ng/ml	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	28,46 (20,70–36,22)	21,43 (9,02–33,84)	97,10 (94,82–99,39)	92,68 (84,71–100)	86,05 (75,69–96,40)	75,00 (50,50–99,50)	68,37 (63,05–73,68)	53,52 (41,92–65,12)	70,62 (65,76–75,49)	56,63 (45,96–67,29)

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
ИЗП PHI	>150 ед. >150 u.	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	10,77 (5,44–16,10)	7,14 (0–14,93)	99,52 (98,57–100)	100 (100)	93,33 (80,71–100)	100 (100)	63,98 (58,73–69,22)	51,25 (40,30–62,20)	65,28 (60,20–70,36)	53,01 (42,27–63,75)
ВИЗГ APhIG	>7,0 ед. >7,0 u.	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	16,15 (9,83–22,48)	16,67 (5,40–27,94)	98,55 (96,92–100)	100 (100)	87,50 (74,27–100)	100 (100)	65,18 (59,90–70,45)	53,95 (42,74–65,15)	66,77 (61,74–71,79)	57,83 (47,21–68,46)
Утверждение: наблюдение – pT2 Statement: observation – pT2													
ИЗП PHI	<25 ед. <25 u.	61,42 (56,23–66,62)	49,40 (38,64–60,15)	6,76 (3,34–10,18)	4,88 (0–11,47)	96,15 (92,85–99,46)	97,62 (93,01–100)	73,68 (53,88–93,48)	66,67 (13,32–100)	39,31 (33,94–44,68)	51,25 (40,30–62,20)	41,25 (35,99–46,50)	51,81 (41,06–62,56)
ВИЗГ APhIG	<3,6 ед. <3,6 u.	61,42 (56,23–66,62)	49,40 (38,64–60,15)	29,47 (23,26–35,68)	39,02 (24,09–53,96)	97,69 (95,11–100)	92,86 (85,07–100)	95,31 (90,13–100)	84,21 (67,81–100)	46,52 (40,60–52,44)	60,94 (48,98–72,89)	55,79 (50,48–61,09)	66,27 (56,09–76,44)

[-2]проПСА) данных [7–9]. Алгоритм был получен методом логистической регрессии и предназначен для разделения клинически значимых групп пациентов до начала лечения (pГл <7 vs pГл ≥7, pT2 vs pT3, агрессивный vs индолентный РПЖ). Анализ всей совокупности клинико-лабораторных данных 337 больных РПЖ позволил установить и ряд пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных параметров и алгоритмов, включая ВИЗГ, и разработать на этой основе программу-калькулятор, дающую вероятность агрессивного/индолентного РПЖ по данным, известным до начала лечения.

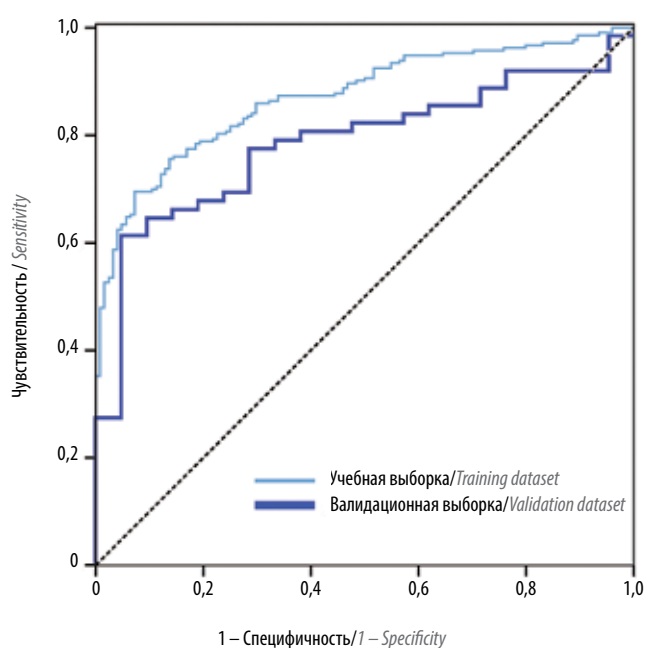
Новый алгоритм ВИЗГ требовал валидации, на 1-м этапе которой было осуществлено сравнение уровней ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в дискриминируемых группах больных УВ ($n = 337$) и ВВ ($n = 83$). Также был осуществлен ROC-анализ всех маркеров и ПСА-ассоциированных алгоритмов (общПСА, %[-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ). В независимой ВВ ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед перечисленными маркерами и алгоритмами в точности различать клинически значимые группы больных (pT2 vs pT3, pГл <7 vs pГл ≥7, индолентный vs агрессивный РПЖ).

Таблица 4. Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения агрессивных и индолентных случаев РПЖ

Table 4. Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish aggressive and indolent PC in TD and VD

Пара- метр Chara- cteristic	Порого- вое реша- ющее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствитель- ность, % Sensitivity, %		Специфич- ность, % Specificity, %		Положитель- ное прогности- ческое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностиче- ское значение, % Negative predictive value, %		Диагностиче- ская точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
Утверждение: наблюдение – агрессивный РПЖ Statement: observation – aggressive PC													
общПСА tPSA	>20 нг/мл > 20 ng/ml	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	25,35 (19,51–31,19)	19,35 (9,52–29,19)	95,16 (91,38–98,94)	85,71 (70,75–100)	90,00 (82,41–97,59)	80,00 (59,76–100)	42,60 (36,78–48,42)	26,47 (15,98–36,96)	51,04 (45,70–56,38)	36,14 (25,81–46,48)
%[-2] проПСА %[-2]proPSA	>3,6 %	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	12,68 (8,21–17,14)	3,23 (0–7,62)	98,39 (96,17–100)	100 (100)	93,10 (83,88–100)	100 (100)	39,61 (34,15–45,07)	25,93 (16,38–35,47)	44,21 (38,91–49,52)	27,71 (18,08–37,34)
ИЗП PHI	>120 ед. >120 u.	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	16,90 (11,87–21,93)	6,45 (0,34–12,57)	98,39 (96,17–100)	95,24 (86,13–100)	94,74 (87,64–100)	80,00 (44,94–100)	40,80 (35,23–46,37)	25,64 (15,95–35,33)	46,88 (41,56–52,21)	28,92 (19,16–38,67)
ВИЗГ APhiG	>4,7 ед. >4,7 u.	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	57,75 (51,11–64,38)	43,55 (31,21–55,89)	96,77 (93,66–99,88)	95,24 (86,13–100)	96,85 (93,81–99,89)	96,43 (89,55–100)	57,14 (50,45–63,84)	36,36 (23,65–49,08)	72,11 (67,32–76,90)	56,63 (45,96–67,29)
Утверждение: наблюдение – локализованный агрессивный РПЖ Statement: observation – localized aggressive PC													
ВИЗГ APhiG	>5,6 ед. >5.6 u.	39,81 (33,12–46,49)	47,50 (32,02–62,98)	25,61 (16,16–35,06)	21,05 (2,72–39,38)	99,19 (97,62–100)	95,24 (86,13–100)	95,45 (86,75–100)	80,00 (44,94–100)	66,85 (60,05–73,65)	57,14 (40,75–73,54)	69,90 (63,64–76,17)	60,00 (44,82–75,18)
Утверждение: наблюдение – РПЖ без регионарных метастазов Statement: observation – PC without regional metastases													
ИЗП PHI	<30 ед. <30 u.	87,24 (83,68–90,80)	89,16 (82,47–95,85)	10,54 (7,03–14,05)	10,81 (3,74–17,89)	97,67 (93,17–100)	66,67 (35,87–97,47)	96,88 (90,85–100)	72,73 (46,41–99,05)	13,77 (9,90–17,64)	8,33 (1,95–14,72)	21,66 (17,26–26,06)	16,87 (8,81–24,92)

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
ВИЗГ APhIG	<3,7 ед. <3,7 u.	87,24 (83,68–90,80)	89,16 (82,47–95,85)	28,91 (23,73–34,09)	25,68 (15,72–35,63)	100 (100)	88,89 (68,36–100)	100 (100)	95,00 (85,45–100)	17,06 (12,42–21,71)	12,70 (4,48–20,92)	37,98 (32,80–43,16)	32,53 (22,45–42,61)



Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного рака предстательной железы по исходным данным пациента

Validation results of the program that, based on decision rules, estimates indolent/aggressive prostate cancer risk according to patient's initial data

На данном этапе валидации осуществлено сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов (включая ВИЗГ), демонстрируемых программой-калькулятором, для тех же выборок (УВ и ВВ). Для анализа были выбраны традиционные критерии — чувствительность, специфичность,

Таблица 5. Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного рака предстательной железы по исходным данным пациента

Table 5. Validation results of the program that, based on decision rules, estimates indolent/aggressive prostate cancer risk according to patient's initial data

Выборка Dataset	Индолентный рак предстательной железы, n Indolent prostate cancer, n	Агрессивный рак предстательной железы, n Aggressive prostate cancer, n	Площадь под ROC- кривой Area under the ROC curve	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Учебная Training	124	213	0,872	0,835–0,908
Валидационная Validation	21	62	0,785	0,684–0,885

положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность. Дополнительно подсчитали претестовую вероятность — долю случаев с искомым значением параметра в ВВ и УВ, которая может быть ответственной за различия в традиционных критериях в этих выборках. Для каждого из критериев, пороговых диагностических правил, маркеров и алгоритмов оценили 95 % ДИ.

В подавляющем большинстве случаев по претестовой вероятности УВ и ВВ достоверно не различались, т. е. их следует признать адекватными для сравнения. В большинстве случаев диагностические критерии

для пороговых решающих правил и AUC для ВИЗГ по результатам ROC-анализа в УВ и ВВ также достоверно не различались (в соответствии с 95 % ДИ).

Заключение

На независимой выборке из 83 наблюдений РПЖ осуществлена валидация пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров (общПСА, %[-2]проПСА, ИЗП), нового алгоритма ВИЗГ и про-

граммы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенной для разделения индолентных и агрессивных форм РПЖ до начала лечения. Показано, что чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность пороговых решающих правил и AUC для ВИЗГ по результатам ROC-анализа в ВВ ($n = 83$) достоверно не отличаются от таковых в УВ ($n = 337$), на основании которой был разработан алгоритм ВИЗГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волченко Н.Н., Каприн А.Д., Беляков М.М., Петров А.Н. Сравнительный анализ степени дифференцировки рака предстательной железы на биопсийном и операционном материалах. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;1(5):18–22. [Volchenko N.N., Kaprin A.D., Belyakov M.M., Petrov A.N. Comparative analysis of the degree of differentiation of prostate cancer on biopsy and surgical materials. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2016;1(5):18–22. (In Russ.)].
2. Tsui K., Shen B., Sun G. et al. Probability based diagnostic biopsy specimens as predictors of tumor grade and stage found. Syst Bio Reprod Med 2004;50(5):333–7.
3. Лукьянов И.В. Трудности стадирования рака предстательной железы. Онкоурология 2013;9(1):10–6. [Lukyanov I.V. The difficulties of staging prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;9(1):10–6. (In Russ.)].
4. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33(30):3379–85. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
5. Guazzoni G., Lazzeri M., Nava L. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 2012;61(3):455–66. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
6. Lorent M., Maalmi H., Tessier Ph. et al. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA). BMC Medical Informatics and Decision Making 2019;19(2):1–12. DOI: 10.1186/s12911-018-0727-2.
7. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. и др. Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(4):94–103. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Alekseev B.Ya. et al. APhiG: a new multiparameter index for prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):94–103. (In Russ.)].
8. Alekseev B., Skachkova T., Sergeeva N. et al. MP53-09 New algorithm APhiGT for prostate cancer staging. AUA 2018. The Moscone Center. San Francisco, CA, USA. May 18–21, 2018. J Urol 2018;199(4 Suppl):e707. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1680.
9. Сергеева Н.С., Гитис В.Г., Юрков Е.Ф. и др. Способ прогнозирования стадии и агрессивности рака предстательной железы до операции по лабораторным и клиническим параметрам. Патент на изобретение. RU 2614501 C1. МПК G01N 33/48 от 28.03.2017. [Sergeeva N.S., Gitis V.G., Yurkov E.F. et al. A method for predicting the stage and aggressiveness of prostate cancer before surgery on laboratory and clinical parameters. Patent for invention. RU 2614501 C1. IPC G01N 33/48 dated 03.28.2017. (In Russ.)].
10. Скачкова Т.Е., Сергеева Н.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы. Свидетельство на программу ЭВМ. № 2017616515 от 08.06.2017. [Skachkova T.E., Sergeeva N.S., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Calculator for calculating multiparameter indicators for pre-operative staging of prostate cancer. The certificate on the computer program. No 2017616515 dated 06.06.2017. (In Russ.)].
11. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2019;15(2):72–82. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-42-52. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step). Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):42–52. (In Russ.)].
12. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господаровича, К. Виттекина. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM. Classification of malignant tumors. Ed.: L.Kh. Sobin, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. Moscow: Logosfera, 2011. 304 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.С. Сергеева: разработка идеи и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание отдельных глав текста рукописи;

Т.Е. Скачкова: обзор публикаций по теме статьи, получение лабораторных данных для анализа, статистический и математический анализ клиничко-лабораторных данных, создание базы клиничко-лабораторных данных;

Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;

К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования, написание отдельных глав текста рукописи;

И.М. Шевчук: сбор клинических данных для исследования и их анализ;
 М.Р. Назиров: получение данных по лабораторному этапу исследования, анализ полученных данных;
 Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка идеи и дизайна исследования, научное редактирование текста;
 С.А. Пирогов: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.Ф. Юрков: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных;
 В.Г. Гитис: обзор публикаций по теме статьи, математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных и их анализ.

Authors' contributions
 N.S. Sergeeva: developing the study idea and design, reviewing publications on the topic, analyzing obtained data, writing individual chapters;
 T.E. Skachkova: reviewing publications on the topic, collecting laboratory data, statistical and mathematical analysis of the clinical and laboratory data, creating a database of the clinical and laboratory data;
 N.V. Marshutina: reviewing publications on the topic, writing individual chapters, preparing manuscript for publication;
 K.M. Nushko: reviewing publications on the topic, collecting and analyzing the clinical data, writing individual chapters;
 I.M. Shevchuk: collecting and analyzing the clinical data for the research;
 M.R. Nazirov: collecting and analyzing data on the laboratory phase of the study;
 B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the study idea and design, manuscript scientific editing;
 S.A. Pirogov: mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis, reviewing publications on the topic;
 E.F. Yurkov: mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis;
 V.G. Gitis: reviewing publications on the topic, mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.С. Сепреева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>
 Т.Е. Скачкова/T.E. Skachkova: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6244>
 Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>
 К.М. Нюшко/K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 И.М. Шевчук/I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
 М.Р. Назиров/M.R. Nazirov: <https://orcid.org/0000-0001-9720-9406>
 Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 С.А. Пирогов/S.A. Pirogov: <https://orcid.org/0000-0002-3522-2020>
 Е.Ф. Юрков/E.F. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0001-8932-560X>
 В.Г. Гитис/V.G. Gitis: <https://orcid.org/0000-0003-1123-6433>
 А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 53 от 13.09.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center. Protocol of the ethics committee No. 53 dated 13.09.2019.

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

Статья поступила: 15.10.2019. **Принята к публикации:** 18.01.2020.
Article submitted: 15.10.2019. **Accepted for publication:** 18.01.2020.

Онкологические результаты неоадъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска

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

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

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

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) высокого и очень высокого риска развития рецидива — потенциально летальное заболевание, требующее активного мультимодального подхода, в том числе с применением предоперационного лекарственного лечения. Вариантом такого лечения является проведение неоадъювантной химиогормональной терапии (НХГТ) с последующим выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ). Однако данные об онкологических результатах лечения таких пациентов ограничены и роль неоадъювантной терапии в лечении РПЖ высокого и очень высокого риска остается до конца не изученной.

Цель исследования — оценить онкологические результаты лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ высокого и очень высокого риска после НХГТ.

Материалы и методы. В рамках проспективного рандомизированного исследования пациентам с РПЖ групп высокого и очень высокого риска (уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , и/или клиническая стадия $>T2c$) проведено лечение в объеме только РПЭ (группа РПЭ; $n = 35$) или НХГТ с последующей РПЭ (группа НХГТ/РПЭ; $n = 36$). Неоадъювантный курс включал внутривенное введение доцетаксела 1 раз в 21 день (75 мг/м² до 6 циклов) и антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона дегареликса по стандартной схеме (6 подкожных введений каждые 28 дней). После проведения контрольного обследования с оценкой эффективности неоадъювантного режима пациентам выполнялась РПЭ с расширенной лимфаденэктомией.

Результаты. Среднее время наблюдения за пациентами составило $37,08 \pm 20,46$ мес. На фоне НХГТ снижение уровня простатического специфического антигена на 50 % и более отмечено у всех 36 пациентов. Меньшая распространенность после НХГТ и операции выявлена в 38,5 % случаев по сравнению с 2,7 % в группе РПЭ. Положительный хирургический край был чаще зафиксирован в группе РПЭ — в 40 % случаев против 25 % в группе НХГТ/РПЭ ($\chi^2 = 4,1$; $df = 1$; $p = 0,043$). В группе РПЭ 3-летняя общая выживаемость составила 87,56 %, в группе НХГТ/РПЭ — 97,2 % ($\log$ -rank-тест $p = 0,037$), скорректированная выживаемость — 91,4 и 97,2 % соответственно ($\log$ -rank-тест $p = 0,22$). При этом не получено статистически достоверных различий по уровню 3-летней безрецидивной выживаемости между группами: 38,8 % в группе НХГТ/РПЭ против 43,6 % в группе РПЭ ($\log$ -rank-тест $p = 0,36$).

Заключение. Проведение НХГТ перед РПЭ является безопасной и эффективной стратегией у больных РПЖ групп высокого и очень высокого риска, позволяющей улучшить онкологические результаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, неоадъювантная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, доцетаксел, дегареликс, нежелательное явление

Для цитирования: Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А. и др. Онкологические результаты неоадъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. Онкоурология 2020;16(1):54–63.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-54-63



Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer

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

¹Department of Oncourology and General Oncology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnij, Saint Petersburg 197758, Russia;

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

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

Background. Prostate cancer (PCa) of a high and very high risk is a potentially fatal disease that requires an active multimodal approach, including the use of neoadjuvant drug treatment. As option for this treatment is neoadjuvant chemohormonal therapy (NCHT) followed by radical prostatectomy (RPE). However, data on the oncological results of treatment of such patients are still limited and the role of neoadjuvant therapy in the treatment of high and very high-risk PCa remains not fully understood.

Objective: to assess the oncological results of treatment patients with localized and locally advanced PCa of high and very high risk after NCHT. **Materials and methods.** This was a prospective randomized study: patients with PCa of high and very high-risk groups (prostate specific antigen levels (PSA) >20 ng/ml and/or Gleason score ≥8 and/or clinical stage >T2c) were treated with RPE only (group RPE; n = 35) or NCHT followed by RPE (NCHT/RPE group; n = 36). The neoadjuvant course included the intravenous administration of docetaxel once every 21 days (75 mg/m² up to 6 cycles) and the antagonist of the gonadotropin releasing hormone degarelix according to the standard scheme (6 subcutaneous injections every 28 days). After a follow-up examination evaluating the result of the neoadjuvant regimen, patients underwent RPE with extended lymphadenectomy.

Results. A mean follow-up was 37.08 ± 20.46 months. A statistically significant reduction of prostate specific antigen >50 % post-chemohormonal therapy was observed in all 36 cases. Lower postoperative stage was noticed in 38.5 % in NCHT/RPE group compared with 2.7 % in RPE group. Similarly, positive surgical margin rate was higher in group without neoadjuvant therapy – 40 and 25 % (RPE group). Cancer-specific survival was 97.2 % in NCHT/RPE group and 87.56 % in the RP group (p = 0.037), cancer specific survival rate – 91.4 % and 97.2 % respectively (log-rank test p = 0.22). At the same time, no statistically significant differences were obtained in 3-year recurrence free survival between groups: 38.8 % in NCHT/RPE group versus 43.6 % in the RPE group (log-rank test p = 0.36).

Conclusion. Conducting NCHT before RPE is a safe and effective strategy in patients with PCa of high and very high risk groups and could improve oncological results.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant therapy, chemotherapy, hormonal therapy, docetaxel, degarelix, adverse event

For citation: Berkut M. V., Artemjeva A. S., Reva S. A. et al. Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):54–63. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям у мужчин [1]. При этом на момент постановки диагноза 13–30 % больных относятся к группе высокого риска развития рецидива заболевания [2–4]. Пациенты группы высокого риска более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания [5].

В последние годы при упоминании о распространенности принято выделять группу очень высокого риска. К ней относятся пациенты с местной распространенностью процесса cT3b–T4 [6]. Согласно современным стандартам у таких больных монотерапия может проводиться только у очень тщательно отобранных пациентов и оптимальной тактикой является мультимодальный подход [7], интенсивность и режимы для которого до сих пор обсуждаются. Тем не менее схемы лечения, позволяющие добиться максимальной эффективности лечения у таких больных, не определены [8].

Неоадьювантная гормональная терапия, предложенная ранее для улучшения прогноза заболевания, не показала преимуществ в отношении показателей выживаемости по сравнению с выполнением только радикальной простатэктомии (РПЭ) [9]. Ранее была показана эффективность неоадьювантной терапии с применением химиопрепарата доцетаксел [10]. В связи с этим в целях улучшения онкологических показателей было предложено проведение неоадью-

вантной химиогормональной терапии (НХГТ) в модифицированной схеме с использованием препарата доцетаксел (в соответствии с современными требованиями к обследованию и лечению локализованного и распространенного РПЖ) в сочетании с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) дегареликс. Ранние результаты анализа продемонстрировали безопасность проведения неоадьювантного лечения с последующей РПЭ, улучшение патоморфологических показателей по сравнению с группой больных после РПЭ [11].

Цель исследования — оценить онкологические результаты лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ высокого и очень высокого риска после НХГТ.

Материалы и методы

Характеристики пациентов. В настоящий анализ проспективного рандомизированного исследования включены результаты лечения 82 пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска за период с марта 2014 г. по декабрь 2018 г. Характеристики пациентов до лечения представлены в табл. 1. В группу НХГТ/РПЭ вошли 47 пациентов, 7 из которых были исключены из дальнейшего лечения (по причине отказа от лечения). В группу хирургического лечения (группа РПЭ) были включены 35 пациентов. Стадирование по системе TNM проводили согласно стандартам Европейской ассоциации урологов, актуальным на момент включения в исследование.

Таблица 1. Характеристики пациентов до начала лечения

Table 1. Patients' characteristics before treatment

Характеристика Characteristic	Группа РПЭ (<i>n</i> = 35) RPE group (<i>n</i> = 35)	Группа НХГТ/РПЭ (<i>n</i> = 36) NCHT/RPE group (<i>n</i> = 36)	<i>p</i>
Средний возраст (IQR ± SD), лет Mean age (IQR ± SD), years	63,77 ± 7,23	62,88 ± 7,37	0,91
Средний объем предстательной железы до терапии (IQR), мл Average volume of the prostate before therapy (IQR), ml	51,74 ± 19,01	45,91 ± 34,56	0,31
Средний объем предстательной железы после НХГТ (IQR), мл Average volume of the prostate after NCHT (IQR), ml		37,77 ± 29,06	0,022
Средний уровень ПСА при постановке диагноза (IQR), нг/мл Mean PSA level at diagnosis (IQR), ng/ml	23,61 ± 15,24	31,83 ± 28,08	0,84
Средний уровень ПСА на момент операции (IQR), нг/мл Before surgery mean PSA level (IQR), ng/ml		0,82 ± 1,0	<0,005
Гистологическая оценка биоптатов по шкале ISUP: Histologic examination of biopsy specimen using ISUP scale:			
1	12	4	0,004
2	10	9	
3	8	8	
4	4	10	
5	1	5	
Клиническая стадия TNM: Clinical TNM stage:			
≤cT2b	8	2	0,21
cT2c	14	2	0,012
cT3a	7	11	0,414
≥cT3b	6	21	0,005
cN1	6	10	0,11

Примечание. Здесь и в табл. 2: РПЭ — радикальная простатэктомия; НХГТ — неoadъювантная химиогормональная терапия; IQR — межквартильный размах; SD — стандартное отклонение; ПСА — простатический специфический антиген; ISUP — Международное общество уропатологов.

Note. Here and in the table 2: RPE — radical prostatectomy; NCHT — neoadjuvant chemohormonal therapy; IQR — interquartile range; SD — standard deviation; PSA — prostate specific antigen; ISUP — International Society of Urologists.

В группе НХГТ/РПЭ лечение начато 40 пациентам, из них полный запланированный курс НХГТ был проведен 35 (87,2 %) больным. Основными причинами прекращения лечения явились прогрессирование РПЖ (*n* = 2, увеличение уровня простатического специфического антигена (ПСА) после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины (*n* = 1), усугубление сопутствующей патологии (*n* = 2). Оперативное лечение выполнено 36 пациентам, в том числе 1 больному после перенесенной сегментарной тромбоэмболии легочной артерии на фоне лекарственной терапии. Хирургическое лечение выполняли в объеме лапароскопической РПЭ без нервосбережения, с двухсторонней лимфаденэктомией до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии (тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ)). Все операции были выполнены одним из хирургов бригады с опытом проведения лапароскопических вмешательств (А.Н., С.П., С.Р.). В группе НХГТ/РПЭ хирургическое лече-

ние полностью выполнено на 97,2 % (35 из 36 пациентов), в группе РПЭ — на 100 %. Оценку патоморфологического материала проводили до начала лечения и после него (РПЭ с НХГТ или без нее) [12].

Критерии включения. Критериями включения в исследование явились морфологически подтвержденный диагноз аденокарциномы предстательной железы; уровень ПСА >20 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥8 и/или клиническая стадия >T2c; отсутствие отдаленных метастазов; отсутствие ранее проводимой терапии по поводу РПЖ; возраст ≤75 лет; индекс по шкале Карновского >70 %; отсутствие нейтропении, тромбоцитопении и активной сопутствующей патологии (включая онкологические заболевания).

Режим проведения НХГТ. В группе НХГТ/РПЭ пациенты получали 6 введений препарата дегареликс в инициальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг, с поддерживающей дозой 80 мг через 1 мес после введения начальной дозы, 1 раз в 28 дней,

с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 мес. Также осуществляли проведение 6 циклов терапии препаратом доцетаксел (внутривенно капельно в дозе 75 мг/м²) каждые 3 нед в комбинации с дексаметазоном за 12, 1 ч до введения и через 6, 12, 30 ч после введения доцетаксела.

Режим оценки эффективности НХГТ. До начала НХГТ и после ее окончания распространенность процесса оценивали с использованием магнитно-резонансной томографии органов таза, компьютерной томографии груди, живота и остеосцинтиграфии. В группе РПЭ эти исследования выполняли непосредственно перед лечением. Проводили сравнение дифференцировки опухоли по шкале Международного общества уропатологов (International Society of Urothologists, ISUP) до начала лечения с материалом, полученным после оперативного лечения (РПЭ с НХГТ или без нее) [13, 14]. Режим наблюдения и оценки онкологических показателей в ходе НХГТ, перед РПЭ и после нее описан ранее [11]. Нежелательные явления (НЯ) оценивали в соответствии с Международной терминологией критериев НЯ (CTCAE) v4.0. от 2009 г.

Оценка результатов исследования. Ранее были проанализированы частота объективного ответа (полного или частичного, по уровню ПСА и результатам компьютерной/магнитно-резонансной томографии) после НХГТ, частота НЯ, частота снижения стадии, дифференцировки опухоли после проведения НХГТ и выполнимость хирургического лечения в полном объеме.

В данном анализе первичной конечной точкой исследования явилась оценка безрецидивной выживаемости (БРВ). Вторичными конечными точками приняты общая выживаемость (ОВ), скорректированная выживаемость (СВ), частота необходимости проведения адъювантной терапии и уровень токсичности выполненного комбинированного лечения.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica (версия 10; StatSoft Inc., США). Значение $p < 0,05$ было принято достаточным для множественного сравнения. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов использовали линейные методы статистики: тест Манна–Уитни, тест χ^2 , критерий Вилкоксона. Оценку выживаемости выполняли методом Каплана–Майера с помощью *log-rank*-теста.

Этическое одобрение. Исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 1 от 13.02.2014). До выполнения процедур всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Получен патент на схему лечения № RU 2675695 от 24.12.2018 «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Результаты

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, объему предстательной железы. Однако стандартизировать пациентов по шкалам ISUP и TNM было крайне затруднительно: в группе РПЭ преобладали пациенты с более низким баллом по шкале ISUP ($p = 0,004$) и с менее распространенным онкологическим процессом (достоверная разница между группами cT2c и стадией заболевания cT3b) (см. табл. 1). Медиана наблюдения за пациентами в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ составила 30,5 (6–52) и 28,5 (6–48) мес соответственно.

Результаты проведения НХГТ: токсичность, динамика уровня ПСА и местная распространенность. Из 47 пациентов, распределенных в группу НХГТ/РПЭ, полный объем запланированного неоадъювантного лечения проведен у 35 больных.

Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе комбинированного лечения были нейтропения, лейкопения и различные проявления гепатотоксичности (повышение уровней аланинаминотрансферазы и билирубина). НЯ V степени тяжести (ассоциированные как с химиотерапией, так и с другими видами и этапами лечения) не отмечено. Во время проведения НХГТ вследствие бытовой причины умер 1 пациент. Гематологические НЯ III–IV степеней выявлены у 8 (20,5 %) пациентов и были наиболее частой причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукции дозы: нейтропения (без признаков фебрильной нейтропении) III–IV степеней — у 3 из 5 (7,7 % общего числа больных, получивших НХГТ) пациентов с изменением режима Q3W (75 мг/м² 1 раз в 21 день). У остальных 2 пациентов изменение режима введения препарата отмечено вследствие негематологических серьезных НЯ — периферической нейропатии ($n = 1$) и герпетической инфекции ($n = 1$). Всего негематологические НЯ развились у 17 (43,6 %) пациентов, из них III–IV степеней — у 2 (5,1 %). Увеличение времени между НХГТ и РПЭ в связи с НЯ потребовалось в 4 (10,3 %) случаях. За время наблюдения вторичных онкологических заболеваний не выявлено.

Гормональная терапия как компонент неоадъювантной схемы не привела к развитию серьезных НЯ: болезненный инфильтрат передней брюшной стенки возник у 8 пациентов, «чувство прилива» — у 5. Кроме 1 пациента, умершего во время проведения неоадъювантной терапии, во всех остальных случаях 6-месячный курс гормональной терапии был проведен полностью.

У всех 40 пациентов, получавших НХГТ, отмечено снижение уровня тестостерона ниже кастрационного, уровня ПСА в 2 раза и более от исходного значения. Однако у 2 больных после 4-го цикла наблюдался повторный рост уровня ПСА и при дообследовании выявлено клиническое прогрессирование заболевания. Уровень ПСА < 1 нг/мл не достигнут у 7 (17,5 %)

больных. При этом средний показатель ПСА до начала лечения составлял $31,83 \pm 28,08$ (8,3–156,0) нг/мл, после НХГТ – $0,82 \pm 1,0$ (0,004–4,3) нг/мл, со средним уровнем снижения 95,19 %. Уменьшение объема предстательной железы отмечено во всех случаях: до НХГТ средний объем предстательной железы составлял $45,91 \pm 34,56$ см³, после лекарственного лечения он уменьшился на 17,8 % и составил $37,77 \pm 29,06$ см³ ($p = 0,017$).

Оценка локальной распространенности опухоли проведена всем пациентам после курса НХГТ ($n = 36$). При сравнении местной распространенности до НХГТ и после нее снижение стадии отмечено у 16 (40,0 %) больных за счет регресса местно-распространенного процесса (Т3b/3a) до локализованного (Т2). Из 10 пациентов с клинически увеличенными до начала лечения тазовыми лимфатическими узлами (сN1) уменьшение их размеров до нормальных показателей (≤ 8 мм) после НХГТ отмечено у 7 (70,0 %) больных.

Результаты хирургического вмешательства и патоморфологические показатели. Полный объем лечения в группе НХГТ/РПЭ проведен 35 больным, что составило 74,46 % всех включенных пациентов в группу и 97,2 % завершивших цикл НХГТ: 1 случай повреждения левой общей подвздошной вены на этапе ТЛАЭ (III степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo). Комплексное лечение у этого пациента завершено в объеме дистанционной лучевой терапии.

Общая частота хирургических осложнений в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ составила 17,14 и 13,89 % соответственно. Длительность операции ($p = 0,397$) и объем кровопотери в обеих группах не различались ($p = 0,449$). Выполнение гемотрансфузии в периоперационном периоде потребовалось 1 пациенту в каждой группе.

Повторные вмешательства, потребовавшие общей анестезии, выполнены 3 (8,6 %) пациентам группы РПЭ (интраоперационное повреждение мочеточника, выявленное в послеоперационном периоде и гематома таза) и 1 (2,7 %) больному группы НХГТ/РПЭ (ревизия и дренирование мочевого затека). В обеих группах интраоперационно страховые дренажи не устанавливались и течение послеоперационного периода не препятствовало переводу пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение через 2–3 ч наблюдения (табл. 2).

Положительный хирургический край в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ выявлен в 14 (40 %) и 9 (25 %) случаях соответственно ($\chi^2 = 4,1$; $df = 1$; $p = 0,043$). В обеих группах при анализе операционного материала не зафиксировано полного патоморфологического регресса опухоли (стадия pT0), однако в группе НХГТ/РПЭ отмечены 3 (8,3 %) случая затруднения оценки степени дифференцировки операционного

Таблица 2. Характеристики пациентов после хирургического этапа лечения

Table 2. Patients' characteristics after surgery

Характеристика Characteristic	Группа РПЭ ($n = 35$) RPE group ($n = 35$)	Группа НХГТ/РПЭ ($n = 36$) NCHT/RPE group ($n = 36$)	p
Гистологическая оценка операционного материала по шкале ISUP: Histological examination of surgical material using ISUP scale:			0,35
1	1	0*	
2	14	8	
3	13	12	
4	4	4	
5	3	8	
Патоморфологическая стадия TNM: Pathomorphological TNM stage:			
pT0	0	0	—
$\leq pT2b$	0	2	0,69
pT2c	4	12	0,11
pT3a	12	2	0,04
$\geq pT3b$	19	19**	0,93
pN1	13	16	0,60
Периоперационные показатели Perioperative parameters			
Средний объем кровопотери (IQR), мл Mean blood loss volume (IQR), ml	283,5 $\pm$ 37,5	244,0 $\pm$ 35,0	0,449
Медиана времени операции, мин Mean surgery time, min	207,5 $\pm$ 45,5	214,5 $\pm$ 34,0	0,397
Частота осложнений по классификации Clavien–Dindo Complications frequency upon Clavien–Dindo classification			
Степень тяжести осложнений: Complications severity:			>0,05
I	1	1	
II	2	2	
III	3	2	

*После проведенного лечения 3 случая затрудненной интерпретации гистологической градации.

**Один случай неполного объема операции (только тазовая лимфаденэктомия).

*Three cases of difficult interpretation of tumor degree (ISUP).

**One case of incomplete surgery (only pelvic lymphadenectomy without radical prostatectomy).

материала. В целом достоверных различий между группами по оценке операционного материала по шкале ISUP или стадированию по TNM не выявлено (см. табл. 2). Однако в группе НХГТ/РПЭ наблюдался феномен даунстейджинга (уменьшение стадии на фоне лечения) в 16 (40,0 %) случаях: наиболее часто отмечено изменение стадии сТ3а на рТ2 ($n = 13$). В группе РПЭ подобная тенденция выявлена только у 6 (17,4 %) пациентов.

Адювантная терапия и показатели выживаемости.

При первом определении (через 1 мес после РПЭ) все пациенты обеих групп имели уровень ПСА $<0,2$ нг/мл. В группе НХГТ/РПЭ средняя продолжительность наблюдения составила $32,78 \pm 16,49$ (3,0–64,0) мес. За данный период у 20 (55,56 %) из 36 пациентов выявлено стойкое повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован биохимический рецидив. Средняя продолжительность наблюдения до наступления рецидива составила $21,85 \pm 19,12$ мес, при этом медиана БРВ – $16,33 \pm 3,18$ мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,5–24,95). За этот период наблюдения умер 1 пациент от сопутствующей патологии (нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу) и 1 пациент выбыл из-под наблюдения.

В группе РПЭ средняя продолжительность наблюдения составила $42,69 \pm 22,34$ мес. За данный период у 21 (60,0 %) пациента выявлено стойкое повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован биохимический рецидив. Средняя продолжительность наблюдения до наступления рецидива составила $29,43 \pm 20,27$ (0,83–76,15) мес, при этом медиана БРВ – $26,61 \pm 3,43$ мес (95 % ДИ 16,39–26,55).

На момент анализа данных из 71 пациента, получившего комплексное или только хирургическое лечение, живы 63 (88,73 %) больных, в том числе 28 (80,0 %) в группе РПЭ и 35 (97,2 %) в группе НХГТ/РПЭ. В группе РПЭ 3-летняя ОВ составила 87,56 %, в группе НХГТ/РПЭ – 97,2 % ($\log$ -rank-тест $p = 0,037$), СВ – 91,4 и 97,2 % соответственно ($\log$ -rank-тест $p = 0,22$). При этом также не получено статистически достоверных различий по уровню 3-летней БРВ между группами: в группе НХГТ/РПЭ – 38,8 %, в группе РПЭ – 43,6 % ($\log$ -rank-тест $p = 0,36$), что демонстрирует потенциальные возможности комбинированного лечения для пациентов из группы НХГТ/РПЭ с исходно менее благоприятным прогнозом (рис. 1, 2).

Обсуждение

Доцетаксел в терапии кастрационно-резистентного РПЖ в рамках клинических исследований II фазы начинает активно применяться с конца 1990-х годов [15]. В 2001 г. появляется первая работа W.K. Oh и соавт. по безопасному применению доцетаксела в неoadъювантном режиме [16]. Последующие работы показали эффективность в виде снижения уровня об-

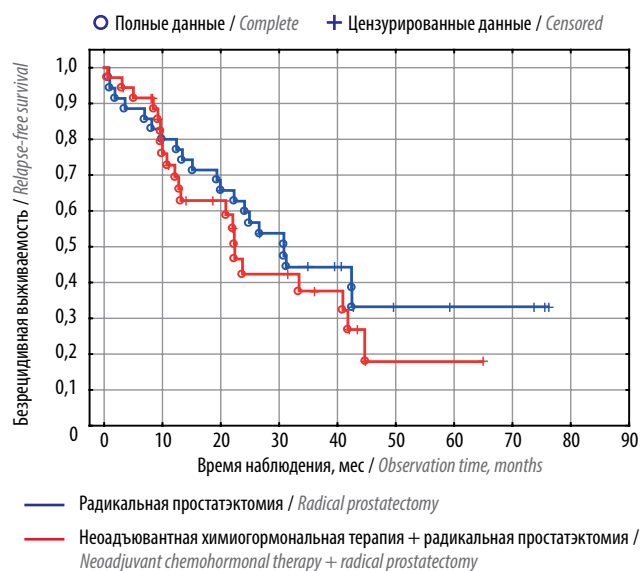


Рис. 1. Медиана безрецидивной выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от проведенной неоадъювантной терапии перед радикальной простатэктомией

Fig. 1. Median relapse-free survival using the Kaplan–Meier technique, depending on neoadjuvant therapy performed before radical prostatectomy

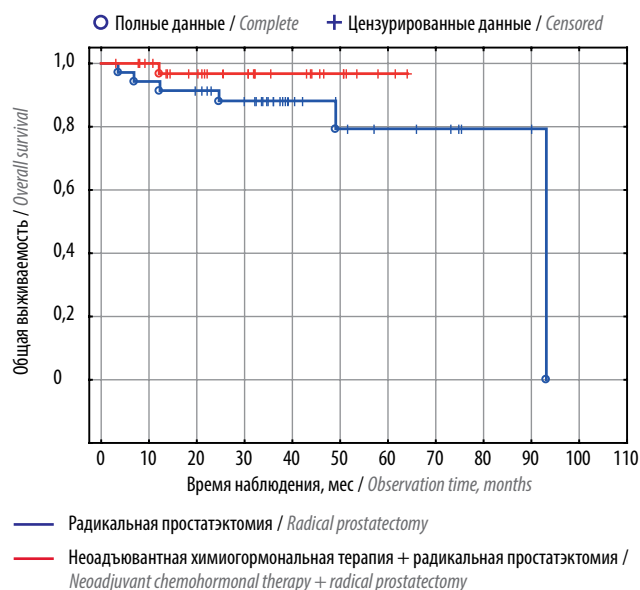


Рис. 2. Медиана общей выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от проведенной неоадъювантной терапии

Fig. 2. Median overall survival using the Kaplan–Meier technique, depending on performed neoadjuvant therapy

щего ПСА и объема предстательной железы, а в ряде работ – увеличение выживаемости без биохимического рецидива [17, 18] и СВ [19]. Дальнейшее использование доцетаксела в неoadъювантном режиме связано со стандартизацией его применения при метастатическом кастрационно-резистентном раке с увеличением разовой дозы до 75 мг/м^2 по схеме Q3W (1 раз в 21 день). В нашей работе мы также использовали максимальную

дозу доцетаксела 75 мг/м^2 в сочетании с антагонистом ЛГРГ дегареликс, что связано с данными о роли гормональной терапии в андрогенной супрессии [20].

В ранее опубликованных исследованиях у около 10 % пациентов, получавших НХГТ с применением доцетаксела в дозе 75 мг/м^2 , лечение было прервано вследствие развития НЯ [16]. Непрямое сравнение редуцированной (36 мг/м^2) еженедельной дозы с полной (75 мг/м^2) показало отсутствие необходимости прерывать курс доцетакселом: более благоприятный профиль негематологической токсичности [19] по сравнению с еженедельным введением препарата (общая частота НЯ 21–53 % против 21–26 % при еженедельном введении в сочетании с гормональной терапией (во всех подобных исследованиях использовались только агонисты ЛГРГ)). Аналогичная ситуация отмечена с гематологической токсичностью: в режимах с более низкой дозой доцетаксела НЯ встречались реже (34,9; 5,6 и 4,0 % соответственно для тромбоцитопении, анемии и нейтропении) [17, 18, 20–22]. При сопоставлении уровня токсичности предложенной схемы с результатами другого отечественного исследования Т.В. Устиновой и соавт. также отмечен приемлемый уровень гематологической и гастроинтестинальной токсичности, что позволило авторам проводить лечение большинства пациентов в амбулаторных условиях [23].

В ранних исследованиях неоадъювантных режимов R. Dreicer и соавт. (2004), P.G. Febbo и соавт. (2005) и С. Magi-Galluzzi и соавт. (2007) средний уровень ПСА до начала терапии варьировал от 2,5 до 30 нг/мл, частота клинически местно-распространенного процесса — от 16 до 57,2 %, а результаты послеоперационного морфологического исследования после неоадъювантной химиотерапии (НХТ) показали изменение (повышение) стадии в половине случаев [17, 18, 24]. В нашем исследовании доцетаксел использовался для неоадъювантной терапии в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед в сочетании с относительно новым гормональным препаратом из группы антагонистов ЛГРГ дегареликс; профиль токсичности такого режима до настоящего времени не оценен. Непрямое сравнение с несколько меньшей по числу пациентов группой неоадъювантной монотерапии доцетакселом в еженедельной дозе 36 мг/м^2 не показало достоверного увеличения частоты изменения режима лечения: 5 (13,5 %) пациентов в группе полной схемы (75 мг/м^2 Q3W + дегареликс) и 0 % пациентов в группе редуцированной схемы (36 мг/м^2 Q1W) при увеличении общей частоты НЯ $\geq$ III степени более чем в 2 раза (11,9 % против 25,6 %) [19].

В исследовании R. Dreicer и соавт. предоперационный уровень ПСА составил $12,0 \pm 1,86$ нг/мл (95 % ДИ 8,20–15,8), при этом у большинства больных был диагностирован местно-распространенный процесс: экстракапсулярное распространение (89 % случаев),

инвазия в семенные пузырьки (32 % случаев). После проведенных 6 циклов монотерапии доцетакселом у 64–79 % пациентов выявлено достоверное снижение послеоперационного уровня ПСА, у остальных отмечен его рост после завершения лечения [17].

По результатам настоящей работы средний уровень снижения ПСА составил 95,19 % и на момент выполнения хирургического этапа лечения был равен $0,82 \pm 1,0$ (0,004–4,3) нг/мл. Также отмечено уменьшение объема предстательной железы во всех случаях в среднем на 17,8 %.

Наши ранние онкологические результаты при проведении НХГТ с доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 в сочетании с дегареликсом при непрямом сравнении с дозой 36 мг/м^2 оказались более выраженными: снижение уровня ПСА отмечено в 100 и 95,3 % случаев соответственно, снижение уровня ПСА более чем на 50 % — в 100 и 52,4 % случаев [19], что может носить прогностическое значение как признак эффективности системной терапии. Данный эффект может быть связан как с более высокой дозой химиопрепарата, так и с присутствием в схеме лечения антагониста ЛГРГ (дегареликс).

Феномен «исчезнувшей карциномы» или полного патоморфологического ответа (ППО) (pT0) описан у 0,5–1,5 % пациентов после неоадъювантной гормональной терапии при РПЖ [24, 25]. Данный эффект после неоадъювантной терапии с использованием доцетаксела в настоящее время изучен недостаточно. В нашем исследовании не выявлено ни одного случая ППО. В работе С. Magi-Galluzzi и соавт. клиническое вовлечение регионарных лимфатических узлов было отмечено в 14,3 % случаев [24]. В наше исследование в группу НХГТ/РПЭ были включены пациенты с менее благоприятным прогнозом: 89,7 % больных имели местно-распространенный процесс (35,9 % — T3a, 53,8 % — T3b), а 23,1 % — cN1. Возможно, это является одним из прогностических критериев ранних результатов комбинированного лечения, в числе которых частота pT0. Полный ППО, отмечавшийся в ранних работах у больных после НХГТ, определялся не во всех исследованиях. Т. Prayer-Galetti и соавт. первыми обнаружили порог ППО после проведенной НХГТ у 3 (5 %) из 60 пациентов. Кроме этого, авторы пришли к выводу о важном прогностическом значении ППО: при медиане наблюдения 53 мес у 42 % мужчин во всей когорте комбинированного лечения отсутствовали признаки рецидива заболевания, а 5-летняя БРВ у пациентов с ППО достигала 85 % [26]. Еще больший ППО (11,1 %) показан в небольшой группе пациентов в работе S. Narita и соавт., при этом сравнение клинической и патоморфологической распространенности процесса после терапии показало ее снижение в 28 % случаев. Результаты хирургического лечения после НХГТ также неоднозначны. S. Narita и соавт. не выявили случаев положительного хирургического края [27].

Проведение НХТ доцетакселом в редуцированной дозе 36 мг/м² еженедельно, несмотря на перипростатический фиброз, не оказало отрицательного влияния на выполнение РПЭ: 1 случай повреждения крупных сосудов при выполнении ТЛАЭ в группе НХТ/РПЭ ($n = 21$) [19]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о безопасности выполнения РПЭ с использованием стандартной на сегодняшний день дозы и режима доцетаксела в сочетании с дегареликсом в неоадьювантном режиме, а именно об отсутствии разницы в частоте интраоперационных осложнений.

Одна из наиболее важных конечных точек работы — частота снижения патоморфологической стадии в результате НХГТ. В некоторых исследованиях этот эффект был признан клинически значимым [16, 18]. В более раннем исследовании, проведенном нами, значимого уменьшения стадии после НХГТ не выявлено, однако при сравнении с РПЭ в качестве монотерапии по частоте положительного хирургического края и среднему объему опухоли при долгосрочном наблюдении отмечено значимое улучшение показателей СВ [19]. В данном исследовании на фоне лечения наблюдается следующая закономерность: различия по шкале ISUP и стадиям по TNM между группами до операции не выявлены при патоморфологическом стадировании (см. табл. 2). Такие различия результатов могут быть объяснены как влиянием доцетаксела, так и его комбинацией с дегареликсом, и могут быть проявлением эффективности НХГТ. В то же время результаты патоморфологического исследования показали, что частота pN⁺ в работах с использованием НХТ была выше частоты cN⁺ и составила от 18,1 % [28] до 22,2 % [26]. В нашей работе достоверных различий между группами на фоне терапии не выявлено, однако наблюдалась схожая ситуация — регионарные лимфатические узлы клинически оценивались как положительные в 22,5 % случаев, а патоморфологически — в 40,8 %.

Несмотря на значимое снижение уровня ПСА, уменьшение распространенности и повышение резектабельности опухоли, до сих пор не выделены клинические, морфологические и молекулярно-биологические критерии эффективности неоадьювантной терапии. Некоторые изменения, отражающие ее эффективность, ранее были описаны в литературе как патоморфоз опухоли, заключающийся в изменении ее дифференцировки, возможно, вследствие селективного апоптоза [28–30]. В нашем исследовании мы выявили 3 случая выраженного патоморфоза и столько же случаев частичного патоморфоза в сторону снижения баллов по шкале ISUP, что сопровождалось уменьшением частоты местной распространенности опухоли более чем в трети случаев (38,5 %).

По данным К. Неркоммгет и соавт., 43 % пациентов не нуждались в адьювантной терапии [25]. По результатам нашего исследования адьювантная терапия

пациентам с РПЖ групп высокого и очень высокого риска не потребовалась в 58,8 % случаев в группе НХГТ/РПЭ и в 32,4 % в группе РПЭ.

В нашем исследовании подтверждено несколько предположений. В частности, несмотря на изменение режима неоадьювантного курса, мы не выявили полного ППО после проведения неоадьювантной терапии и последующего радикального хирургического лечения. Кроме этого, предложенный метод не привел к ухудшению основных интраоперационных и послеоперационных показателей при отсутствии существенного роста связанных с химиотерапией значимых НЯ. Наконец, ранние онкологические результаты (динамика уровня ПСА, изменение распространенности опухоли, местная и регионарная распространенность, необходимость проведения адьювантной терапии) позволяют судить об эффективности комбинированного лечения у ряда больных. На момент анализа данных не получено достоверной разницы между группами по показателям 3-летней СВ, БРВ и ОВ. Однако именно эти полученные данные по 3-летней выживаемости демонстрируют потенциальные возможности комбинированного лечения для пациентов группы НХГТ/РПЭ с исходно менее благоприятным прогнозом.

Основными ограничениями нашего исследования были относительно небольшое число больных и малая продолжительность наблюдения за пациентами, пролеченными по комбинированной схеме. Кроме этого, при том что исследование было контролируемым, мы не проводили рандомизацию перед включением пациентов, что может объяснять большую частоту местнораспространенных опухолей в группе комбинированного лечения; тем не менее все пациенты относились к группам высокого и очень высокого риска прогрессирования.

Несмотря на эти ограничения, данные нашего исследования показывают важную информацию о токсичности комбинации доцетаксела и дегареликса перед РПЭ, выполнимости радикального хирургического лечения после НХГТ, динамике уровня ПСА на фоне НХГТ и результатах выживаемости после комбинированного подхода. Кроме этого, пациенты из группы НХГТ/РПЭ с менее благоприятными клиническими характеристиками опухоли (статус TNM, ISUP) показали сопоставимую 3-летнюю БРВ и СВ, что демонстрирует потенциальные возможности применения таксанов в неоадьювантном режиме. Поэтому целесообразность использования комбинированного лечения у данной категории пациентов должна быть подтверждена результатами исследований, определяющими критерии отбора больных (морфологические или молекулярно-генетические маркеры) [29].

Заключение

Неоадьювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты

лечения РПЖ у больных групп высокого и очень высокого риска прогрессирования заболевания. Исследованный режим показал свою хорошую переносимость, благоприятные ранние и отдаленные онко-

логические результаты за счет улучшения локального контроля и воздействия на микрометастазы путем применения лекарственных средств перед хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166.
2. Cooperberg M.R., Cowan J., Broering J.M., Carroll P.R. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. *World J Urol* 2008;26(3):211–8. DOI: 10.1007/s00345-008-0250-7.
3. D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R. et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163–72. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.075.
4. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Cronin A.M. et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1508–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2265.
5. Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M., Carroll P.R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116:5226–34. DOI: 10.1002/cncr.25456.
6. Joniau S., Tosco L., Briganti A. et al. Results of surgery for high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):342–8. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283620f60.
7. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(9):1081–7. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0114.
8. Goldberg H., Baniel J., Yossepowitch O. Defining high-grade prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):337–41. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361dba6.
9. Shelley M.D., Kumar S., Wit T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9–17. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002.
10. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года). *Онкоурология* 2014;(4):52–61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. et al. Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: an 11.4-year follow-up. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(4):52–61. (In Russ.)].
11. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В. и др. Неoadъювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. Вопросы онкологии 2019;65(5):726–35. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V. et al. Neoadjuvant for patients with high and very high risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(5):726–35. (In Russ.)].
12. Blute M.L., Bergstralh E.J., Iocca A. et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165(1):119–25. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00030.
13. Reese A.C., Pierorazio P.M., Han M., Partin A.W. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology* 2012;80(5):1075–9. DOI: 10.1016/j.urol.2012.07.040.
14. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.
15. Picus J., Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999;26(suppl 17):14–8.
16. Oh W.K., George D.G., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28(4):40–4. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90153-8.
17. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138–42.
18. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5233–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299.
19. Thalgott M., Horn T., Neck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20.
20. Nosov A., Reva S., Petrov S. et al. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study. *Prostate* 2016;76(15):1345–52. DOI: 10.1002/pros.23165.
21. Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320.
22. Chi K.N., Chin J.L., Winquist E. et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180(2):565–70. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.012.
23. Устинова Т.В., Нюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт. *Онкоурология* 2018;14(3):58–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-58–67. [Ustinova T.V., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):58–67. (In Russ.)].
24. Magi-Galluzzi C., Zhou M., Reuther A.M. et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 2007;110(6):1248–54. DOI: 10.1002/cncr.22897.
25. Herkommer K., Kuefer R., Gschwend J.E. et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol*

- 2004;45(6):36–41.
DOI: 10.1016/j.eururo.2003.08.001.
26. Prayer-Galetti T., Sacco E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(2):274–80.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06760.x.
27. Narita S., Tsuchiya N., Kumazawa T. et al. Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer. *World J Surg. Oncol* 2012;10:1.
DOI: 10.1186/1477-7819-10-1.
28. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323–7.
DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.060.
29. Civantos F., Marcial M.A., Banks E.R. et al. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995;75(7):1634–41.
DOI: 10.1002/1097-0142(19950401)75:7<1634::aid-cnrcr2820750713>3.0.co;2-#.
30. Bullock M.J., Srigley J.R., Klotz L.H. et al. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1400–13.
DOI: 10.1097/00000478-200211000-00002.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

M.V. Berkut: data statistical processing, reviewing publications on the topic;
A.S. Artemieva: developing the research design, data statistical processing;
S.A. Reva: article writing;
S.S. Tolmachev: obtaining data for analysis, writing the manuscript;
S.B. Petrov, A.K. Nosov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Беркут/M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
А.С. Артемьева/A.S. Artemieva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
С.А. Рева/S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1 от 13.02.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the local ethics committee of N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 1 dated 13.02.2014.

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

Статья поступила: 21.10.2019. Принята к публикации: 23.02.2020.

Article submitted: 21.10.2019. Accepted for publication: 23.02.2020.

Рецензия на статью «Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска»

Review of the article “Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer”

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной онкоурологической проблемой, что связано с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости данной патологией. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. В России также наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости РПЖ.

Тактика лечения больных РПЖ определяется распространенностью онкологического процесса. Местно-распространенный РПЖ характеризуется высокой частотой (до 50–70 %) развития биохимического рецидива после проведения хирургического лечения. Когорта больных РПЖ высокого риска характеризуется неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития рецидива и прогрессирования заболевания после проведенных методов радикального лечения и зачастую требует мультимодального подхода к терапии.

В связи с высокой вероятностью биохимического прогрессирования заболевания у пациентов с РПЖ высокого риска поиск новых мультимодальных подходов к терапии этой когорты больных является весьма важной проблемой. По этой причине актуальность данной работы не вызывает сомнений. Тем не менее с учетом экспериментального характера предложенного варианта лечения больным, включенным в анализ (применение химиотерапии при РПЖ с отсутствием отдаленных метастазов), необходимо четкое понимание того факта, было ли данное исследование одобрено этическим комитетом. Кроме этого, больные должны быть информированы обо всех существующих вариантах стандартной терапии, представленной в клинических рекомендациях, а также должны подписывать информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.

Напротив, согласно существующим рекомендациям проведение хирургического лечения у больных с наличием метастатического поражения лимфатических узлов, диагностированного на этапах предоперационного обследования, возможно только в рамках клинических исследований. В данном анализе авторы демонстрируют, что только хирургическое лечение

без дополнительных методов лекарственной мультимодальной терапии было проведено 6 больным. В связи с этим необходимо четкое обоснование того факта, чем руководствовались авторы исследования, предлагая такой вариант лечения в данной популяции пациентов.

При анализе результатов исследования авторы использовали классификацию TNM 7-го пересмотра при оценке групп риска прогрессирования заболевания. Тем не менее в крупных ретроспективных многоцентровых исследованиях продемонстрировано, что использование клинической стадии cT2c как самостоятельного прогностического фактора при стратификации подгруппы высокого риска прогрессирования не оправдано при отсутствии прочих неблагоприятных факторов прогноза (таких как наличие низкодифференцированной опухоли с градацией ≥ 8 баллов по шкале Глисона, уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл и процент положительных биопсийных столбиков >50 %). Это положение внедрено в разработанную классификацию NCCN подгрупп риска и связано с тем фактом, что опухолевоспецифическая выживаемость больных с наличием клинической стадии cT2c и отсутствием прочих неблагоприятных факторов прогноза не отличается от таковой в подгруппе больных РПЖ промежуточного риска.

В настоящее время в сообществе морфологов нет согласия в отношении возможности определения дифференцировки опухоли по шкале Глисона после проведенного предоперационного лекарственного лечения, в том числе с применением химио- или гормональной терапии. Большинство морфологов сходятся во мнении, что неoadъювантная лекарственная терапия препятствует возможности точного определения градации по шкале Глисона по причине наличия явлений лекарственного патоморфоза в опухоли. Тем не менее результаты ряда исследований также продемонстрировали возможность определения дифференцировки опухоли по шкале Глисона после проведенной предоперационной лекарственной терапии в рамках клинических исследований, однако при совместном пересмотре препаратов несколькими опытными профессиональными патологами. В противном случае

большинством патологов рекомендуется не оценивать градацию по шкале Глисона после проведенной неoadъювантной терапии, а указывать степень выраженности лекарственного патоморфоза.

В данном исследовании градация опухоли после неoadъювантного лечения определена у большинства больных, включенных в анализ ($n = 32$), что свидетельствует либо о высоком профессиональном уровне морфолога, принимавшего участие в анализе операционного материала, либо о крайне слабо выраженном лекарственном патоморфозе.

Кроме этого, ограничением исследования, никак не снижающим интереса к работе, может быть отсутствие рандомизации и длительного периода наблюдения, который бы позволил оценить влияние нового метода терапии на общую выживаемость больных.

К.М. Ньюшко, к.м.н.

(Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом в повседневной клинической практике Результаты российского многоцентрового проспективного исследования

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

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

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. Кабазитаксел — таксан следующего поколения, который продемонстрировал клиническую противоопухолевую эффективность у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом и абиратероном или энзалутамидом.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 нед) в комбинации с преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ в рутинной практике в рамках российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования.

Материалы и методы. С 19.09.2016 по 27.12.2019 пациенты получили комбинацию кабазитаксел + преднизолон максимально 10 циклов терапии, или до прогрессирования заболевания, или до неприемлемой токсичности, или до решения больного прекратить лечение. Во время лечения зафиксированы нежелательные явления (НЯ), включая те, которые потребовали использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Проанализированы ответ по уровню простатического специфического антигена, объективный ответ опухоли (RECIST), выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Длительность лечения сопровождалась периодом наблюдения 82,0 (36,0–117,0) нед.

Результаты. В исследование были включены и пролечены 104 пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой. Все пациенты были европеоидной расы с медианой возраста 66 (46,0–86,0) лет, индекса массы тела 26,8 (18,7–43,3) кг/м². Большинство пациентов (57/104; 54,8 %) имели 1 балл по шкале ECOG. На момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы у 63/104 (60,6 %) пациентов был выявлен метастатический опухолевый процесс. Медиана длительности терапии составила 14,5 (0,1–39,0) нед, количества циклов лечения кабазитакселом — 5; 30 (28,8 %) пациентов получили 10 курсов лечения. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы получили 52 (50,0 %) пациента (31 — с профилактической, 21 — с лечебной целью).

У 102/104 (98,08 %) пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ; у 21/104 (20,19 %) — НЯ ≥ III степени, у 12/104 (11,54 %) — серьезное НЯ. В большинстве случаев НЯ разрешились, только у 9 пациентов с НЯ лечение было отменено. Наиболее часто регистрировавшиеся НЯ относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта — у 46/104 (44,23 %) пациентов, в основном тошнота (n = 40); нарушения со стороны крови и лимфатической системы отмечены у 44 (42,31 %) пациентов, в основном лейкопения (n = 22), анемия (n = 15), нейтропения (n = 11); общие расстройства и нарушения в месте введения — у 22 (21,15 %) пациентов, в основном астения (n = 21). НЯ ≥ III степени тяжести были связаны с нарушением со стороны крови и лимфатической системы — у 11 (10,58 %) пациентов, включая 1 случай фебрильной нейтропении; общие расстройства и нарушения в месте введения зарегистрированы у 6 (5,77 %) пациентов, в основном астения; нарушения со стороны сердца — у 2 (1,92 %). У 23/31 (74,19 %) пациентов уровень простатического специфического антигена снизился более чем на 50 % относительно исходного значения. Объективный ответ опухоли выявлен у 29 (27,9 %) пациентов, полный ответ — у 7 (6,7 %), частичный ответ — у 22 (21,2 %). Лечение завершено в запланированном объеме у 41/104 (39,4 %) пациента, 61/104 (58,7 %) больной достиг визита окончания периода последующего наблюдения (последний визит последнего пациента (ПВПП)). Медиана общей выживаемости к ПВПП не была достигнута из-за низкого числа событий. Выживаемость без прогрессирования к концу исследования составила 6,29 (5,1–10,45) мес, к ПВПП — 10,13 (5,55–19,27) мес. Во время периода исследования и периода последующего наблюдения не зарегистрировано летальных исходов, связанных с лечением кабазитакселом.

Заключение. Это проспективное многоцентровое национальное наблюдательное неинтервенционное исследование, проведенное у пациентов с мКРРПЖ в России, подтверждает, что кабазитаксел является эффективной терапевтической опцией с управляемым профилем безопасности.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, нежелательное явление

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом в повседневной клинической практике. Результаты российского многоцентрового проспективного исследования. *Онкоурология* 2020;16(1):66–77.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-66-77



Evaluation of the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel chemotherapy in daily clinical practice.

Results of a Russian multicenter prospective study

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
Department of Oncology Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe
Shosse, Moscow 125080, Russia

Background. Cabazitaxel is a next-generation taxane that has demonstrated clinical antitumor efficacy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing with docetaxel and abiraterone or enzalutamide.

Objective. This prospective multicenter observational study evaluates the safety and efficacy of cabazitaxel (25 mg/m² every 3 weeks) in combination with prednisolone in patients with mCRPC in daily practice in Russia.

Materials and methods. From September 19, 2016 to December 27, 2019, 104 patients received cabazitaxel plus prednisone for a maximum of 10 cycles or disease progression, or unacceptable toxicity, or patient request to stop treatment. Adverse events occurring during treatment, including use of granulocytic colony stimulating factors, were collected. Prostate specific antigen response, objective tumor response (RECIST), progression-free survival and overall survival were analyzed. Treatment period was followed by a follow-up period of 82.0 (36.0–117.0) weeks.

Results. 104 patients with histologically proven adenocarcinoma were enrolled and treated. All were Caucasian with a median age of 66 (range 46.0–86.0) years and a median BMI-Score of 26.8 (18.7–43.3) kg/m². Most patients (57/104, 54.8 %) were ECOG 1. At the time of prostate cancer diagnosis, 63/104 (60.6 %) patients had metastatic disease. The median duration of therapy was 14.5 (0.1–39.0) weeks and the median number of cycles cabazitaxel was 5; 30 (28.8 %) patients received 10 cycles of treatment. Granulocytic colony stimulating factors was received by 52 (50.0 %) patients (prophylactic, n = 31; curative, n = 21).

Overall, 102/104 (98.08 %) patients reported at least one treatment emergent adverse event (TEAE), 21/104 (20.19 %) grade ≥III TEAEs and 12/104 (11.54 %) serious adverse events. Most TEAEs resolved but 9/104 patients discontinued treatment due to TEAE. Most common TEAEs were related to gastrointestinal system disorders (46/104 (44.23 %) patients, mainly nausea n = 40); blood and lymphatic system disorders (44 (42.31 %) patients, mainly leukopenia n = 22, anemia n = 15, neutropenia n = 11) and general disorders/administration site conditions (22 (21.15 %) patients; mainly asthenia n = 21). Main grade ≥III adverse events were related to blood and lymphatic system disorders (11 (10.58 %), including one case of febrile neutropenia), general disorders/administration site conditions (6 (5.77 %), mainly asthenia) and cardiac disorders in 2 (1.92 %) patients. A prostate specific antigen decline of at least 50 % was observed in 23 out of 31 patients with evaluable prostate specific antigen measurements. The objective tumor response was observed in 29 (27.9 %) patients, including 7 (6,7 %) with complete response and 22 (21.2 %) with partial response. Treatment was completed as initially planned in 41/104 (39.4 %) patients, and 61/104 (58.7 %) reached the last follow-up visit. At the last follow-up visit, median overall survival was not reached due to a low number of events. Median progression-free survival at the end of treatment visit was 6.29 (5.1–10.45) months and reached 10.13 (5.55–19.27) months at the last follow-up visit. There was no reported death related to treatment of cabazitaxel during the period of treatment and follow-up period.

Conclusion. This prospective, multi-center, national observational, non-interventional register conducted in patients with mCRPC in Russian Federation suggests that cabazitaxel is effective with a manageable safety profile.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, adverse event

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. Evaluation of the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel chemotherapy in daily clinical practice. Results of a Russian multicenter prospective study. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(1):66–77. (In Russ.).

Введение

Кабазитаксел — препарат таксанового ряда, который продемонстрировал клиническую противоопухолевую эффективность у больных метастатическим

кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ) после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом. Европейская ассоциация урологов и Американское общество клинической

онкологии (ASCO) рекомендуют применение кабазитаксела в качестве 2-й линии химиотерапии у данной категории пациентов с удовлетворительным соматическим статусом в случае прогрессирования заболевания после использования доцетаксела [1, 2]. Так, в исследовании TROPIC сравнивали эффективность терапии митоксантроном + преднизолоном со схемой кабазитаксел + преднизолон у 755 мужчин с мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне терапии доцетакселом. Общая выживаемость (ОВ) была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел (медиана ОВ составила 15,1 мес против 12,7 мес) [3]. Однако препарат продемонстрировал высокую токсичность: у 82 % больных отмечались нежелательные явления (НЯ) в виде нейтропении III степени и выше и у 47 % — в виде диареи до III степени. Эти побочные эффекты могут быть успешно управляемы и даже предотвращены.

После того как кабазитаксел был зарегистрирован для лечения больных КРРПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, инициированы исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике. В исследовании CUP, которое проводилось в нескольких клиниках Германии и включало 111 больных, использовались активная профилактика и лечение гематологических осложнений терапии кабазитакселом согласно рекомендациям ASCO. Частота регистрации НЯ III–IV степеней тяжести в данном исследовании оказалась существенно меньше, чем в протоколе TROPIC. Отмену лечения кабазитакселом наблюдали только у 8 % больных, что свидетельствует о целесообразности активного профилактического и лечебного применения колониестимулирующих факторов (КСФ) [4].

Цель исследования — оценка безопасности кабазитаксела (в комбинации с преднизолоном), частоты биохимической эффективности (ответ по уровню простатического специфического антигена (ПСА)), объективного ответа, времени до прогрессирования заболевания согласно оценке врача, частоты использования гранулоцитарных КСФ (Г-КСФ), показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных мКРРПЖ в рамках российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования.

Материалы и методы

С 19.09.2016 по 27.12.2019 комбинацию кабазитаксел + преднизолон получали 104 пациента по поводу мКРРПЖ до прогрессирования заболевания, или до непереносимой токсичности, или до решения больного прекратить лечение.

Рекомендуемая доза кабазитаксела составляла 25 мг/м², ее применяли в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 нед в комбинации с ежедневным

пероральным приемом преднизона (или преднизолон) в дозе 10 мг в течение всего периода лечения кабазитакселом.

Не менее чем за 30 мин перед каждым применением кабазитаксела требовалось проведение премедикации для снижения риска и тяжести реакции гиперчувствительности следующими внутривенными препаратами:

- антигистаминным препаратом (дексхлорфенирамин 5 мг, или дифенгидрамин 25 мг, или другой препарат в эквивалентной дозе);
- кортикостероидом (дексаметазон 8 мг или другой препарат в эквивалентной дозе);
- антагонистом H₂-рецепторов (ранитидин или другой препарат в эквивалентной дозе).

Рекомендовалась профилактика противорвотными средствами, которые можно было при необходимости использовать перорально или внутривенно. Если требовалось, рекомендовалось применение Г-КСФ.

Запланированные визиты проводили каждые 3 нед с последующим применением кабазитаксела. Пациенты находились под наблюдением в течение до 10 циклов лечения комбинацией кабазитаксел + преднизолон в период исследования и могли продолжить терапию вне рамок исследования после «визита окончания исследования» в соответствии с решением врача/пациента.

Критериями включения в исследование явились:

- возраст ≥18 лет;
- общее состояние пациентов ≤2 баллов по шкале ECOG;
- гистологически диагностированный рак предстательной железы (аденокарцинома);
- мКРРПЖ;
- предшествующее лечение доцетакселом;
- получение от пациента информированного согласия на участие в исследовании;
- решение врача назначить пациенту кабазитаксел.

Критерием исключения стало участие в слепом клиническом исследовании.

Поскольку примерно у 96 % пациентов, получающих кабазитаксел, отмечаются НЯ любой степени тяжести (согласно результатам исследования TROPIC), использовалась предполагаемая распространенность, равная 0,04. При желаемом уровне прецизионности 0,04 и 95 % уровне достоверности потребовался размер выборки в 93 пациента, получавших лечение кабазитакселом, чтобы описать характер НЯ во время применения препарата. С учетом 10 % уровня отсева в исследование требовалось набрать 104 пациента.

Информацию обо всех НЯ, сообщенных пациентами, выявленных при опросе исследователем, обнаруженных при физикальном обследовании или любым другим путем, собирали, регистрировали на странице «Нежелательные явления» в индивидуальной регистрационной карте и наблюдали соответствующим

образом. НЯ определялось как любой нежелательный признак, симптом или медицинское состояние, возникшее после начала применения исследуемого препарата (или лечения), даже если НЯ не было признано связанным с исследуемым препаратом (или лечением). Исследуемые препараты (или лечение) включали препараты (или лечение), которые подвергались оценке.

Медицинские состояния/заболевания, имевшиеся до начала исследуемого лечения, считались НЯ, если они ухудшались после начала исследуемого лечения (любых процедур, указанных в протоколе). Данные о НЯ, возникших после применения, собирали на следующем визите, но их нужно было включать в анализ в цикле, после которого возникло НЯ.

Период сбора информации о НЯ начинался после подписания информированного согласия и продолжался до 30 дней после получения пациентом последней дозы исследуемого лечения.

Из-за наблюдательного типа данного регистрового исследования все использовавшиеся для анализа статистические методы были описательными и применялись в научных целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы. Предварительно не было определено поддающихся оценке показателей или статистической гипотезы для ограничения риска получения ложноположительных результатов из-за возможной высокой вариабельности и различия в данных. Проведен краткий анализ всех непрерывных переменных с использованием следующих параметров: n (размер выборки пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й процентиля, минимум и максимум. Для категориальных переменных представлены частоты и проценты (на основании имеющегося размера выборки).

Для переменных, обозначенных как бинарные, по методу Клоппера–Пирсона рассчитаны точные 95 % доверительные интервалы в соответствующих случаях. Для категориальных переменных с более чем 2 категориями рассчитаны 95 % доверительные интервалы с использованием метода Гудмана. Кроме этого, применяли метод Каплана–Майера для описания данных с возможным цензурированием (уровень выживаемости и частота прогрессирования заболевания у пациента).

В кратком обзоре результатов непрерывные и квазинепрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение (медиана, диапазон). Дихотомические и категориальные переменные показаны в виде числа пациентов (n)/общего числа пациентов (n) (процента от общего числа пациентов).

Результаты

Все 104 пациента, включенные в исследование, были европеоидной расы с медианой возраста 66 (46,0–

86,0) лет, массы тела 81 (51,0–128,0) кг, индекса массы тела 26,8 (18,7–43,3) кг/м² и роста 173 (154,0–190,0) см. Большинство пациентов (57/104; 54,8 %) имели 1 балл по шкале ECOG. Краткий обзор демографических данных представлен в табл. 1.

На момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы у 63/104 (60,6 %) пациентов была выявлена IV стадия онкологического заболевания. Медиана времени с момента постановки диагноза рака предстательной железы до включения в регистр составила 157 (64–699) нед. У всех пациентов была гистологически верифицированная аденокарцинома. Нейроэндокринный компонент диагностирован у 1/104 (1 %) пациента. Медиана суммы баллов по шкале Глисона составила 8 (2–10); 7 баллов по шкале Глисона имели 27/92 (29,3 %) пациентов, 8 баллов – 19/92 (20,7 %), 9 баллов – 22/92 (23,9 %). Характеристика опухолевого процесса на момент постановки первичного диагноза представлена в табл. 2.

Среди всех пациентов, включенных в анализ ($n = 104$), 72 (69,2 %) больным проведена фармакологическая кастрация, 20 (19,2 %) – хирургическая кастрация, 12 (11,5 %) – сначала фармакологическая, потом хирургическая кастрация.

Медиана времени с момента постановки диагноза мКРРПЖ до включения в исследование составила 52 (2–563) нед. На исходном уровне у 32 (30,8 %) из 104 пациентов были какие-либо симптомы заболевания, у 69 (66,3 %) – умеренные симптомы, у 3 (2,9 %) – тяжелые симптомы. Уровень интенсивности боли оценивали по визуальной аналоговой шкале. У 35 (33,7 %) из 104 пациентов оценка боли по визуальной аналоговой шкале была определена как «0», у 24 (23,1 %) – как «1», у 11 (10,6 %) – как «2». Применение анальгетиков не требовалось 54 (51,9 %) из 104 больных, 31 (29,8 %) пациент использовал неопиоидные анальгетики нерегулярно. Медиана времени с момента диагностирования последнего прогрессирования до включения в исследование составила 14,5 (2–380) дней. Прогрессирование определяли по нескольким параметрам: повышение уровня ПСА (99/104; 95,2 %), клинические признаки прогрессирования – ухудшение симптомов и онкологическая боль (40/104, 38,5 %), рентгенологическое прогрессирование (72/104, 69,2 %). Характеристика прогрессирования заболевания до исходного визита и локализация метастазов указаны в табл. 3, 4.

Перед включением в исследование пациенты получали 6 (1–28) курсов лечения доцетакселом с медианой совокупной дозы 450 (75,0–2100) мг/м², медиана дозы составила 75 мг/м². Лечение доцетакселом 1-й линии получил 71 (68,3 %) из 104 пациентов. У большинства пациентов последний курс завершился за 60 (4,0–3051) дней до включения в исследование. Ответами на лечение доцетакселом были: стабилизация у 24/104 (23,1 %) и прогрессирование у 65/104 (62,5 %)

Таблица 1. Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов ($n = 104$)

Table 1. Demographic and baseline characteristics of patients included in the study ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	67,0 (8,20) 65,4–68,6 66,0 46,0–86,0
Рост, см: Height, cm: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	173,8 (7,15) 172,4–175,2 173,0 154,0–190,0
Масса тела, кг: Body weight, kg: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	83,7 (14,53) 80,9–86,6 81,0 51,0–128,0
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	27,7 (4,54) 26,8–28,6 26,8 18,7–43,3
Исходный статус по шкале ECOG, n (%): Initial ECOG performance status, n (%): 0 1 2 3 4	37 (35,6) 57 (54,8) 10 (9,6) 0 0

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: CO – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in the tables 2–4: SD – standard deviation; CI – confidence interval.

пациентов. Основной причиной прекращения лечения доцетакселом явилось клиническое прогрессирование у 68/104 (65,4 %) пациентов. Лечение доцетакселом сопровождалось терапией преднизоном у 79/104 (76,0 %) пациентов. После прекращения лечения

Таблица 2. Характеристика онкологического заболевания на момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы ($n = 104$)

Table 2. Prostate cancer characteristics at the time of the initial diagnosis ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Период времени после постановки диагноза, нед Time after diagnosis, weeks среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	199 (158) 168–230 157 64–699
Стадия опухоли на момент постановки первичного диагноза, n (%): Tumor stage at the time of the initial diagnosis, n (%): I II III IV	0 9 (8,7) 32 (30,8) 63 (60,6)
Стадия Т, n (%): T stage, n (%): T1 T2 T3 T4	1 (1,0) 20 (19,2) 72 (69,2) 11 (10,6)
Стадия N, n (%): N stage, n (%): N0 N1	66 (63,5) 38 (36,5)
Стадия M, n (%): M stage, n (%): M0 M1a M1b M1c	50 (48,1) 23 (22,1) 26 (25,0) 5 (4,8)
Гистологический диагноз (аденокарцинома), n (%): Histological diagnosis (adenocarcinoma), n (%)	104 (100)
Нейроэндокринный компонент, n (%): Neuroendocrine component, n (%): диагностирован diagnosed нет no неизвестно unknown	1 (1,0) 50 (48,1) 53 (51,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): 6 7 8 9 10 данных не имеется data non available	18 (19,6) 27 (29,3) 19 (20,7) 22 (23,9) 6 (6,5) 12 (11,5)

доцетакселом курс терапии был начат снова у 12/104 (11,5 %) больных.

Лечение гормональными препаратами получали 49 (47,1 %) из 104 пациентов. Из них 21 (42,9 %) больной получал абиратерон, ни один пациент не принимал энзалутамид, 28 (57,1 %) пациентов получали другие гормональные препараты. Согласно имеющимся данным у 37 (75,5 %) из 49 пациентов гормональное лечение было компонентом 1-й линии химиотерапии мКРРПЖ. Кроме терапии доцетакселом 13 (12,5 %) из 104 пациентов получали лечение митоксантроном. Лечение начиналось во временную точку (медиана, диапазон) — 171-й (68,0—845-й) день и заканчивалось за 99 (20—418) дней до включения в исследование. У большинства пациентов это были 2-я и 3-я линии терапии: 6 (46,2 %) и 3 (23,1 %) из 13 пациентов соответственно. Среди 104 пациентов лечение бисфосфонатами было проведено у 69 (66,3 %), лечение Г-КСФ — у 20 (19,2 %) больных.

У 102 (98,08 %) из 104 получивших лечение пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ с их общим количеством 241. Такие НЯ определялись как впервые возникшие или ухудшившиеся на фоне исследуемой терапии. Последующее подробное представление основано на данной выборке НЯ.

Таблица 3. Характеристика прогрессирования заболевания до исходного визита (до включения в исследование) ($n = 104$)

Table 3. Disease progression prior the initial visit (before enrollment in the study) ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Период времени с момента последнего прогрессирования до включения в исследование, дни: Time from the last progression to enrollment in the study, days:	
среднее значение (СО) mean (SD)	23,2 (45,50)
95 % ДИ 95 % CI	14,4—32,1
медиана median	14,5
min—max	2,0—380
Тип прогрессирования, n (%)*: Progression type, n (%)*:	
повышение уровня простатического специфического антигена increased level of prostatic specific antigen	99 (95,2)
клинические признаки прогрессирования clinical signs of progression	40 (38,5)
рентгенологическое прогрессирование radiological progression	72 (69,2)

*Возможны различные ответы; процентный показатель определяли на основании числа пациентов в группе.

*Various answers are possible; the percentage was determined based on the number of patients in the group.

Таблица 4. Локализация метастазов на исходном уровне и результаты скинтиграфического исследования

Table 4. Metastases localization at baseline and scintigraphic findings

Показатель Characteristic	Значение Value
Локализация метастазов ($n = 104$), n (%): Metastases localization ($n = 104$), n (%):	
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	35 (33,7)
кости bones	97 (93,3)
печень liver	2 (1,9)
легкие lungs	4 (3,8)
головной мозг brain	0
другая: метастазы в забрюшинное пространство, лимфаденопатия (брюшные, парааортальные, средостенные лимфатические узлы), плевра, лимфатические узлы, местный рецидив other: metastases in the retroperitoneal space, lymphadenopathy (abdominal, paraaortic, mediastinal lymph nodes), pleura, lymph nodes, local relapse	3 (2,9)
Период времени с момента последнего скинтиграфического исследования до включения в исследование ($n = 88$), дни: Time from the last scintigraphy to enrollment in the study ($n = 88$), days:	
среднее значение (СО) mean (SD)	200 (17,412)
95 % ДИ 95 % CI	113—287
медиана median	54,0
min—max	0—2468
Результаты остеосцинтиграфии ($n = 90$), n (%): Results of bone scintigraphy ($n = 90$), n (%):	
нормальные или небольшие изменения в костях normal or small changes in bones	7 (7,8)
<6 метастазов в кости размером >50 % размера тела позвонка <6 bone metastases sized >50 % of vertebral body	15 (16,7)
от 6 до 20 метастазов в кости 6 to 20 bone metastases	35 (38,9)
>20 метастазов в кости, но менее чем при состоянии «суперскан» >20 bone metastases, but less than in “superscan”	25 (27,8)
состояние «суперскан» или его эквивалент (т. е. поражено более 75 % костной ткани ребер, позвонков и костей таза) “superscan” or its equivalent (i. e. more than 75 % of the bone tissue of the ribs, vertebrae, and pelvic bones is affected)	8 (8,9)
данных не имеется data non available	14
Метастазы располагаются вне таза и спинного мозга ($n = 104$), n (%): Metastases are located outside the pelvis and spinal cord ($n = 104$), n (%):	
да yes	54 (51,9)
нет no	50 (48,1)

Таблица 5. Зарегистрированные нежелательные явления (n = 104)

Table 5. Reported adverse events (n = 104)

Нежелательные явления Adverse events	n (%)	Количество нежелатель- ных явлений Number of adverse events
Любые Any	102 (98,08)	241
Несерьезные Not serious	95 (91,35)	223
Любые ≥III степени тяжести Adverse events of grade ≥III	21 (20,19)	25
Серьезные Serious	12 (11,54)	18
Приведшие к отмене лечения Led to therapy withdrawal	9 (8,65)	17
Приведшие к смерти Led to death	4 (3,85)	4

У 12/104 (11,54 %) пациентов в общей сложности 18 кодированных событий, относящихся к НЯ, были задокументированы как серьезные, 223 НЯ, не относящихся к серьезным, выявлены у 95/104 (91,35 %) пациентов. Описание НЯ представлено в табл. 5.

Все НЯ кодировали в соответствии с терминологией словаря MedDRA (табл. 6, 7). Таблица с НЯ по системно-органным классам (СОК) представлена для всех пациентов, и показаны соответствующие предпочтительные термины, зарегистрированные минимум у 10 % включенных пациентов вместе с соответствующим количеством отдельных НЯ.

Наиболее часто регистрировавшиеся (у более 10 % пациентов) НЯ относились к следующим СОК: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — у 46 (44,23 %) из 104 пациентов, нарушения со стороны крови и лимфатической системы — у 44 (42,31 %), общие расстройства и нарушения в месте введения — у 24 (23,08 %). Зарегистрированные НЯ III и более степени тяжести были связаны со следующими СОК: нарушения со стороны крови и лимфатической системы — у 11 (10,58 %) пациентов, общие расстройства и нарушения в месте введения — у 6 (5,77 %), нарушения со стороны сердца — у 2 (1,92 %).

Среди всех пациентов наиболее часто регистрировавшимися (т.е. минимум у 10 пациентов) отдельными НЯ были тошнота у 40 (38,46 %), лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 15 (14,42 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 21 (20,19 %) пациента. У 50 (48,08 %) из 104 пациентов НЯ были зарегистрированы во время 1-го курса лечения, у 54 (51,92 %) — во время 2-го курса.

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений по системно-органному классу (n = 104)

Table 6. Distribution of adverse events by system organ class (n = 104)

Системно-органный класс System organ class	Нежелательные явления, n (%) Adverse events, n (%)	
	любые any	≥III степени тяжести* grade ≥III*
Любые Any	102 (98,08)	21 (20,19)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal disorders	46 (44,23)	1 (0,96)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Blood and the lymphatic system disorders	44 (42,31)	11 (10,58)
Общие расстройства и нарушения в месте введения General disorders and administration site conditions	24 (23,08)	6 (5,77)
Лабораторные и инструментальные данные Investigations	4 (3,85)	—
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary disorders	4 (3,85)	1 (0,96)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (3,85)	2 (1,92)
Нарушения со стороны сердца Cardiac disorders	3 (2,88)	2 (1,92)
Инфекционные и паразитарные заболевания Infections and infestations	3 (2,88)	1 (0,96)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	2 (1,92)	—
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders	2 (1,92)	—
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные Ear and labyrinth disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны обмена веществ и питания Metabolism and nutrition disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны сосудов Vascular disorders	1 (0,96)	—

*Также включены в общий анализ нежелательных явлений («Любые»).

*Also included in general analysis of adverse events ("Any").

Таблица 7. Распределение нежелательных явлений по системно-органному классу и предпочтительному термину ($n = 104$)Table 7. Distribution of adverse events by system organ class and preferred term ($n = 104$)

Нежелательное явление по системно-органному классу и предпочтительному термину Adverse event by system organ class and preferred term	n (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>	
Тошнота Nausea	40 (38,46)
Рвота Vomit	6 (5,77)
Диарея Diarrhea	3 (2,88)
Боль в животе Abdominal pain	2 (1,92)
Запор Constipation	1 (0,96)
Желудочное кровотечение Stomach bleeding	1 (0,96)
Ректальное кровотечение Rectal bleeding	1 (0,96)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and the lymphatic system disorders</i>	
Лейкопения Leukopenia	22 (21,15)
Анемия Anemia	15 (14,42)
Нейтропения Neutropenia	11 (10,58)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	8 (7,69)
Общие расстройства и нарушения в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	
Астения Asthenia	21 (20,19)
Смерть Death	1 (0,96)
Прогрессирование заболевания Disease progression	1 (0,96)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (0,96)
Боль Pain	1 (0,96)

Распределение НЯ в зависимости от курса лечения представлено в табл. 8.

Анализ распределения НЯ по взаимосвязи с применением кабазитаксела показал, что несвязанными были 27 НЯ у 17 (16,35 %) пациентов, связанными —

214 НЯ у 92 (88,46 %) больных. У 94 (90,38 %) пациентов лечение кабазитакселем не меняли, в 95 (91,35 %) случаях НЯ были несерьезными. Так, тошнота была связана с лечением кабазитакселем у 39 (37,50 %) из 104 пациентов, лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 14 (13,46 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 17 (16,35 %). Диарея была зарегистрирована у 3 (2,88 %) из 104 пациентов. В большинстве случаев НЯ разрешились.

Наиболее часто регистрировавшиеся серьезные НЯ относились к следующим СОК: нарушения со стороны сердца — у 3 (2,88 %), общие расстройства и нарушения в месте введения — у 3 (2,88 %), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей — у 3 (2,88 %) пациентов.

Основной причиной отнесения НЯ к категории серьезных была длительная госпитализация (в 7 (6,73 %) случаях) и смерть (в 4 (3,85 %) случаях). У 7 (6,73 %) пациентов серьезные НЯ были зарегистрированы во время 1-го курса лечения кабазитакселем, у 5 (4,81 %) — во время 2-го курса. Анализ распределения пациентов с серьезными НЯ по взаимосвязи с применением кабазитаксела показал, что серьезные НЯ были несвязанными у 9 (8,65 %) пациентов и связанными у 4 (3,85 %) больных. У 7 (6,73 %) пациентов лечение кабазитакселем было прервано, в 3 (2,88 %) случаях его не меняли. В большинстве случаев НЯ разрешились.

Исследование предусматривало проведение 10 курсов лечения кабазитакселем. Все пациенты получили один курс, 9-й и 10-й курсы были проведены у 30 (28,85 %) из 104 больных. Медиана количества циклов кабазитаксела составила 5. Медиана длительности лечения — 14,5 (0,1–39,0) нед. Среди 104 пациентов 12 (11,5 %) и 15 (14,4 %) больных получили 2 и 3 курса соответственно; у 102 (98,02 %) пациентов доза кабазитаксела составила 25 мг/м², у 2 (1,92 %) — 20 мг/м². Во время исследования у 104 пациентов было завершено 611 курсов лечения, в 26 (4,0 %) из них доза была 20 мг/м², в остальных курсах доза соответствовала 25 мг/м². Было зарегистрировано 12 случаев отсрочки инфузии и снижения дозы; 4 случая у 4/98 (4,08 %) пациентов были зарегистрированы во время 2-го курса, 3 случая у 3/85 (3,53 %) пациентов — во время 3-го курса. Основной причиной явилась нейтропения ($n = 2$), в 10 случаях отмечены другие причины: анемия ($n = 3$), макрогематурия ($n = 2$) и административные проблемы. Отсрочка инфузии не была связана с диареей и полинейропатией. В 3 курсах лечения 3 больным потребовалось снижение дозы кабазитаксела до 20 мг/м². В 1 случае дозу повысили до 25 мг/м².

Лечение Г-КСФ получили 52 (50,0 %) пациента, из них 31 больному Г-КСФ был назначен с профилактической целью, оставшимся — с лечебной. Анализ данных 12 пациентов с нейтропенией (11 пациентов

Таблица 8. Распределение нежелательных явлений в зависимости от курса лечения ($n = 104$)**Table 8.** Distribution of adverse events by treatment course ($n = 104$)

Курс лечения Treatment course	Нежелательные явления, n (%) Adverse events, n (%)	
	любые any	$\geq$ III степени тяжести* grade $\geq$ III*
Любой Any	102 (98,08)	21 (20,19)
2-й 2 nd	54 (51,92)	7 (6,73)
1-й 1 st	50 (48,08)	7 (6,73)
3-й 3 rd	34 (32,69)	4 (3,85)
4-й 4 th	17 (16,35)	2 (1,92)
5-й 5 th	10 (9,62)	1 (0,96)
6-й 6 th	9 (8,65)	1 (0,96)
7-й 7 th	5 (4,81)	1 (0,96)
8-й 8 th	4 (3,85)	—
9-й 9 th	3 (2,88)	1 (0,96)

*Также включены в общий анализ нежелательных явлений («Любые»).

*Also included in general analysis of adverse events ("Any").

с нейтропенией и 1 пациент с фебрильной нейтропенией) показал, что 8/12 (66,6 %) больных получали лечение Г-КСФ. Одному из них Г-КСФ был назначен для профилактики, другим — для лечения. На исходном уровне 13 пациентов регулярно принимали анальгетики (опиоидные и неопиоидные), к концу периода наблюдения у 3/13 (23,07 %) больных анальгетики были отменены.

Во время исследования анализировали эффект анальгетиков. Согласно оценке по шкале Всемирной организации здравоохранения среди 104 больных 54 (51,9 %) пациентам на исходном уровне не требовались анальгетики, 31 (29,8 %) больной нерегулярно принимал неопиоидные анальгетики, 17 (16,3 %) пациентам требовались неопиоидные анальгетики регулярно и 2 (1,9 %) пациента нерегулярно принимали опиоидные анальгетики. К концу исследования анализ провели у 86 живых пациентов, из них в 73 (84,8 %) случаях статус не изменился, у 13 (13,12 %) больных отмечен анальгетический эффект.

Таблица 9. Частота объективного ответа на лечение кабазитакселом ($n = 104$)**Table 9.** Frequency of objective response to therapy with cabazitaxel ($n = 104$)

Ответ Response	n (%)
Полный Full	7 (6,7)
Частичный Partial	22 (21,2)
Объективный (полный + частичный) Objective (full + partial)	29 (27,9)
Неизвестен или не может быть указан Unknown or cannot be specified	12 (11,5)
Стабилизация заболевания Disease stabilization	22 (21,2)
Прогрессирование заболевания Disease progression	41 (39,4)
Прогрессирование к концу последующего наблюдения Progression by the end of follow-up	61 (58,7)

Проведен анализ эффективности кабазитаксела. Среди 104 пациентов объективный ответ зафиксирован у 29 (27,9 %), полный ответ — у 7 (6,7 %) и частичный ответ — у 22 (21,2 %). К окончанию исследования прогрессирование выявлено в 41 (39,4 %) случае, к концу последующего наблюдения (последний визит последнего пациента) — в 61 (58,7 %) (табл. 9).

Начиная с визита 5 уровень ПСА постоянно снижался. Уровень маркера изменился (среднее арифметическое изменение $\pm$ стандартное отклонение, медиана) на $-61,55 \pm 58,70$ ($-73,03$) % относительно исходного значения к концу исследования. На визите 10 уровень ПСА оценили у 31 пациента, из них у 23 (74,19 %) уровень маркера снизился более чем на 50 % относительно исходного значения.

После завершения участия в исследовании 45 из 51 прошедших оценку пациентов продолжали получать лечение препаратом. Среди 104 пациентов 23 больных продолжили лечение абиратероном, 4 (3,85 %) — энзалутамидом, 3 (2,88 %) — митоксантроном.

К концу исследования 4/104 (4,8 %) пациента умерли, анализ последующего наблюдения показал, что 38/104 (36,5 %) больных погибли к последнему визиту последнего пациента. Медиана ОВ к концу исследования составила 46 (38–87) нед (10,67 (8,58–20,10) мес). ОВ к последнему визиту последнего пациента представлена на рис. 1 (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение) и составила $85,86 \pm 4,10$ нед ($19,82 \pm 0,95$ мес), медиана ОВ не была достигнута из-за низкого количества событий.

Медиана ВБП к концу исследования составила 27 (22–45) нед (6,29 (5,10–10,45) мес). ВБП к последнему визиту последнего пациента показана на рис. 2, медиана составила 44 (24–84) нед (10,13 (5,55–19,27) мес).

Обсуждение

Больным раком предстательной железы требуется андрогенная депривация посредством фармакологической или хирургической кастрации [5–7]. Примерно у 80 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы отмечается резистентность к гормональному лечению после 24–36 мес его применения, и им нужно проводить лечение кастрационно-резистентной стадии заболевания. Химиотерапия таксанами (доцетакселом в 1-й, кабазитакселом во 2-й линии) является одним из возможных вариантов лечения наряду с препаратами, имеющими антигормональный механизм действия (абиратерон, энзалутамид), и радионуклидной терапией (радий-223). Согласно результатам исследования CARD кабазитаксел – более эффективный вариант лечения больных мКРПЖ с быстрым прогрессированием (менее 12 мес) на фоне антиандрогенной терапии после или до применения доцетаксела, чем другой антиандрогенный препарат [8].

В рамках данного исследования изучали безопасность и эффективность терапии кабазитакселом в комбинации с преднизолоном в условиях реальной клинической практики в России. В исследование включили 104 больных мКРПЖ, получавших ранее доцетаксел. Медиана длительности терапии составила 14,5 (0,1–39,0) нед, медиана количества циклов лечения кабазитакселом – 5, 30 (28,8 %) пациентов получили 10 курсов лечения.

Объективный ответ выявлен у 29 (27,9 %) пациентов, полный ответ – у 7 (6,7 %), частичный ответ – у 22 (21,2 %). К окончанию исследования прогрессирование зарегистрировано у 41 (39,4 %) пациента, к концу последующего наблюдения (последний визит последнего пациента) – у 61 (58,7 %). Время до прогрессирования (по рентгенологическим критериям) в течение периода наблюдения составило $18,48 \pm 0,75$ мес. У 13/86 (13,12 %) пациентов отмечен анальгетический эффект. Медиана ВБП составила 27 (22–45) нед, или 6,29 (5,10–10,45) мес, медиана ОВ – 46 (38–87) нед, или 10,67 (8,58–20,10) мес. По сравнению с результатами TROPIC в данном регистровом исследовании продемонстрирован больший положительный эффект в отношении ВБП, но меньшая ОВ больных.

Анализ НЯ в настоящем регистровом исследовании показал, что у 102 (98,08 %) из 104 получивших лечение пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ с их общим количеством 241. У 12/104 (11,54 %) пациентов в общей сложности 18 кодированных событий, относящихся к НЯ, были задокументированы как серьезные, таким обра-

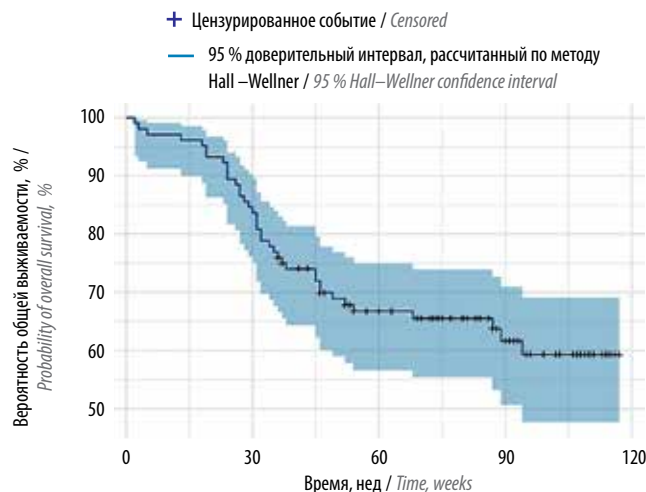


Рис. 1. Общая выживаемость к последнему визиту последнего пациента
Fig. 1. Overall survival by the last visit of the last patient

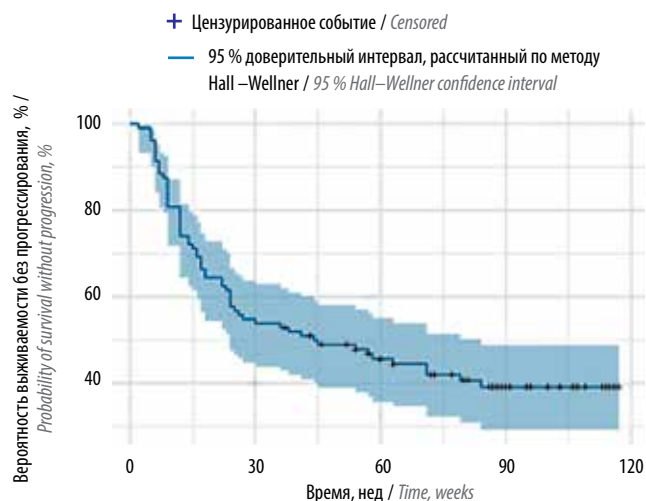


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования к последнему визиту последнего пациента
Fig. 2. Progression-free survival to the last visit of the last patient

зом, 223 НЯ были несерьезными у 95/104 (91,35 %) пациентов. Лечение Г-КСФ получили 52 (50,0 %) пациента, из них 31 больному Г-КСФ был назначен для профилактики, 21 (20,2 %) – с лечебной целью. Анализ данных 12 пациентов с нейтропенией (11 пациентов с нейтропенией и 1 пациент с фебрильной нейтропенией) показал, что 8/12 (66,6 %) пациентов получали лечение Г-КСФ, одному из них Г-КСФ был назначен для профилактики, другим – для лечения.

В исследовании TROPIC анализ НЯ показал, что у 361 (97 %) из 371 получавшего лечение пациента было хотя бы одно НЯ. Наиболее часто регистрировавшимися НЯ III или более степени тяжести в группе кабазитаксела были нейтропения и фебрильная нейтропения, выявленные у 303 (82,0 %) и 28 (7,5 %) пациентов соответственно; наиболее распространенным

негематологическим НЯ III степени тяжести стала диарея в 23 (6 %) случаях [3]. Последние опубликованные результаты изучения кабазитаксела на основании международного опыта применения в условиях клинической практики у пациентов с мКРПЖ среди 1432 пациентов, получавших кабазитаксел в 41 стране в период с 2010 по 2014 г. (медиана циклов лечения — 6 (1–49)), показали, что наиболее частыми НЯ, возникшими после начала лечения и возможно связанными с ним, были диарея (33,3 %), повышенная утомляемость (25,4 %) и анемия (23,7 %); наиболее частыми возможно связанными с лечением НЯ III–IV степеней — нейтропения (18,7 %) и фебрильная нейтропения (6,9 %) [9].

В данном регистровом исследовании анализировали НЯ, связанные с лечением кабазитакселом. Были зарегистрированы 214 связанных с терапией НЯ у 92 (88,46 %) пациентов. Среди 104 пациентов наиболее часто регистрировавшимися (т. е. минимум у 10 пациентов) отдельными НЯ были тошнота — у 39 (37,50 %), лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 14 (13,46 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 17 (16,35 %) пациентов.

Наиболее часто регистрировавшимися (более чем у 1 пациента) НЯ III степени тяжести были лейкопения у 3 (2,88 %) пациентов, анемия — у 2 (1,92 %), нейтропения — у 5 (4,81 %), астения — у 2 (1,92 %), алоpecia — у 2 (1,92 %). НЯ IV степени тяжести были нейтропения у 1 (0,96 %) пациента, фебрильная нейтропения — у 1 (0,96 %), флегмона — у 1 (0,96 %).

Таким образом, частота таких НЯ, как нейтропения, лейкопения и диарея, была меньше, и они были легче, чем в исследовании TROPIC, что можно объяснить профилактикой и своевременным назначением Г-КСФ. Однако показана похожая частота астении, связанной с терапией кабазитакселом, которая была зарегистрирована у 16,35 % пациентов.

Заключение

В настоящем проспективном многоцентровом национальном наблюдательном неинтервенционном регистровом исследовании у пациентов с диагностированным мКРПЖ, получавших кабазитаксел, были продемонстрированы приемлемый уровень НЯ и удовлетворительный ответ на лечение в условиях повседневной клинической практики в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Prostate Cancer Guideline 2020.
2. ASCO Prostate Cancer Guideline 2020.
3. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
4. Heidenreich A., Scholz H.J., Rothenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol* 2013;63(6):977–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.058.
5. Hussain M., Wolf M., Marshall E. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868–75. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.9.1868.
6. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
7. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России 2020 г. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Prostate cancer. Clinical recommendations of the Russian Oncology Association, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
8. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1911206.
9. Malik Z., Heidenreich A., Bracarda S. et al. Real-world experience with cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a final, pooled analysis of the compassionate use programme and early access programme. *Oncotarget* 2019;10(41):4161–8. DOI: 10.18632/oncotarget.27031.

Благодарность. Авторы выражают признательность О.А. Комаровой, В.Р. Шадури, Ю.В. Иванову, В.Е. Шикиной, А.С. Мочаловой, О.В. Романчук, А.В. Пильщикову, А.С. Семкову, М.В. Шорину, Р.М. Исмакову, И.С. Миташок, И.И. Андреяшкиной, Л.Н. Петровой, Н.В. Левченко, В.Н. Тимину, Е.О. Клещеву, М.М. Фаель, М.С. Суетиной за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Acknowledgment. Authors express special thanks to O.A. Komarova, V.R. Shaduri, Yu.V. Ivanov, V.E. Shikina, A.S. Mochalova, O.V. Romanchuk, A.V. Pilshchikov, A.S. Semkov, M.V. Shorin, R.M. Ismakov, I.S. Mitashok, I.I. Andreyashkina, L.N. Petrova, N.V. Levchenko, V.N. Timin, E.O. Kleshchev, M.M. Fael, M.S. Suetina for the assistance in performing this study.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.М. Шевчук/I. M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Санофи.

Financing. Financial support for this study was provided by Sanofi.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Протокол заседания № 14 от 26.08.2016.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Independent Interdisciplinary Committee for the Ethical Expertise of Clinical Research. Protocol No. 14 dated 26.08.2016.

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

Статья поступила: 05.02.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2020.

Article submitted: 05.02.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2020.

Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза

Т.Н. Мусаев

Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджана; Азербайджанская Республика,
AZ1012 Баку, ул. Г. Зардаби, 79Б

Контакты: Теймур Низами оглы Мусаев tey-musayev@yandex.ru

Введение. Одним из направлений по снижению частоты осложнений радикальной цистэктомии (РЦ) является улучшение отбора пациентов для оперативного лечения на основании поиска предикторов развития осложнений.

Цель исследования — анализ факторов прогноза осложнений в серии РЦ, выполненных по поводу рака мочевого пузыря за 10-летний период в Национальном центре онкологии (Баку).

Материалы и методы. Ретроспективно отобраны 257 последовательных случаев выполнения РЦ с тазовой лимфаденэктомией и различными вариантами отведения мочи по поводу злокачественных новообразований мочевого пузыря с июля 2008 г. по декабрь 2017 г. Из медицинской документации была получена информация о дооперационных факторах прогноза, включающих демографические показатели, показатели общего здоровья пациентов, характеристики опухоли и факторы, связанные с операцией. Проведен моновариантный логистический регрессионный анализ периоперационных факторов, в качестве конечных точек использовали факты развития любого осложнения (I–V степеней по классификации Clavien–Dindo), а также тяжелого осложнения (III–V степеней) в течение 30-дневного периода после РЦ. После множественной импутации отсутствующих данных о дооперационном бактериологическом исследовании мочи проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с расчетом показателей отношения шансов (ОШ). **Результаты.** Всего в 30-дневный период осложнения зарегистрированы у 111 (43,2 %) пациентов, тяжелые осложнения — у 48 (18,7 %). В мультивариантном анализе независимыми предикторами любых послеоперационных осложнений после РЦ явились местная распространенность опухоли cT4 (ОШ 4,52; $p = 0,002$), возраст (ОШ 1,87; $p = 0,017$), положительный бактериологический анализ мочи (ОШ 2,16; $p = 0,032$) и количество выполненных хирургом РЦ (ОШ 0,89; $p = 0,038$). Тяжелые послеоперационные осложнения были связаны с положительным посевом мочи (ОШ 4,05; $p = 0,002$) и возрастом (ОШ 2,44; $p = 0,013$).

Заключение. В нашем исследовании независимыми факторами, статистически значимо связанными с риском любого осложнения либо тяжелого осложнения после РЦ, явились местная распространенность опухоли cT4, возраст, положительный бактериологический анализ мочи перед вмешательством и малое количество выполненных хирургом операций или положительный посев мочи и возраст соответственно.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, 30-дневные осложнения, фактор прогноза

Для цитирования: Мусаев Т.Н. Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза. Онкоурология 2020;16(1):78–89.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-78-89



Early complications of radical cystectomy with various types of urine diversion: prognostic factors analysis

T.N. Musayev

National Center of Oncology, Ministry of Health of Azerbaijan; 79B G. Zardabi St., Baku AZ1012, Azerbaijan Republic

Objective: to analyze factors predicting complications in a series of radical cystectomies (RCs) performed for bladder cancer over a 10-year period at the National Center of Oncology (Baku).

Materials and methods. From July 2008 to December 2017 we retrospectively selected 257 consecutive cases of RC with pelvic lymphadenectomy and various options of urine diversion for bladder malignant neoplasms. Information on preoperative prognostic factors, including demographic parameters, as well as general patient health parameters, tumor characteristics and factors concerning the operation was obtained from medical records. We analyzed perioperative factors using monovariant logistic regression, where the endpoints were development of any complication (I–V degrees according to Clavien–Dindo classification), as well as severe complication (III–V grades) within 30-days after RC were considered the endpoints. After the missing data on preoperative bacteriological urinalysis were multiply imputed, a multivariate logistic regression has been performed with odds ratio (OR) calculation.

Results. During the 30-day period, complications were registered in 111 (43.2 %) patients, severe complications — in 48 (18.7 %). Multivariate analysis revealed the following independent predictors of any postoperative complications after RC: local cT4 tumor extension (OR 4.52; $p = 0.002$), age (OR 1.87; $p = 0.017$), positive bacteriological urine analysis (OR 2.16; $p = 0.032$) and number of performed RCs (OR 0.89; $p = 0.038$). Severe postoperative complications were associated with positive urine culture (OR 4.05; $p = 0.002$) and age (OR 2.44; $p = 0.013$).

Conclusion. Our study revealed the following independent factors, which were significantly associated with the risk of any complication or severe complication after RC: local cT4 tumor extension, age, positive urine bacteriological analysis before the intervention and a small number of surgeries or positive urine culture and age, respectively.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, 30-day complication rate, prognostic factor

For citation: Musayev T.N. Early complications of radical cystectomy with various types of urine diversion: prognostic factors analysis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):78–89. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является 2-м по частоте онкоурологическим заболеванием в мире после рака предстательной железы, насчитывая более полу-миллиона новых случаев в год [1]. По данным канцер-регистра Азербайджанской Республики в структуре онкологической заболеваемости страны РМП занимает 5-е место среди мужчин и 19-е среди женщин. В 2015 г. заболеваемость РМП в Азербайджане составила 6,3 и 1,2 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно [2].

Несмотря на отмечающиеся в последние годы успехи лекарственной терапии РМП, основой лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия (РЦ) с различными вариантами отведения мочи [3]. В силу мультивисцеральности оперативного вмешательства РЦ чревата высокими показателями ранних послеоперационных осложнений, частота которых, по данным различных авторов, достигает 68 % [4]. Вероятность развития тяжелых осложнений, требующих выполнения малоинвазивных вмешательств под радиологическим, эндоскопическим контролем или хирургической операции, сопровождающихся дисфункцией органов или приводящих к смерти пациента, колеблется от 10 % [5] до 28 % [6].

В последнее время сформировался ряд новых направлений по снижению частоты осложнений РЦ, которые включают централизацию и регионализацию осуществления хирургической помощи пациентам с мышечно-инвазивным РМП [7], использование комплекса мер по ускоренной реабилитации пациента (enhanced recovery after surgery, ERAS) [8] и улучшение отбора пациентов для оперативного лечения на основании поиска предикторов развития осложнений.

Цель исследования — анализ факторов прогноза осложнений и смертности в серии последовательных РЦ, выполненных по поводу РМП в нашем учреждении за 10-летний период.

Материалы и методы

Из базы данных нашего учреждения были ретроспективно отобраны все последовательные случаи выполнения РЦ с тазовой лимфаденэктомией и различными вариантами отведения мочи по поводу злокачественных новообразований мочевого пузыря с июля 2008 г. по декабрь 2017 г. Все пациенты подпи-

сали информированное согласие на выполнение операции и использование их данных для научных исследований. Характеристики пациентов и их лечения суммированы в табл. 1.

Из медицинской документации была получена информация о предполагаемых дооперационных факторах прогноза, включающих демографические показатели (пол, возраст), показатели общего здоровья пациентов (индекс массы тела, индекс коморбидности Чарльсона, функциональный класс по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), уровни гемоглобина и креатинина крови), характеристики опухоли (статус рецидивирования, гистологический тип и клиническая стадия) и факторы, связанные с операцией (год проведения РЦ, вид анестезии, характер операции, тип отведения мочи, длительность операции, кровопотеря). Для выяснения влияния хирурга и его опыта выполнения оперативного вмешательства мы использовали 2 показателя: закодированные данные о личности хирурга (номинальная переменная) и количество выполненных РЦ к моменту хирургического лечения конкретного пациента (количественная переменная).

Все пациенты были прослежены как минимум 30 дней после операции. Осложнения, развившиеся в данный период, оценены по степени тяжести в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [9].

Проведен моновариантный логистический регрессионный анализ периоперационных факторов, в качестве конечных точек использовали факты развития любого осложнения (I–V степеней тяжести), а также тяжелого осложнения (III–V степеней) в течение 30-дневного периода после операции. Для включения в мультивариантную модель отбирали факторы со статистической значимостью $<0,1$. После проверки на мультиколлинеарность с построением корреляционной матрицы, выявившей высокую степень связи года выполнения операции и количества выполненных хирургом РЦ (линейный коэффициент корреляции 0,79; $R^2 = 0,62$), в мультивариантную модель включали только последний показатель.

В связи с большим количеством отсутствующих данных о дооперационном посеве мочи мы применили метод множественной импутации, позволяющий заместить пропущенные значения путем генерации 10 полных наборов данных [10]. В модель для импутации включали все значимые в моновариантном

Таблица 1. Характеристика пациентов и выполненных операций

Table 1. Characteristic of patients and performed operations

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): женский female мужской male	16 (6,2) 241 (93,8)
Медиана возраста (квартили), лет Median age (quartiles), years	58 (54–63)
Индекс массы тела, <i>n</i> (%): Body mass index, <i>n</i> (%): <20 кг/м ² <20 kg/m ² 20–24 кг/м ² 20–24 kg/m ² 25–29 кг/м ² 25–29 kg/m ² ≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	8 (3,1) 85 (33,1) 111 (43,2) 53 (20,6)
Индекс коморбидности Чарльсона, <i>n</i> (%): Charlson Comorbidity Index, <i>n</i> (%): 2–4 5–6 7–12	75 (29,2) 117 (45,5) 65 (25,3)
Функциональный класс по ASA, <i>n</i> (%): ASA class, <i>n</i> (%): 2 3–4	241 (93,8) 16 (6,2)
Посев мочи, <i>n</i> (%): Urine culture results, <i>n</i> (%): отрицательный negative положительный positive <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. прочее other нет данных data non available	98 (38,1) 82 (31,9) 31 (12,1) 24 (9,3) 15 (5,8) 9 (3,5) 3 (1,2) 77 (30,0)
Медиана уровня гемоглобина крови (квартили), г/л Median hemoglobin level (quartiles), g/l	130 (105–145)
Медиана уровня креатинина в сыворотке (квартили), мкмоль/л Median serum creatinine concentration (quartiles), μmol/L	99 (82–132)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Уретерогидронефроз, <i>n</i> (%): Ureterohydronephrosis, <i>n</i> (%): нет no односторонний unilateral двухсторонний bilateral	110 (42,8) 98 (38,1) 49 (19,1)
Опухоль, <i>n</i> (%): Tumor, <i>n</i> (%): первичная primary рецидивная recurrent	210 (81,7) 47 (18,3)
Гистологический тип опухоли, <i>n</i> (%): Tumor histology, <i>n</i> (%): уротелиальный рак urothelial cancer другой other	245 (95,3) 12 (4,7)
Клиническая стадия, <i>n</i> (%): Clinical stage, <i>n</i> (%): T1–2N0M0 T3N0M0 T4N0–1M0 TxN2–3M0 TxNxM1	99 (38,5) 73 (28,4) 69 (26,8) 9 (3,5) 7 (2,7)
Хирург, <i>n</i> (%): Surgeon, <i>n</i> (%): 1 2 3 4	111 (43,2) 99 (38,5) 33 (12,8) 14 (5,4)
Анестезия, <i>n</i> (%): Anesthesia, <i>n</i> (%): эндотрахеальная endotracheal комбинированная combined	55 (21,4) 202 (78,6)
Характер операции, <i>n</i> (%): Surgery type, <i>n</i> (%): радикальная radical спасительная salvage по жизненным показаниям life-saving	183 (71,2) 37 (14,4) 37 (14,4)
Цистэктомия, <i>n</i> (%): Cystectomy, <i>n</i> (%): трансабдоминальная transabdominal экстраперитонеальная extraperitoneal	177 (68,9) 80 (31,1)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Отведение мочи, <i>n</i> (%): Urine diversion type, <i>n</i> (%):	
илеоцистопластика по Хаутману Hautmann ileal neobladder	121 (47,1)
операция Брикера ileal conduit	58 (22,6)
уретерокутанеостомия ureterocutaneostomy	78 (30,4)
Медиана длительности операции (квартили), мин Median surgery duration (quartile), min	250 (210–302)
Медиана кровопотери (квартили), мл Median blood loss (quartiles), ml	500 (300–800)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ASA – Американское общество анестезиологов.

Note. Here and in the table 2: ASA – American Society of Anesthesiologists.

анализе переменные. После этого проведены логистические регрессионные анализы с каждым из 10 наборов и вычислены усредненные показатели отношения шансов (ОШ) результирующей модели и их 95 % доверительные интервалы (ДИ). Все статистические расчеты проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 17.0 (Chicago: SPSS Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В когорте из 257 вошедших в исследование пациентов всего в 30-дневный период было зарегистрировано 191 осложнение у 111 (43,2 %) больных, у 66 (25,7 %) из которых развилось только 1 осложнение, у 38 (14,8 %) – 2–3, у 8 (3,1 %) – ≥4. Тяжелые осложнения (III–V степеней по классификации Clavien–Dindo) отмечены у 48 (18,7 %) пациентов, у 12 (4,7 %) из которых они привели к летальному исходу.

Таблица 2. Результаты моновариантного анализа
Table 2. Results of monovariant analysis

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complication (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):						
женский female	1,0	–	–	1,0	–	–
мужской male	1,34	0,49–3,69	0,6	1,49	0,46–4,85	0,5

Результаты моновариантного логистического регрессионного анализа приведены в табл. 2. Риск любого осложнения был статистически значимо связан с увеличением возраста, высоким или низким индексом массы тела, повышением индекса коморбидности Чарльсона, положительным дооперационным посевом мочи, увеличением клинического местного распространения опухоли, более поздним периодом выполнения операции, увеличением кровопотери и количества выполненных РЦ каждым хирургом. Пограничное значение имели такие факторы, как личность хирурга и длительность операции. С риском развития тяжелых осложнений статистическую связь имели те же факторы за исключением категории сТ, длительности операции и кровопотери.

Усредненные коэффициенты из серии мультивариантных анализов наборов данных, полученных в ходе множественной импутации недостающих данных о посеве мочи, приведены в табл. 3. Независимыми предикторами любых послеоперационных осложнений были местная распространенность опухоли сТ4 (ОШ 4,52; 95 % ДИ 1,74–11,7; *p* = 0,002), возраст (увеличение возраста на 10 лет соответствовало ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,12–3,13; *p* = 0,017), положительный посев мочи (ОШ 2,16; 95 % ДИ 1,08–4,34; *p* = 0,032) и малое количество выполненных хирургом операций (увеличение количества РЦ на 10 сопровождалось уменьшением ОШ до 0,89; 95 % ДИ 0,80–0,99; *p* = 0,038).

Тяжелые послеоперационные осложнения были связаны с положительным бактериологическим исследованием мочи (ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,68–9,78; *p* = 0,002) и возрастом (увеличение возраста на 10 лет соответствовало ОШ 2,44; 95 % ДИ 1,21–4,89; *p* = 0,013).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение факторов прогноза осложнений оперативного лечения мышечно-инвазивного РМП является достаточно актуальной проблемой, поскольку позволяет не только улучшить понимание причин этих осложнений, но и повлиять на их развитие путем модификации факторов риска либо отбора для хирургического

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complication (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Увеличение возраста на каждые 10 лет Increasing the age for every 10 years	1,51	1,05–2,18	0,028	2,02	1,26–3,22	0,003
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² :	–	–	0,003	–	–	0,0004
<20	1,0	–	–	1,0	–	–
20–24	0,26	0,06–1,19	0,083	0,40	0,07–2,26	0,3
25–29	0,44	0,10–1,94	0,3	0,47	0,09–2,54	0,4
≥30	0,99	0,21–4,60	1,0	1,97	0,36–10,7	0,4
Индекс коморбидности Чарльсона: Charlson Comorbidity Index:	–	–	0,025	–	–	0,004
2–4	1,0	–	–	1,0	–	–
5–6	0,75	0,42–1,36	0,3	0,65	0,29–1,47	0,3
≥7	1,78	0,91–3,47	0,094	2,28	1,03–5,03	0,042
Функциональный класс по ASA: ASA class:						
2	1,0	–	–	1,0	–	–
3–4	1,34	0,49–3,69	0,6	1,01	0,27–3,68	1,0
Посев мочи: Urine culture:						
отрицательный negative	1,0	–	–	1,0	–	–
положительный positive	3,2	1,73–5,92	0,0002	8,16	2,96–22,5	0,0001
Уровень гемоглобина в крови: Hemoglobin level:						
норма normal	1,0	–	–	1,0	–	–
ниже нормы below normal	1,33	0,82–2,18	0,3	1,34	0,71–2,51	0,4
Уровень креатинина в крови: Creatinine level in blood:						
норма normal	1,0	–	–	1,0	–	–
выше нормы above normal	1,17	0,70–1,95	0,6	1,22	0,64–2,33	0,5
Уретерогидронефроз: Ureterohydronephrosis:						
нет no	–	–	0,3	–	–	0,3
односторонний unilateral	1,0	–	–	1,0	–	–
двухсторонний bilateral	0,66	0,38–1,14	0,13	0,66	0,33–1,33	0,2
	0,66	0,33–1,30	0,2	0,57	0,23–1,42	0,2
Опухоль: Tumor:						
первичная primary	1,0	–	–	1,0	–	–
рецидивная recurrent	0,97	0,51–1,84	0,9	0,72	0,30–1,73	0,5

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complication (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Гистологический тип опухоли: Tumor histology:						
уротелиальный рак urothelial cancer	1,0	–	–	1,0	–	–
другой other	1,90	0,59–6,15	0,3	2,28	0,66–7,92	0,19
Категория T: T category:	–	–	0,023	–	–	0,9
cT1–2	1,0	–	–	1,0	–	–
cT3	1,52	0,89–2,61	0,13	1,10	0,56–2,16	0,8
cT4	2,95	1,34–6,51	0,007	1,21	0,46–3,15	0,7
Категория N: N category:	–	–	0,2	–	–	1,0
cN0	1,0	–	–	1,0	–	–
cN1	0,77	0,39–1,53	0,5	0,88	0,36–2,12	0,8
cN2–3	0,27	0,06–1,27	0,097	0,95	0,20–4,55	0,9
Категория M: M category:						
M0	1,0	–	–	1,0	–	–
M1	1,78	0,39–8,13	0,5	0,72	0,08–6,12	0,8
Отсрочка выполнения операции на 1 год 1 year surgery delay	0,85	0,77–0,94	0,001	0,87	0,78–0,98	0,026
Хирург: Surgeon:	–	–	0,057	–	–	0,0004
1	1,0	–	–	1,0	–	–
2	1,21	0,70–2,10	0,5	1,05	0,48–2,31	0,9
3	1,55	0,71–3,38	0,3	3,20	1,29–7,91	0,012
4	6,02	1,59–22,8	0,008	8,53	2,60–28,1	0,0004
Увеличение количества выполненных операций на 10 10 more performed surgeries	0,86	0,80–0,94	0,001	0,81	0,72–0,92	0,0006
Анестезия: Anesthesia:						
эндотрахеальная endotracheal	1,0	–	–	1,0	–	–
комбинированная combined	0,67	0,37–1,22	0,19	1,04	0,48–2,25	0,9
Характер операции: Surgery type:	–	–	0,6	–	–	0,7
радикальная radical	1,0	–	–	1,0	–	–
спасительная salvage	0,68	0,33–1,42	0,3	0,64	0,23–1,75	0,4
по жизненным показаниям life-saving	1,07	0,53–2,18	0,9	0,95	0,39–2,34	0,9

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complication (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Цистэктомия: Cystectomy:						
трансабдоминальная transabdominal	1,00	–	–	1,0	–	–
экстраперитонеальная extraperitoneal	1,49	0,88–2,54	0,14	1,42	0,74–2,74	0,3
Отведение мочи: Urinary diversion type:						
илеоцистопластика Hautmann ileal neobladder	1,0	–	0,8	1,0	–	0,7
операция Брикера ileal conduit	1,24	0,66–2,32	–	0,99	0,43–2,27	–
уретерокутанеостомия ureterocutaneostomy	1,10	0,62–1,95	0,5	1,33	0,65–2,71	1,0
Увеличение длительности операции на каждые 30 мин Increase of duration of operation for every 30 minutes	1,11	0,99–1,23	0,8	1,11	0,97–1,27	0,4
Увеличение кровопотери на 100 мл 100 ml increase of blood loss	1,07	1,00–1,13	0,065	1,05	0,98–1,13	0,13

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in the table 3: OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа

Table 3. Results of multivariate analysis

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complications (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Увеличение возраста на каждые 10 лет Increasing the age for every 10 years	1,87	1,12–3,13	0,017	2,44	1,21–4,89	0,013
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² :						
<20	1,0	–	–	1,0	–	–
20–24	0,22	0,04–1,14	0,072	0,41	0,05–3,09	0,4
25–29	0,38	0,08–1,93	0,2	0,49	0,07–3,62	0,5
≥30	0,84	0,16–4,52	0,8	2,26	0,31–16,5	0,4
Индекс коморбидности Чарльсона: Charlson Comorbidity Index:						
2–4	1,0	–	–	1,0	–	–
5–6	0,62	0,29–1,31	0,2	0,39	0,14–1,09	0,07
≥7	0,85	0,33–2,20	0,7	0,64	0,19–2,09	0,5
Посев мочи: Urine diversion:						
отрицательный negative	1,0	–	–	1,0	–	–
положительный positive	2,16	1,08–4,34	0,032	4,05	1,68–9,78	0,002

Характеристика Characteristic	Риск любого осложнения Risk of any complications			Риск осложнения III–V степеней тяжести Risk of severe complications (III–V grade)		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Категория T: T category: cT1–2 cT3 cT4	1,0 1,78 4,52	– 0,96–3,32 1,74–11,7	– 0,069 0,002	– – –	– – –	– – –
Хирург: Surgeon: 1 2 3 4	1,0 1,13 0,71 4,45	– 0,59–2,14 0,25–2,02 0,86–23,0	– 0,7 0,5 0,075	1,0 0,73 1,03 3,83	– 0,30–1,81 0,30–3,56 0,65–22,6	– 0,5 1,0 0,14
Увеличение количества выполнен- ных операций на 10 10 more performed surgeries	0,89	0,80–0,99	0,038	0,88	0,76–1,02	0,09
Увеличение длительности операции на каждые 30 мин Increase of duration of operation for every 30 minutes	1,08	0,94–1,24	0,3	–	–	–
Увеличение кровопотери на 100 мл 100 ml increase of blood loss	1,04	0,97–1,12	0,3	–	–	–

лечения пациентов с приемлемым профилем риска осложнений. Тем не менее имеются существенные дискуссии в определении перечня факторов, способных влиять на развитие осложнений. Был проведен ряд исследований по поиску предикторов осложнений, который показал различные результаты (табл. 4).

В.А. Атдурев и соавт. в мультивариантном анализе оценили факторы, влияющие на развитие любого осложнения после проведения РЦ в серии из 182 РЦ, проведенных с 2014 по 2016 г. на базе Приволжского окружного медицинского центра Российской Федерации. Авторы показали, что на частоту развития осложнений влияли индекс массы тела ($p = 0,008$), анемия до операции ($p = 0,034$), кровопотеря ($p = 0,003$) и инфицирование брюшной полости, выявляемое по результатам бактериологического анализа интраоперационных смывов из брюшной полости ($p < 0,001$) [11].

A. Shabsigh и соавт. проанализировали осложнения 1142 РЦ, выполненных за 10-летний период на базе Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга в Нью-Йорке, и выявили, что повышенный риск развития осложнений в течение 90-дневного интервала после операции был статистически связан с женским полом пациента, повышением класса по ASA и континентным отведением мочи [12].

L. T. Lavallée и соавт. отобрали 2303 случая выполнения РЦ из Национальной хирургической программы улучшения качества Американского колледжа хирургов и выяснили, что независимыми факторами, связанными с развитием осложнения, были возраст пациента, женский пол, класс ASA, дооперационный сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких, низкий уровень альбумина в крови, предоперационная лучевая терапия, необходимость переливания крови в предоперационном периоде и длительность операции более 6 ч [13].

В то же время D. Zainfeld и соавт., проанализировав осложнения в группе из 289 пациентов, прооперированных на базе клиники университета Южной Калифорнии в Лос-Анжелесе с последующим использованием ERAS (enhanced recovery after surgery, ускоренная реабилитация), установили, что единственным фактором, значимо связанным с частотой осложнений в течение 30 дней после операции, была интраоперационная гемотрансфузия ($p = 0,008$) [14].

Ряд исследований был посвящен поиску предикторов тяжелых осложнений РЦ, преимущественно определяемых как III–V степени тяжести по классификации Clavien–Dindo. Так, P.J. Boström и соавт., проанализировав 90-дневные результаты 258 РЦ,

Таблица 4. Характеристика пациентов и выполненных операций в различных исследованиях
Table 4. Characteristics of patients and surgeries in various studies

Фактор прогноза Prognostic factor	Любые осложнения All complications					Тяжелые осложнения Severe complications			
	В.А. Адюев и соавт. [11] V.A. Aduev et al. [11]	A. Shabsigh и соавт. [12]* A. Shabsigh et al. [12]*	L. T. Lavallée и соавт. [13] L.T. Lavallée et al. [13]	D. Zainfeld и соавт. [14] D. Zainfeld et al. [14]	Настоящее исследование Current study	P.J. Boström и соавт. [15]* P.J. Boström et al. [15]*	A. Shabsigh и соавт. [12]* A. Shabsigh et al. [12]*	С.А. Красный и соавт. [5] S.A. Krasny et al. [5]	Настоящее исследование Current study
Число пациентов в исследовании (год публикации) Number of patients (year of publication)	182 (2017)	1142 (2009)	2303 (2014)	289 (2018)	257	258 (2008)	1142 (2009)	408 (2010)	257
Пол Gender		×	×						
Возраст Age			×		×		×		×
Индекс массы тела Body mass index	×							×	
Функциональный класс по ASA ASA class		×	×			×			
ХОБЛ COPD			×						
Уровень альбумина в сыворотке крови Blood albumin level			×						
Уровень гемоглобина в крови Hemoglobin level	×								
Лапаротомия в анамнезе Laparotomy in the anamnesis							×		
Лучевая терапия в анамнезе Radiation therapy in the anamnesis			×						
Тип отведения мочи Type of urine diversion		×							
Опыт хирурга Surgeon experience					×			×	
Кровопотеря/гемотрансфузия Blood loss/blood transfusion	×		×	×		×	×		

Фактор прогноза Prognostic factor	Любые осложнения All complications					Тяжелые осложнения Severe complications			
	В.А. Агдеев и соавт. [11] V.A. Agdseev et al. [11]	A. Shabsigh и соавт. [12]* A. Shabsigh et al. [12]*	L.T. Lavallée и соавт. [13] L.T. Lavallée et al. [13]	D. Zainfeld и соавт. [14] D. Zainfeld et al. [14]	Настоящее исследование Current study	P.J. Boström и соавт. [15]* P.J. Boström et al. [15]*	A. Shabsigh и соавт. [12]* A. Shabsigh et al. [12]*	С.А. Красный и соавт. [5] S.A. Krasny et al. [5]	Настоящее исследование Current study
Длительность операции >6 ч Surgery duration >6 hours			×						
Сепсис/инфицирование/положительный посев Sepsis/infection/positive urine culture	×		×		×				×
Категория cT4 cT4 category					×				

*90-дневные результаты.

*Results obtained within 90 days.

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. ASA – American Society of Anesthesiologists; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

выполненных за 20-летний период на базе университета г. Туркув Финляндии, установили, что независимыми предикторами тяжелых осложнений были высокий класс по ASA (ОШ 3,25) и проведение ≥ 5 гемотрансфузий (ОШ 2,74) [15]. В уже упомянутой работе A. Shabsigh и соавт. анализ, ограниченный случаями тяжелых осложнений, показал статистическую связь с возрастом, операциями на брюшной полости в анамнезе и кровопотерей [12].

С.А. Красный и соавт. оценили факторы прогноза тяжелых осложнений у 408 прооперированных пациентов за 10-летний период на базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медрадологии им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь) и установили, что в мультивариантном анализе прогностическое значение имели индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ и опыт хирурга $>100 \text{ РЦ}$ [5].

В нашем исследовании мы подтвердили данные других исследователей [10, 11] о том, что возраст является важным фактором прогноза как тяжелых, так и любых осложнений после РЦ. Несмотря на то что в нашем наборе данных возраст статистически значимо

коррелировал с индексом коморбидности Чарльсона (линейный коэффициент корреляции 0,57; $R^2 = 0,33$), в мультивариантном анализе возраст оказался более весомым фактором, связанным с осложнениями.

Новым и достаточно необычным наблюдением из нашего исследования является существенное влияние положительного посева мочи до операции на частоту как всех, так и тяжелых осложнений, несмотря на предоперационную антибактериальную терапию с учетом чувствительности в течение 7–10 дней. Кроме этого, обращает внимание высокая бактериальная обсемененность мочевых путей в нашей когорте пациентов, составляющая 45,6 % от всех пациентов с наличием данных о результатах посева. Мы это связываем с субоптимальной клинической практикой, в том числе недостаточным инфекционным контролем, с которым наши пациенты сталкиваются в ходе обследования и лечения на догоспитальном этапе. Так, нередко диагностическая цистоскопия выполняется без использования жестких мер асептики и антисептики, бесконтрольное использование антибиотиков приводит к высоким показателям резистентности к антимикробным средствам

со стороны возбудителей мочевой инфекции. Результаты нашего исследования показывают, что, по-видимому, используемая тактика антимикробной терапии в нашем центре не приводит к стерилизации мочи к моменту выполнения оперативного вмешательства. Это может происходить по причине сохранения инфекционного агента в участках опухоли, некроза либо кровяных сгустках или фибрине, покрывающих опухоль, и последующего интраоперационного инфицирования брюшной полости и операционной раны, как показали В.А. Атдуев и соавт. [11].

Следующим фактором, связанным с риском осложнений любой степени, в нашем исследовании была большая местная распространенность опухоли (категория cT4). Данный фактор может обуславливать техническую сложность операции, увеличение кровопотери, риск травматизации соседних органов и, в свою очередь, увеличивать частоту послеоперационных осложнений.

Интересным наблюдением являются различия между ролью личности хирурга и ролью опыта выполнения хирургических вмешательств. В нашем исследовании участвовали 4 хирурга с разным опытом выполнения вмешательств. Если в моновариантном анализе отмечалось статистически значимое повышение риска осложнений у хирургов с меньшим опытом выполнения операций, то в мультивариантном анализе с добавлением фактора «количество выполненных операций» статистическая значимость личности хирурга терялась, хотя

и сохранялся тренд к повышенному риску у хирурга 4 (ОШ 4,45 и 3,83 для риска любого и тяжелого осложнений соответственно). Таким образом, можно сделать вывод о том, что количество выполненных операций является более важным фактором, чем личность хирурга, по крайней мере для хирургов 1–3.

Одним из недостатков нашего исследования явилось отсутствие данных о бактериологическом исследовании мочи у 30 % пациентов. Исключение данных об этих больных снизило бы статистическую мощность исследования и внесло бы систематическую ошибку в результаты, поскольку отсутствие данных о посеве коррелировало с экстренным выполнением операции и специфическим методом отведения мочи (уретерокутанеостомия). Использование метода множественных импутаций позволило решить указанную проблему с минимальным риском искажения результатов нашего исследования [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании независимыми факторами, статистически значимо связанными с риском любого осложнения либо тяжелого осложнения после РЦ с тазовой лимфаденэктомией и отведением мочи, явились местная распространенность опухоли cT4, возраст, положительный посев мочи перед вмешательством и малое количество выполненных хирургом операций либо положительный посев мочи и возраст соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Мусаев Т.Н. Динамика статистических показателей рака мочевого пузыря в Азербайджане. *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı* 2016;(2):9–12. [Aliiev D.A., Mardanly F.A., Musaev T.N. Dynamics of statistical indicators of bladder cancer in Azerbaijan. *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı* 2016;(2):9–12. (In Russ.)].
- Witjes A.J., Lebrecht T., Compérat E.M. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.
- Hautmann R.E., Hautmann S.H., Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol* 2011;8(12):667–77. DOI: 10.1038/nrurol.2011.147.
- Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. и др. Предикторы ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2010;(4):42–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-4-42-46. [Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. et al. Predictors of early severe complications after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;(4):42–6. (In Russ.)].
- Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2018;14(4):95–102. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):95–102. (In Russ.)].
- Grande P., Campi R., Roupert M. Relationship of surgeon/hospital volume with outcomes in uro-oncology surgery. *Curr Opin Urol* 2018;28(3):251–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000490.
- Tyson M.D., Chang S.S. Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70:995–1003. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.031.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Sterne J.A.C., White I.R., Carlin J.B. et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;339:157–60. DOI: 10.1136/bmj.b2393.
- Атдуев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледаев Д.С. и др. Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие. *Онкоурология* 2017;13(3):95–102. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-95-102. [Atduev V.A., Gasratalliev V.E., Ledyayev D.S. et al. Thirty-day complications of radical cystectomy and factors that influence their development. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):95–102. (In Russ.)].
- 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(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
13. Lavallée L.T., Schramm D., Witiuk K. et al. Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. *PLoS One* 2014;9(10):e111281. DOI: 10.1371/journal.pone.0111281.
14. Zainfeld D., Chen J., Cai J. et al. The impact of patient-related nonmodifiable factors on perioperative outcomes following radical cystectomy with enhanced recovery protocol. *Ther Adv Urol* 2018;10(12):393–401. DOI: 10.1177/1756287218811019.
15. Boström P.J., Kössi J., Laato M., Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103(2):191–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07889.x.

ORCID автора/ORCID of author

Т.Н. Мусаев/T.N. Musayev: <https://orcid.org/0000-0003-4394-4151>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального центра онкологии Минздрава Азербайджана.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Center of Oncology, Ministry of Health of Azerbaijan.

Статья поступила: 01.10.2019. **Принята к публикации:** 27.11.2019.

Article submitted: 01.10.2019. **Accepted for publication:** 27.11.2019.

Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии в группе высокого анестезиологического риска

С.В. Шкодкин^{1, 2}, Ю.Б. Идашкин¹

¹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; Россия, 308007 Белгород, ул. Некрасова, 8/9;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85

Контакты: Сергей Валентинович Шкодкин shkodkin-s@mail.ru

Введение. Радикальная цистэктомия является стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Инвазия в мышечный слой при первичной диагностике рака мочевого пузыря может наблюдаться у 48 % пациентов. Эпидемиологически пик заболеваемости раком мочевого пузыря отмечается у мужчин на 7-м десятилетии жизни. На момент постановки диагноза многие из этих пациентов имеют серьезную сопутствующую патологию. Травматичность радикальной цистэктомии в комплексе с коморбидным статусом создает непреодолимый барьер для радикального лечения немалой части пациентов. Отказ от использования кишечных сегментов для отведения мочи резко снижает травматичность вмешательства. Однако выполнение двухсторонней уретерокутанеостомии ассоциировано с большей частотой пиелонефрита из-за использования наружных стентов и рубцевания кутанеостом. Определенной альтернативой может быть перекрестная уретероуретеростомия с односторонней уретерокутанеостомой.

Цель исследования — оценить эффективность перекрестной уретероуретеростомии как варианта деривации мочи после радикальной цистэктомии у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и высоким риском периоперационных осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ 28 цистэктомий по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов с отягощенным соматическим статусом, которым для деривации мочи были выполнены перекрестная уретероуретеростомия с односторонней уретерокутанеостомой.

Результаты. Показано, что данное вмешательство не обладает высокой морбидностью. Проведение перекрестной уретероуретеростомии и формирование односторонней уретерокутанеостомы после цистэктомии не повышают частоту ранних послеоперационных осложнений и избавляют пациентов от билатеральной уростомы. Среди поздних осложнений преобладают воспалительные, обусловленные обструкцией наружных стентов. Авторы освещают тактику и технические моменты ведения таких пациентов с обструктивными пиелонефритами и опыт бездренажного ведения.

Заключение. Перекрестная уретероуретеростомия с односторонней уретерокутанеостомой после цистэктомии по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря может рассматриваться как операция выбора у соматически отягощенных пациентов.

Ключевые слова: уретероуретеростомия, цистэктомия, межмочеточниковый анастомоз, деривация мочи, рак мочевого пузыря

Для цитирования: Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б. Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии в группе высокого анестезиологического риска. Онкоурология 2020;16(1):90–8.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-90-98



Choice of urine derivation method after radical cystectomy in the high anesthesiological risk group

S. V. Shkodkin^{1, 2}, Yu. B. Idashkin¹

¹Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph; 8/9 Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia;

²Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Background. Radical cystectomy is the standard treatment for muscle-invasive bladder cancer. Muscle invasion can occur in 48 % of patients. Epidemiologically, the peak incidence of bladder cancer is observed in men at the seventh decade of life. At the time of diagnosis, many of these patients have serious comorbidity. The trauma of radical cystectomy in combination with comorbidity creates an insurmountable barrier to radical treatment in a large part of patients. Refusal to use intestinal segments for urine diversion dramatically reduces the invasiveness of the intervention. However, the implementation of bilateral ureterocutaneostomy is associated with a greater frequency of pyelonephritis due to the use of external stents and scarring of the ureterocutaneostomy. A transureteroureterostomy with a unilateral ureterocutaneostomy can be a definite alternative.

Objective: to evaluate the effectiveness of cross ureteroureterostomy for urine derivation after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer and a high risk of perioperative complications.

Materials and methods. The article analyzes 28 cystectomies for muscle-invasive bladder cancer in patients with severe concomitant pathology who underwent transureteroureterostomy with unilateral ureterocutaneostomy for urine derivation.

Results. It was shown that this intervention does not have high morbidity, does not increase the incidence of early postoperative complications, and relieves patients from bilateral urostoma. Among late complications, inflammatory ones predominate due to obstruction of the external stent. The authors highlight the tactics and technical aspects of managing such patients with obstructive pyelonephritis and the experience of drainage-free management.

Conclusion. Transureteroureterostomy with unilateral ureterocutaneostomy after cystectomy for muscle-invasive bladder cancer can be considered as the operation of choice in patients with a burdened comorbidity.

Key words: transureteroureterostomy, cystectomy, ureteric anastomosis, urine diversion, bladder cancer

For citation: Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B. Choice of urine derivation method after radical cystectomy in the high anesthesiological risk group. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):90–8. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — наиболее распространенная опухоль мочевой системы, в общей онкологической патологии занимает в мире 7-е место среди мужского населения и 11-е — среди обоих полов [1]. В структуре онкологической заболеваемости в России РМП занимает 9-е место среди мужского и 17-е среди женского населения страны [2].

Мышечная инвазия у пациентов с РМП при первичной диагностике в Западной Европе выявляется в 30 % случаев, аналогичный показатель в России составляет от 37,3 до 48,0 % [3–6]. Кроме этого, частота развития рецидива и прогрессирования в течение 5 лет после комбинированного лечения мышечно-неинвазивного РМП может достигать 84 и 55 % соответственно [7].

При отсутствии противопоказаний стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП, а также мышечно-неинвазивного РМП высокого риска (низкая степень дифференцировки, множественность опухоли, карцинома *in situ*) и рецидивного мышечно-неинвазивного РМП после трансуретральной резекции и интратрипузырной терапии является радикальная цистэктомия [8–11].

Радикальная цистэктомия относится к наиболее сложным и травматичным оперативным пособиям в абдоминальной хирургии. Частота осложнений после ее выполнения может достигать 81–93 % [12, 13]. К счастью, около 70 % из них составляют осложнения I и II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo [12, 13]. Несмотря на прогресс в анестезиологическом сопровождении, частота фатальных осложнений (V степень по классификации Clavien–Dindo) в 1-й месяц после операции находится в достаточно широких пределах и, по данным экспертных центров, может варьировать от 2,7 до 20,0 % [13–15].

С учетом того, что средний возраст заболевших РМП в России составляет 66,4 года при максимуме заболеваемости 70 лет и старше [2], а согласно самому оптимистичному в нашей стране реестру Росстата средняя продолжительность жизни мужчин в 2018 г. составила 67,51 года, нужно понимать, что к моменту постановки диагноза большинство пациентов имеют

серьезный коморбидный статус. Это указывает на высокий риск соматических осложнений при использовании любого вида хирургического лечения у данного контингента пациентов.

Использование роботического и лапароскопического доступов в хирургии инвазивного РМП показывает снижение объема кровопотери и числа послеоперационных койко-дней [15, 16]. Однако, пока отсутствуют проспективные исследования, доказывающие преимущества данного подхода, и в клинических рекомендациях он фигурирует как экспериментальный [16, 17].

Проблемой радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного РМП не является цистэктомия как таковая, основная масса периоперационных осложнений связана с трудностями, возникающими в связи с необходимостью деривации мочи [15, 17]. Отсюда такое изобилие методик и модификаций, что только подчеркивает нерешенность данной проблемы. Исключение проведения кишечной реконструкции на порядки снижает число периоперационных осложнений, при этом негативной стороной уретерокутанеостомии является необходимость формирования в большинстве случаев 2 стом. Кроме этого, меньший диаметр мочеточника по сравнению с кишкой становится причиной рубцевания кутанеостом, что требует постановки наружных дренажей-интубаторов и ведет к увеличению частоты развития пиелонефрита [18].

Выживаемость пациентов после радикальной цистэктомии имеет обратную корреляцию с выраженностью экстрауретеральной патологии [18]. У большинства пациентов с осложнениями уретелиального мышечно-инвазивного РМП и выраженной сопутствующей кардиопульмональной патологией, иммунодефицитом, осложненным сахарным диабетом или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не позволяющими использовать сегмент кишки для деривации мочи, выполнение уретерокутанеостомии может являться предпочтительным вариантом отведения мочи после радикальной цистэктомии [19]. По данным ряда авторов, проведение перекрестной уретероуретеростомии и формирование односторонней уретерокутанеостомы не повышают частоту ранних послеоперационных

осложнений и избавляют пациентов от билатеральной уростомы [20–22]. С другой стороны, имеются исследования, результаты которых показывают, что пациенты группы высокого анестезиологического риска имеют более распространенные опухоли мочевого пузыря и в 2 раза выше вероятность летального исхода после выполнения радикальной цистэктомии [23].

Цель исследования — оценить эффективность перекрестной уретероуретеростомии как варианта деривации мочи после радикальной цистэктомии у пациентов с мышечно-инвазивным РМП и высоким риском периоперационных осложнений.

Материалы и методы

Нами в период с 2007 по 2019 г. выполнены 28 цистэктомий по поводу мышечно-инвазивного РМП у пациентов с отягощенным соматическим статусом, что составило 2 балла по шкале ECOG (50–60 % по шкале Карновского). Индекс коморбидности Чарлсона — 6,9 ± 1,1 балла.

Дооперационное стадирование в соответствии с номенклатурой TNM выполнено на основании данных ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, магнитно-резонансной томографии таза, спиральной компьютерной томографии легких и трансуретральной биопсии опухоли. По электроивным показаниям в 19 (67,9 %) случаях проведена экскреторная урография, в 9 (32,1 %) — скintiграфия костей скелета.

Пациенты прооперированы по жизненным показаниям в связи с продолжающимся мочеузырным кровотечением. Средний возраст составил 70,3 ± 7,2 года, в исследуемой группе были 24 мужчины и 4 женщины. Объем хирургического вмешательства включал расширенную лимфодиссекцию цистпростатэктомии у мужчин и переднюю экзентерацию у женщин. Деривацию мочи осуществляли перекрестной уретероуретеростомией и односторонней уретерокутанеостомией на наружных стентах. В неоадьювантной химиотерапии всем пациентам было отказано по соматическим противопоказаниям.

У данной категории пациентов мы отказались от использования лапароскопического доступа по соображениям увеличения длительности операции и необходимости карбоксиперитонеума. Все пациенты оперированы из нижнесрединного лапаротомного доступа. При выборе стороны стомирования исходили из состояния передней брюшной стенки и мочеточника. В 1-м случае стандартно избегали наличия рубцов, деформаций передней брюшной стенки и кожной патологии, что затрудняет ношение аппликационного уростомы. Во 2-м случае предпочтение для выполнения уретерокутанеостомы отдавали дилатированному мочеточнику, если таковой имелся. Это позволяло создать более широкую стому и снизить вероятность рубцовой стриктуры.

Вторым техническим моментом, на котором хотелось бы акцентировать внимание, является мобилизация мочеточников до верхней трети в собственной фасции. Такая техника обеспечивает вертикальный ход и исключает перегиб мочеточника во фронтальной плоскости при его проведении на контралатеральную сторону. Также принципиальный характер имеет сохранение собственной фасции и, соответственно, кровоснабжения мочеточника, что снижает вероятность его некроза, несостоятельности межмочеточникового анастомоза в раннем послеоперационном периоде, его фиброза и стриктур в отдаленные сроки после операции. Мобилизацию мочеточника выполняли первым этапом операции совместно с расширенной лимфодиссекцией и начинали с билатерального вскрытия париетальной брюшины по линии Toldi и мобилизации восходящего и нисходящего отделов ободочной кишки.

Третьим важным моментом считаем проведение мочеточника на контралатеральную сторону выше отхождения нижней брыжеечной артерии, что исключает обструкцию по типу «аорто-мезентериального пинцета». Объем мобилизации ободочной кишки и место проведения мочеточника при уретероуретеростомии приведен на рис. 1.

По завершении тазовой лимфодиссекции и мобилизации дистальных отрезков, отсечения мочеточников и забора края их резекции для морфологического исследования мы перевязывали конец мочеточника нитью. Умеренная дилатация, которая разовьется за 1–2 ч выполнения цистэктомии, облегчит формирование межмочеточникового анастомоза, а за саму нить будет удобна тракция мочеточника при проведении на контралатеральную сторону.

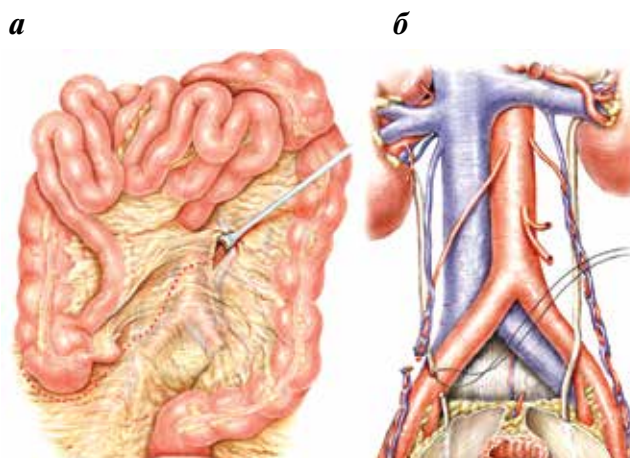


Рис. 1. Мобилизация восходящей ободочной кишки (а) и правого мочеточника (б) для выполнения перекрестной уретероуретеростомии по John M. Barry (адаптировано из [24] с разрешения авторов)

Fig. 1. Mobilization of the ascending colon (a) and the right ureter (b) for cross ureteroureterostomy according to John M. Barry (adapted from [24] with permission of the authors)



Рис. 2. Этапы формирования левосторонней уретерокутанеостомы по J. David Frank и соавт. (адаптировано из [25] с разрешения авторов) (а, б) и собственные данные (в–д)

Fig. 2. Stages of left-side ureterocutaneostomy according to J. David Frank et al. (adapted from [25] with permission of the authors) (a, б) and own data (в–д)

Уретерокутанеостомию мы выполняли до формирования межмочеточникового анастомоза, что, на наш взгляд, исключает ошибку с уровнем анастомозирования мочеточников. Стандартно для профилактики рубцовой стриктуры накладывали V-образную уретерокутанеостому по J. David Frank и соавт. (2001) (рис. 2) [25].

Межмочеточниковый анастомоз «конец в бок» выполняли после скелетирования от фасции дистального конца, проведенного на контралатеральную сторону мочеточника на протяжении 1,5 см. По медиальной стенке мочеточник спатулировали на протяжении 1,5 см, анастомоз формировали непрерывным обвивным швом монофиламентным рассасывающимся шовным материалом диаметром 5–0 или 6–0 (PDS II, Monosyn, Biosyn). Методика выполнения анастомоза приведена на рис. 3. Зону анастомоза шинировали наружными стентами. Последние диаметром 8–10 Ch проводили ретроградно по струне, установленной через кутанеостому после формирования задней губы анастомоза (см. рис. 3б, ж).

Определенные трудности возникают при удвоении мочеточников. Тактический выбор стороны стомирования не претерпевает изменений. Считаем целесообразным формирование V-образного соустья по Wallace (рис. 4).

При отсутствии дилатации или дилатации верхних мочевых путей со стороны удвоения рекомендуем выполнять унилатеральную кутанеостому. В противном случае с использованием вышеописанного подхода формируется перекрестный межмочеточниковый анастомоз (рис. 5).

Дренажирование таза и брюшной полости после цистэктомии выполняли через запираательные отверстия и уретру, что, по нашим наблюдениям, улучшает качество работы дренажа, менее болезненно для пациента, исключает лимфорею по дренажному каналу после его удаления и не затрудняет выбор места для формирования уретерокутанеостомы.

Результаты

Длительность операции составила 166 ± 52 мин. Средняя кровопотеря — 368 ± 172 мл. Серьезных интра-

операционных осложнений не отмечено. Потребность в гемотрансфузии возникла у 10 (35,7 %) пациентов с дооперационной постгеморрагической анемией. Прогнозируемая лимфорея отмечена у 15 (53,4 %) пациентов, длительного дренирования не выполняли, дренажи удаляли на 3–5-е сутки при отсутствии лихорадки.

В послеоперационном периоде в течение 3–5 сут проводили продленную перидуральную блокаду и активизацию — с 1-х суток. Отсутствовали парезы, требующие активной тактики. Функция наружных стентов не вызвала нареканий, в сроки до 90 сут не регистрировали атак пиелонефрита. Имел место 1 (4 %) случай ранней (до 30 сут) послеоперационной летальности. У пациента после экстубации развился синдром Мендельсона, смерть на 5-е сутки на фоне прогрессирующей легочной недостаточности. Поздней (до 90 сут) летальности не отмечено. Послеоперационные осложнения I и II степеней тяжести по классификации по Clavien–Dindo имели место у 16 (57,1 %) пациентов. На этих сроках наблюдения осложнений со стороны межмочеточникового анастомоза не зафиксировано.

Среди осложнений в отдаленном послеоперационном периоде следует отметить обструкцию наружных стентов и атаки пиелонефрита, зарегистрированные у 7 (25 %) не достаточно комплаентных пациентов. При наличии пиелонефрита не стремились к замене стентов, а выполняли адекватное перкутанное дренирование почек (рис. 6), что позволяло избежать сопряженной с заменой стента лоханочной гипертензии и септических осложнений, а также получить антеградный доступ к мочеточнику. Пиелонефрит у всех пациентов был купирован в течение 1 нед, что позволило выполнить замену стентов, а еще через 2 нед избавиться от нефростомических дренажей.

При замене обтурированных стентов в целях снижения риска инфекционных осложнений не пытались пройти струной-проводником по их просвету и удаляли стенты. При трудностях повторной ретроградной установки стента использовали сформированный антеградный доступ. При его отсутствии помощь

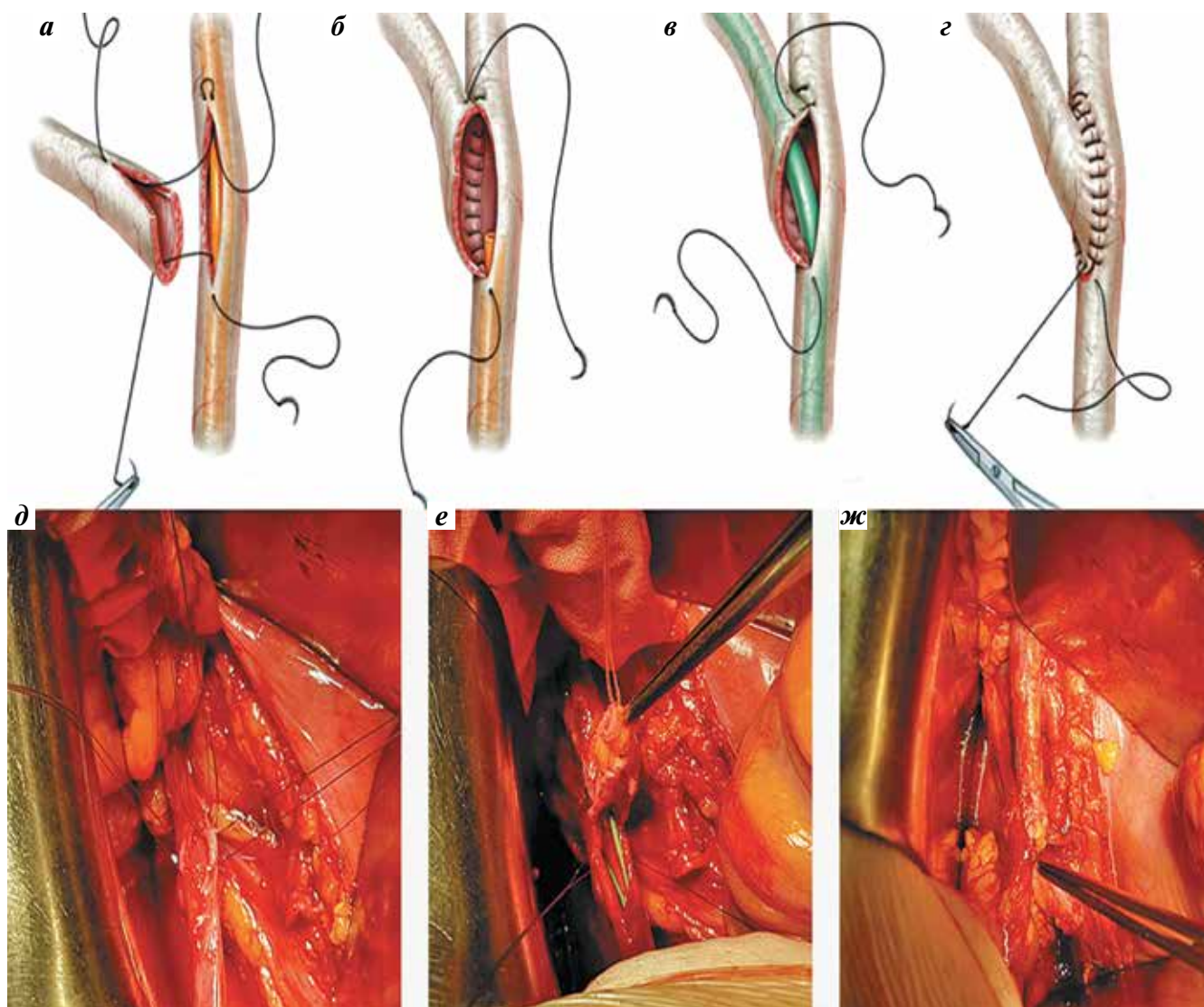


Рис. 3. Этапы выполнения межмочеточникового анастомоза при перекрестной уретероуретеростомии по John M. Barry (адаптировано из [24] с разрешения авторов) (а–г) и собственные данные (д–ж)

Fig. 3. Stages of ureteral anastomosis during cross ureteroureterostomy according to John M. Barry (adapted from [24] with permission of the authors) (а–г) and own data (д–ж)

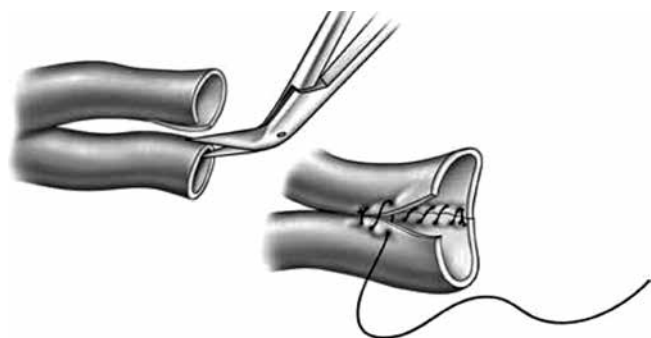


Рис. 4. Формирование межмочеточникового анастомоза по Wallace при удвоении мочеточников Andrew C. Novick и соавт. (адаптировано из [26] с разрешения авторов)

Fig. 4. Ureteral anastomosis according to Wallace with doubled ureters Andrew C. Novick et al. (adapted from [26] with permission of the authors)

оказывала полужесткая ангиографическая струна-проводник с изогнутым концом, в нескольких случаях прибегали к ригидной уретероскопии через кутанеостому до межмочеточникового соустья.

К прекращению стентирования мочеточников мы прибегали через 3–12 мес после операции. Причем с накоплением опыта сроки дренирования сокращались. Необходимым условием для удаления стентов считали отсутствие более 3 мес атак пиелонефрита, что позволило вести 10 (35,7 %) пациентов без наружных дренажей. При медиане наблюдения 19,3 мес не отмечено необходимости редренирования вследствие развития обструкции или атак пиелонефрита (рис. 7).

Отдаленные онкологические результаты заключались в следующем: адьювантное химиотерапевтическое

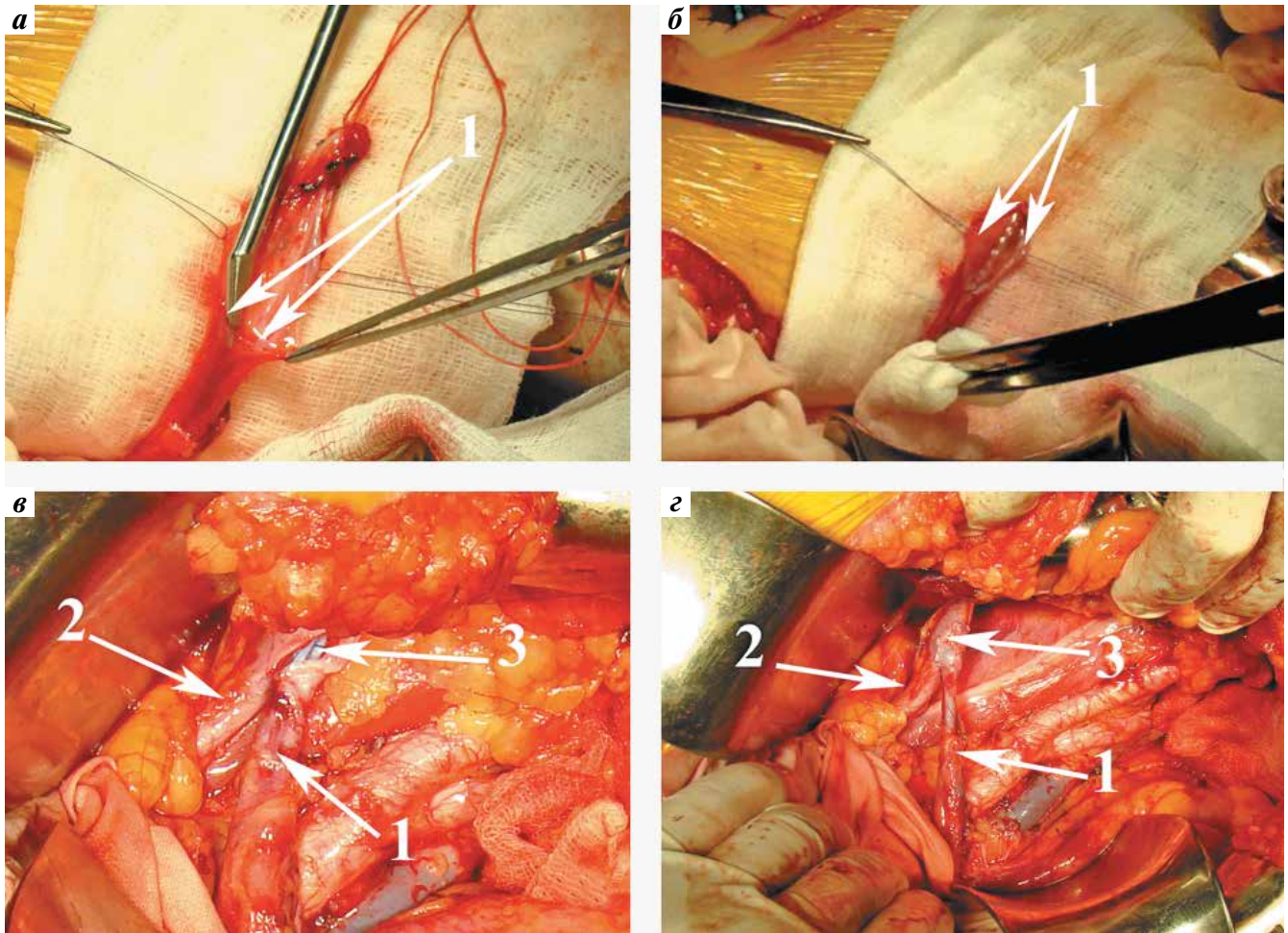


Рис. 5. Этапы выполнения перекрестной уретероуретеростомии справа налево при удвоении мочеточников справа (собственные данные): а — спатуляция удвоенных мочеточников (1); б — формирование соустья удвоенных мочеточников (1) по Wallace; в — сформирована задняя губа перекрестного уретероуретероанастомоза между удвоенными мочеточниками справа (1) и расширенным левым мочеточником (2), мочеточники интубированы наружными стентами диаметром 6 Ch (3); г — окончательный вид соустья (3)

Fig. 5. Stages of cross ureteroureterostomy from right to left with doubled ureters on the right (own data): а — spatulation of doubled ureters (1); б — anastomosis of doubled ureters (1) according to Wallace; в — the posterior lip of the cross ureteroureterostomosis between the doubled ureters on the right (1) and the expanded left ureter (2), ureters are intubated with 6 Ch external stents (3); г — final view of anastomosis (3)

лечение по соматическим противопоказаниям в данной группе пациентов не проводили. Все пациенты с имеющимися на момент операции отдаленными метастазами погибли от прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости составила 17,4 мес. У 4 пациентов с лимфогенными метастазами на сроках от 8 до 25 мес также наблюдалось прогрессирование заболевания в виде отдаленного метастазирования. От цереброваскулярных осложнений погиб 1 пациент. У 15 (53,6 %) пациентов прогрессирования заболевания при медиане наблюдения 42,7 мес не отмечено.

Обсуждение

Выполнение перекрестной уретероуретеростомии в наших наблюдениях не сопровождалось развитием серьезных хирургических осложнений у соматически отягощенных пациентов, что позволило не только

обеспечить адекватный объем лечения инвазивного РМП, но и исключить необходимость формирования дополнительной уретерокутанеостомы и ношения 2-го уроприемника. Не зарегистрировано несостоятельности и стриктур уретероуретероанастомоза, основными проблемами четверти пациентов стали обструкция наружных мочеточниковых стентов и развитие пиелонефрита, которые мы отмечали у некомплаентных пациентов с несвоевременным ультразвуковым контролем и неадекватной водной нагрузкой. Использование перкутанного доступа обеспечило купирование воспалительных осложнений, а у ряда пациентов — антеградный способ замены стентов. С накоплением опыта считаем возможным ранний отказ от наружного стентирования на сроках 3–6 мес, что также можно рассматривать как профилактику пиелонефрита. Сравнительный анализ с выполнением



Рис. 6. Обзорные урограммы пациентов с обструктивным пиелонефритом после перкутанного дренирования: 1 — наружные стенты; 2 — нефростомы

Fig. 6. Urograms of patients with obstructive pyelonephritis after percutaneous drainage: 1 — external stents; 2 — nephrostomy

двухсторонней уретерокутанеостомии не проводили в связи с отсутствием репрезентативной группы пациентов ввиду предпочтения последними односторонней кутанеостомы. С другой стороны, с учетом тяжелой сопутствующей патологии мы не решались прибегать к использованию кишечной трубки для деривации мочи. Однако в литературе обнаружили одноцентровой ретроспективный анализ обсуждаемого способа и илеокутанеостомы по Брикеру. С. Deliveliotis и соавт. показали, что возрастные пациенты (старше 75 лет) с высоким анестезиологическим риском статистически достоверно легче перенесли перекрестную уретероуретеростомию с односторонней уретерокутанеостомией, чем операцию Брикера. Различия в основной группе ($n = 29$) в сравнении с контрольной ($n = 22$) касались времени операции, необходимости гемотрансфузии, продолжительности госпитализации и нахождения в отделении реанимации, частоте интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений. На основании этого авторы рекомендуют данный способ как операцию выбора у пациентов с высоким анестезиологическим риском [22].

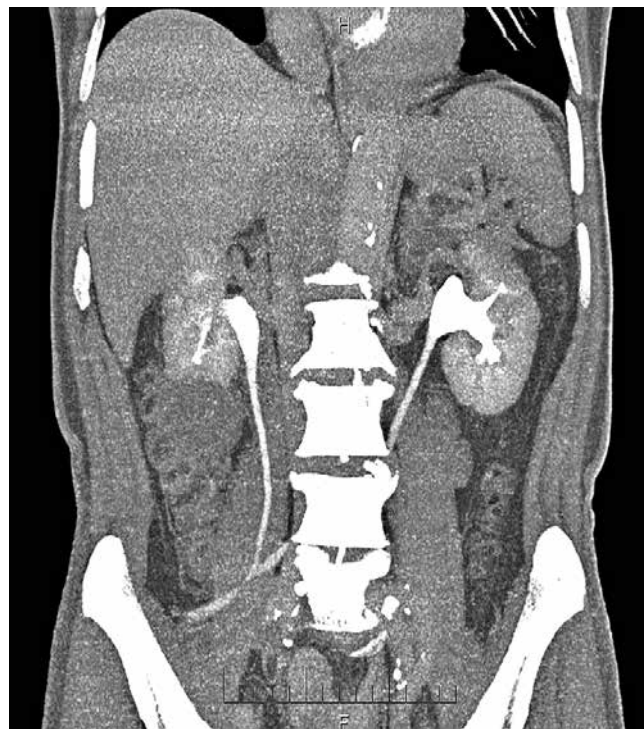


Рис. 7. Спиральная компьютерная томография пациента 67 лет; 25 мес после операции и 16 мес после удаления наружных стентов (обследован в связи с прогрессированием заболевания)

Fig. 7. Spiral computed tomography of patient. 67 years; 25 months after surgery and 16 months after external stents removal (examined due to disease progression)

Заключение

К сожалению, далеко не все пациенты с мышечно-инвазивным уротелиальным РМП не имеют соматической патологии и осложнений основного заболевания, позволяющих выполнить какой-либо вариант кишечной деривации мочи. В данном случае операцией выбора может являться уретерокутанеостомия. Создание перекрестного межмочеточникового соустья избавляет пациента от дополнительного уроприемника и может рассматриваться как вмешательство, снижающее вероятность стриктуры уретерокутанеостомы, особенно при недилатированном мочеточнике. Считаем, что данный подход может иметь место у пациентов с высоким риском развития периоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.).]

3. Низамова Р.С., Зимичев А.А., Климентьева М.С. и др. Этиопатогенез рака мочевого пузыря и прогноз вероятности заболевания. *Аспирантский вестник Поволжья* 2015;(5–6):102–7. [Nizamova R.S., Zimichev A.A., Kliment'eva M.S. et al. Aetiopathogenesis of bladder cancer and forecasting the probability of disease. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* = *Postgraduate Bulletin of the Volga Region* 2015;(5–6):102–7. (In Russ.)].
4. Yafi F.A., Cury F.L., Kassouf W. Organ-sparing strategies in the management of invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(12):1765–75. DOI: 10.1586/era.09.151.
5. Kitamura H., Masumori N., Tsukamoto T. Role of lymph node dissection in management of bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2011;16(3):179–85. DOI: 10.1007/s10147-011-0235-1.
6. Chou R. Treatment of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Cancer* 2016;122(6):842–51.
7. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.
8. Петров С.Б., Левковский Н.С., Король В.Д. и др. Радикальная цистэктомия как метод хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Практическая онкология* 2003;4(4):225–30. [Petrov S.B., Levkovskii N.S., Korol V.D. et al. Radical cystectomy used as a surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2003;4(4):225–30. (In Russ.)].
9. Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Радикальная цистэктомия в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2012;(2):40–4. [Safiullin K.N., Kariakin O.B. Radical cystectomy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2012;(2):40–4. (In Russ.)].
10. Scarpato K.R., Morgans A.K., Moses K.A. Optimal management of muscle-invasive bladder cancer – a review. *Res Rep Urol* 2015;7:143–51. DOI: 10.2147/RRU.S73566.
11. Veskimaä E., Neuzillet Y., Rouanne M. et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120(1):12–24. DOI: 10.1111/bju.13819.
12. Patidar N., Yadav P., Sureka S.K. et al. An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien–Dindo classification. *Indian J Urol* 2016;32(4):282–7. DOI: 0.4103/0970-1591.191244.
13. Kiss B., Burkhard F.C., Thalmann G.N. Open radical cystectomy: still the gold standard for muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2016;34(1):33–9. DOI: 10.1007/s00345-015-1729-7.
14. Amini E., Djaladat H. Long-term complications of urinary diversion. *Curr Opin Urol* 2015;25(6):570–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000222.
15. Tomaszewski J.J., Smaldone M.C. Perioperative strategies to reduce postoperative complications after radical cystectomy. *Curr Urol Rep* 2015;16(5):26. DOI: 10.1007/s11934-015-0503-0.
16. Aboumarzouk O.M., Hughes O., Nara-hari K. et al. Safety and feasibility of laparoscopic radical cystectomy for the treatment of bladder cancer. *J Endourol* 2013;27(9):1083–95. DOI: 10.1089/end.2013.0084.
17. Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):376–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.007.
18. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Lee C.T. et al. Urinary diversion: how experts divert. *Urology* 2015;85(1):233–8. DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.075.
19. Krajewski W., Zdrojowy R., Tupikowski K. et al. How to lower postoperative complications after radical cystectomy – a review. *Cent European J Urol* 2016;69(4):370–6. DOI: 10.5173/cej.2016.880.
20. Kozacıoğlu Z., Değirmenci T., Günlüsoy B. et al. Ureterocutaneostomy: for whom and when? *Turk J Urol* 2013;39(3):143–6. DOI: 10.5152/tud.2013.030.
21. Higgins C. Transuretero-ureteral anastomosis. Report of a clinical case. *J Urol* 1935;34:349.
22. Deliveliotis C., Papatouris A., Chrysofos M. et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66(2):299–304. DOI: 10.1016/j.urology.2005.03.031.
23. Schulz G.B., Grimm T., Buchner A. et al. Surgical high-risk patients with ASA ≥3 undergoing radical cystectomy: morbidity, mortality, and predictors for major complications in a high-volume tertiary center. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1141–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.022.
24. Barry J.M. Surgical atlas transureteroureterostomy. The Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA, 2005. P. 7.
25. Frank J.D., Gearhart J.G., Snyder H.M. Operative pediatric urology. Churchill Livingstone, 2nd edn, 2001, 320 p.
26. Novick A.C., Jones J.S., Gill I.S. et al. Operative urology at the Cleveland clinic. Totowa: Humana Press, 2006. 540 p.

Вклад авторов

С.В. Шкодкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.Б. Идашкин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Shkodkin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
Yu.B. Idashkin: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Шкодкин/S.V. Shkodkin: <https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>
Ю.Б. Идашкин/Yu.B. Idashkin: <https://orcid.org/0000-0001-5540-924X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph.

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

Статья поступила: 06.12.2019. Принята к публикации: 02.03.2020.

Article submitted: 06.12.2019. Accepted for publication: 02.03.2020.

Рецензия на статью «Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии в группе высокого анестезиологического риска»

Review of the article “Choice of urine derivation method after radical cystectomy
in the high anesthesiological risk group”

Авторы выполнили цистэктомию по жизненным показаниям в связи с продолжающимся кровотечением 28 больным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Все пациенты имели отягощенный соматический статус (50–60 % по шкале Карновского), высокий индекс коморбидности Чарльсона ($6,9 \pm 1,1$ балла). Тяжелое состояние больных заставило хирургов отказаться от создания илеального кондуита. Они предпочли выполнить перекрестную уретероуретеростомию и одностороннюю уретерокутанеостомию (операция описана Ф. Хинманом в Атласе «Оперативная урология» под редакцией Ю.Г. Аляева (2003 г.)). Преимущество данной методики перед двухсторонней уретерокутанеостомией заключается в том, что пациент имеет мочеприемник только с одной стороны. Относительным недостатком является то, что наличие межмочеточникового анастомоза затрудняет замену наружных стентов при их обструкции. Ведение боль-

ного без стентов в обоих вариантах операции нередко приводит к рубцеванию кожной уростомы и необходимости пластической операции. Острый пиелонефрит может развиваться при обоих вариантах уретерокутанеостомии.

Авторы дают ряд советов по мобилизации мочеточников, проведению их в забрюшинном канале, очередности наложения уретерокутанеостомы и межмочеточникового анастомоза, принятию решения при удвоении мочеточника и др.

Вместе с тем хирурги должны учитывать недостатки уретерокутанеостомии и прибегать к этому варианту отведения мочи по строго обоснованным показаниям.

К. М. Фигурин, д.м.н., профессор
(ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря

А.А. Ширяев, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Окишев, Ю.А. Ким,
М.С. Федина, П.И. Быков, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Арсений Александрович Ширяев phd.shiryaev@gmail.com

Стремительное развитие геномных исследований привело к разработке новых молекулярных биомаркеров для диагностики первичных и рецидивных форм рака мочевого пузыря.

Цель исследования — оценка текущего статуса молекулярных биомаркеров для диагностики рецидива и/или прогрессирования рака мочевого пузыря, а также возможности их клинического применения.

Был проведен поиск литературы последних лет по базам Pubmed и MedLine. Полученные данные подвергнуты анализу с определением чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Требования к качеству и характеристикам молекулярных биомаркеров широко варьируют в зависимости от каждого конкретного случая. Клиническая роль биомаркеров мочи в наблюдении за пациентами с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря остается неопределенной. Одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США тесты не показывают желаемой чувствительности и специфичности, в связи с чем их использование ограничено. На сегодняшний день коммерчески доступные тесты на основе молекулярных биомаркеров мочи изучены недостаточно, что предопределяет дальнейший поиск оптимального метода ранней диагностики рака мочевого пузыря. Проведение мультицентровых клинических исследований позволит определить место каждого молекулярного биомаркера в ряду клинического применения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидив, молекулярная диагностика, скрининг, биомаркер

Для цитирования: Ширяев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(1):100–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-100-105



Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer

A.A. Shiryaev, A.V. Govorov, A.O. Vasieliev, A.V. Okishev, Yu.A. Kim, M.S. Fedina, P.I. Bykov, D.Yu. Pushkar

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Rapid development of genomic studies has led to development of new molecular biomarkers for diagnosis of primary and recurrent forms of bladder cancer.

The study objective is to evaluate the current status of molecular biomarkers for diagnosis of recurrence and/or progression of bladder cancer and possibilities of their clinical use.

A search of literature published in the last several years in the Pubmed and MedLine databases was performed. The obtained data was analyzed, sensitivity, specificity, positive and negative prognostic value were determined. The requirements for quality and characteristics of molecular biomarkers vary significantly depending on a specific case. The clinical role of urine biomarkers in observation of patients with non-muscle invasive bladder cancer remains uncertain. Assays approved by the U.S. Food and Drug Administration do not demonstrate desired sensitivity and specificity which leads to their limited use. Currently, commercial assays of urine biomarkers are not sufficiently studied which predetermines further search for the optimal method of early diagnosis of bladder cancer. Multicenter clinical studies will allow to determine the place of each molecular biomarker in clinical practice.

Key words: bladder cancer, recurrence, molecular diagnostics, screening, biomarker

For citation: Shiryaev A.A., Govorov A.V., Vasieliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):100–5.

Введение

В 2016 г. в России рак мочевого пузыря (РМП) был впервые диагностирован у 15924 человек, I стадия была

установлена у 46,7 % пациентов, II — у 27,5 %, III — у 13,4 % и IV стадия — у 9,7 %. В структуре смертности от онкологических заболеваний опухоли мочевыделительной

системы находятся на 4-м месте и составляют 6,7 % от всего числа злокачественных новообразований [1]. Мышечно-неинвазивный РМП сложно поддается лечению, что обусловлено частым рецидивированием и склонностью к метастазированию. Отсутствие специфичных для начальных стадий РМП симптомов делает затруднительными диагностику и последующее наблюдение за пациентами. Цистоскопия, общепринятая в качестве «золотого стандарта» обнаружения РМП, является инвазивной процедурой, сопряженной с риском развития инфекционных осложнений, в то время как цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность (84 %) лишь при опухолях высокой степени злокачественности. При РМП низкой степени злокачественности диагностическая ценность цитологии не превышает 16 % [2, 3].

С учетом низкой чувствительности цитологического исследования мочи, а также временных и иногда финансовых ограничений, связанных с проведением цистоскопии, были разработаны и внедрены в клиническую практику многочисленные биомаркеры в моче. Однако на сегодняшний день ни один из них не принят в качестве стандартного анализа при диагностике или наблюдении. У ряда биомаркеров, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, не определена степень клинической значимости, что ограничивает их использование, особенно при наблюдении за пациентами с риском прогрессирования и/или рецидива РМП [4].

Проведенный анализ существующих работ позволил сформулировать основные требования, предъявляемые к «идеальному» биомаркеру: быстрота клинического использования и получения результата, а также возможность предоставления дополнительной информации о заболевании и/или состоянии организма. Возрастающие расходы на обследование каждого конкретного пациента, а также на систему здравоохранения в целом предопределяют снижение стоимости вновь создаваемых биомаркеров. Вместе с тем при оценке экономической эффективности биомаркера необходимо учитывать многие параметры, основным из которых являются потенциальные клинические преимущества (возможность избавления от дальнейших диагностических процедур, неэффективной проводимой терапии и др.). В. Grubmuller и соавт. охарактеризовали «идеальный» биомаркер как специфический, чувствительный, экономически эффективный и поддающийся количественной оценке метод неинвазивной диагностики рака [2].

Нами проведен обзор современной литературы по базам Pubmed и MedLine с использованием различных терминов, таких как: «современные методы диагностики рака мочевого пузыря», «молекулярные биомаркеры мочи», «рак мочевого пузыря», «поверх-

ностный рак мочевого пузыря», «мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря», «диагностика рецидива рака мочевого пузыря», «наблюдение за пациентами с раком мочевого пузыря». Исходные статьи, обзоры и исследования были отобраны на основе их клинической значимости. Также была проанализирована эффективность доступных биомаркеров.

Общие критерии оценки эффективности молекулярных биомаркеров

Оценка эффективности молекулярной диагностики (биомаркеров) зависит от их чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности. Прогностическая ценность теста, в свою очередь, косвенно зависит от распространенности заболевания у населения. При опухолевых процессах значение биомаркеров мочи в зависимости от их чувствительности и специфичности варьирует с учетом конкретных клинических сценариев и может влиять на их прогнозируемую ценность.

Критерии эффективности биомаркеров мочи сильно разнятся в зависимости от клинической задачи, которую перед собой ставит исследователь. Как и в случае любого другого теста (лабораторного, визуального и т. д.), результат в значительной степени зависит от конкретной клинической ситуации.

В зависимости от различного соматического статуса больного и конкретного клинического примера цели использования молекулярных биомаркеров мочи у пациентов с РМП могут меняться. Например, если цель состоит в том, чтобы избежать цистоскопии при отрицательном результате молекулярного теста, маркер должен иметь очень высокую отрицательную прогностическую ценность. Это особенно важно для РМП высокого риска, когда пропущенный случай рака из-за отрицательного молекулярного теста потенциально может оказать значительное влияние на прогрессирование заболевания.

Маркеры с высокой чувствительностью необходимы, если тесты используются в послеоперационном наблюдении, где требуется диагностика рецидива на самом раннем его этапе, например у пациентов через 3 мес после первоначальной трансуретральной резекции мочевого пузыря. Результаты последних исследований показывают, что при цистоскопии в белом свете нередко пропущенные случаи карциномы *in situ* (CIS), что также является потенциальным примером необходимости использования молекулярных биомаркеров мочи [3].

На данном этапе развития молекулярной диагностики РМП нельзя с уверенностью сказать, указывает ли положительное значение биомаркера при отрицательном результате цистоскопии в белом свете на наличие рака. Пациентов с положительной цитологией

обычно госпитализируют для проведения биопсии и селективного гистологического исследования стенки мочевого пузыря, но в этом случае положительная прогностическая ценность биомаркеров мочи довольно мала. Концепция «опережающих положительных реакций» основана на том, что молекулярный биомаркер может обнаружить РМП до его визуализации, однако пока неясно, является ли эта информация клинически значимой ввиду отсутствия соответствующих исследований [4].

Молекулярные биомаркеры мочи для наблюдения за больными раком мочевого пузыря

На сегодняшний день одобрено несколько молекулярных тестов (набор для тестирования NMP22, тест Nbl22 BladderCheck Test, BTA (Bladder tumor antigen) и UroVysion), а тест uCyt+ одобрен только в качестве наблюдения за пациентами с неинвазивным РМП. Однако ни один из этих тестов не используется в широкой клинической практике. Более того, ни один из них на данный момент не значится в существующих клинических рекомендациях [5–7].

Bladder EpiCheck

Bladder EpiCheck — новый молекулярный тест для обнаружения клеток РМП в образцах мочи, основанный на идентификации изменений в метилировании ДНК. В этом тесте исследуют 15 дифференциально метилированных локусов геномной ДНК и по результатам анализа определяют интегративный показатель, аналогичный индексу метилирования — EpiScore. Анализ измеряется числовой шкалой (0–100), отражающей общий уровень метилирования ДНК в образце мочи. Случай считается положительным, когда EpiScore составляет ≥ 60 .

NMP22

Ядерные матричные белки являются структурной частью ядра клетки и обеспечивают поддержку ядерной формы. Было обнаружено, что содержание изоформы NMP22 повышено в злокачественных уротелиальных клетках по сравнению с нормальным уротелием и высвобождается в моче в результате апоптоза. Для определения присутствия NMP в моче были разработаны 2 анализа: NMP22BC — количественный тест Elisa; NMP22 BladderCheck — качественный тест на точность [8].

Недавно были опубликованы 4 исследования сравнения маркеров, в которых сообщается о низкой чувствительности (11–58 %) качественного теста в диагностике рецидива РМП [9, 10–12]. В связи с этим высказывается предположение о том, что этот тест может быть полезен при принятии решения о немедленной либо отсроченной цистоскопии в зависимости от индивидуальной схемы наблюдения [13].

Bladder tumor antigen

Тест на антиген опухоли мочевого пузыря BTA позволяет обнаружить в моче наличие мембранных факторов, которые высвобождаются из опухолевых клеток во время стромальной инвазии. Тест BTA существует в виде 2 анализов: количественного теста на основе Elisa (BTA TRAK) и качественного теста РОС (proof of concept) (стадия BTA STAT).

Только в небольшом количестве исследований была изучена роль тестов BTA при наблюдении за пациентами с неинвазивным РМП. Также ни одно из этих исследований не оценивало прогностическую ценность этих тестов. Чувствительность и специфичность варьировались от 54 до 61 % и от 74 до 86 % соответственно [14–17]. Эти значения зависят от наличия сопутствующих состояний, таких как мочекаменная болезнь и доброкачественные заболевания мочеполовой системы [18]. М.Д. Bell и соавт. сравнили показатели различных биомаркеров и продемонстрировали, что ни BTA STAT, ни BTA TRAK нельзя ассоциировать с отсутствием рецидивов или выживаемостью без прогрессирования РМП [10]. Из-за низкой чувствительности и высоких показателей ложноположительных результатов использование тестов BTA не может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

ImmunoCyt/uCyt+

Тест ImmunoCyt представляет собой иммуноцитологический анализ, основанный на микроскопическом обнаружении антигенов опухолевых клеток с помощью иммунофлуоресценции. Тест ImmunoCyt измеряет иммуноцитологическую экспрессию сульфатированных муцингликопротеинов и гликозилированных форм карциноэмбрионального антигена в моче. У пациентов с «безболевым» гематурией иммуноцитология увеличивает диагностическую точность стандартных прогностических методов исследования [18].

Показатели чувствительности и отрицательной прогностической ценности теста ImmunoCyt составляют 62–85 % и 74–93 % соответственно. На выборке из 942 пациентов С. Mian и соавт. обнаружили, что чувствительность теста была выше у пациентов с более высокой стадией заболевания по данным патогистологического исследования (79,3 % для G₁, 84,1 % для G₂ и 92,1 % для G₃) [19]. Тест ImmunoCyt проводится под микроскопом и требует специальной подготовки, а также опытных патологов. Ограниченные доказательства его эффективности делают использование теста в широкой клинической практике почти невозможным [8].

UroVysion

UroVysion представляет собой многоцветную флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), содержащую

ДНК-зонды к центромерам хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 (*CDKN2A*). Чувствительность и специфичность при обнаружении рецидива РМП варьируют от 13 до 94 % и от 63 до 100 % соответственно.

Несмотря на такой значимый разброс показателей, в нескольких исследованиях была доказана клиническая полезность FISH в конкретных клинических случаях. С. Seideman и соавт. исследовали роль FISH у пациентов с перенесенным РМП, у которых при последующем наблюдении были отрицательные результаты цитологического исследования и отсутствие видимого рецидива при цистоскопии. В таких случаях с помощью маркера FISH можно прогнозировать рецидив болезни при медиане наблюдения 26 мес; среднее время до развития рецидива составляло 12,6 мес у пациентов с положительным значением теста FISH по сравнению с 17,9 мес у пациентов с отрицательным значением ($p = 0,03$) [4].

Другим сценарием для использования данного биомаркера является наличие рецидива РМП при цистоскопии и двусмысленной/нетипичной цитологии или у пациентов с атипичным заключением цистоскопии, при которых наличие рецидива РМП нельзя установить с точностью. У этих пациентов FISH можно использовать в качестве теста для определения приоритетной значимости этих результатов [7]. В 2 проспективных исследованиях оценивалась роль метода FISH в установлении приоритетной значимости цистоскопии и цитологического исследования [20]. В этих исследованиях результат FISH имел высокую положительную прогностическую ценность, что позволило рекомендовать пациентам биопсию мочевого пузыря, исследование верхних мочевых путей или повторную цистоскопию. B.J. Schlomer и соавт. в своем исследовании, оценивающем эффективность метода FISH, сообщили о чувствительности и отрицательной прогностической ценности метода, равной 100 % [21].

Данные проведенных исследований подчеркивают актуальность метода при рецидиве РМП [7].

Bladder cancer test (UBC)

Тест с использованием антигена РМП (UBC) доступен в 2 вариациях: количественный, основанный на иммуноферментном анализе (UBC IRMA); качественный анализ на основе доказательства правильности концепции (POC) (UBC Rapid). Они оба обнаруживают присутствие цитокератинов 8 и 18 в моче, которые играют активную роль в инвазии опухолей. Показатели чувствительности и специфичности варьируются от 12 до 80 % и от 77 до 92 % соответственно. Было сообщено, что при проведении этого теста в сочетании с цитологией UBC повышает общую чувствительность РМП до 77,4 % при уменьшении ее специфичности [17]. В сравнении с другими биомаркерами UBC является тестом, способным повлиять на дальнейшее лечение, с результатами, доступными в течение 10 мин, и, следовательно, с неопровержимыми клиническими преимуществами. Однако клиническая ценность и необходимость теста UBC при наблюдении за пациентами с РМП в анамнезе на данный момент остаются неубедительными ввиду отсутствия достаточного количества научных работ.

Сравнительная характеристика различных тест-систем представлена в таблице.

Заключение

РМП является одним из самых сложно поддающихся лечению онкологических заболеваний. В первую очередь это связано с высокой частотой развития рецидива, что предусматривает динамический контроль за прооперированными пациентами. Проведение регулярной цистоскопии, цитологического анализа мочи, а также мультиспиральной компьютерной томографии органов мочевыделительной системы [5] связано

Сравнительная характеристика различных тест-систем

Comparative characteristics of different assays

Тест-система Assay	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Отрицательная прогностическая ценность, % Negative prognostic value, %
Bladder EpiCheck	92	88	99
NMP22	70	80	81
BTA (Bladder tumor antigen)	54–61	74–86	91
ImmunoCyt/uCyt+	62–85	74–93	81,0–96,2
UroVysion (FISH)	61,9	89,7	92,4
Bladder cancer test (UBC)	12–80	77–92	72,6

со значительными экономическими затратами, что в определенной степени может отрицательно сказаться на качестве жизни пациента [6].

Вместе с этим, на качество жизни пациентов в равной степени могут влиять и инфекционные осложнения, наблюдаемые после перенесенной цистоскопии. Рутинное применение антибактериальной терапии в качестве профилактики не рекомендовано в виду возможного образования резистентных штаммов бактерий. В связи с этим применение альтернативных средств профилактики — фаготерапии — может в значительной степени снизить риск развития инфекционных осложнений. В настоящее время на кафедре урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова совместно с НПЦ «МикроМир» в рамках реализации гранта Российского научного фонда (соглашение № 19-15-00379) начата разработка нового антибактериального и обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме, применение которого планируется перед проведением лечебно-диагностических эндовезикальных исследований.

К сожалению, наиболее часто используемый тест, цитологическое исследование мочи, имеет ряд недостатков, в том числе ограничение его доступности в ряде клиник и низкая специфичность при наблюдении за пациентами с неинвазивным РМП низкой степени злокачественности [22, 23]. Внедрение в клини-

ческую практику молекулярных биомаркеров мочи в перспективе позволит сократить данные ограничения за счет снижения частоты проведения ненужных инвазивных исследований [24].

В данной работе был рассмотрен ряд молекулярных биомаркеров мочи, применяемых в качестве инструментов диагностики, а также прогнозирования рецидива и прогрессирования РМП. Существующие коммерчески доступные тесты не показывают необходимого уровня эффективности и не используются в повседневной клинической практике, в связи с чем не могут быть рекомендованы к использованию в рутинной практике. Наряду с этим некоторые из перечисленных биомаркеров могут быть полезны в конкретных клинических случаях, таких как отсутствие рецидива РМП при цистоскопии и/или неубедительное/атипичное заключение цитологического исследования.

Недавно были разработаны и в настоящее время изучены несколько новых биомаркеров. Несмотря на обнадеживающие результаты, их клиническая значимость также еще не установлена. Большинство из них еще не прошли все необходимые этапы разработки и процесса тестирования. Тем не менее в современной медицине возрастает интерес к молекулярным биомаркерам. Это делает вполне вероятным, что в ближайшие несколько лет большое количество новых тестов будет внедрено в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бердников А.Н., Волкова М.И., Карякин О.Б. и др. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2017. С. 7–8. [Berdnikov A.N., Volkova M.I., Karyakin O.B. et al. Clinical guidelines. Bladder cancer, 2017. Pp. 7–8. (In Russ.)].
2. Grubmuller B., Roupert M., Briganti A., Shariat S.F. The use of biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance. *Mini Rev Med Chem* 2016;16(18): 1444–9.
3. Ya F.A. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(66):25.
4. Seideman C., Canter D., Kim P. et al. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol* 2015;33(9):1309–13. DOI: 10.1007/s00345-014-1452-9.
5. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
6. Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al. ICUD—EAU international consultation on bladder cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63(1):4–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.057.
7. Chang S.S., Boorjian S.A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.
8. Mbeutcha A., Lucca I., Mathieu R. et al. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):47–62. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008.
9. Lotan Y., O'Sullivan P., Raman J.D. et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017;35(8):531.e15–22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008.
10. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Invest* 2015;33:66.e25–31.
11. Bell M.D., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic value of urinary cytology and other biomarkers for recurrence and progression in bladder cancer: a prospective study. *World J Urol* 2016;34(10):1405–9. DOI: 10.1007/s00345-016-1795-5.
12. Pichler R., Tulchiner G., Fritz J. et al. Urinary UBC Rapid and NMP22 Test for bladder cancer surveillance in comparison to urinary cytology: results from a prospective single-center study. *Int J Med Sci* 2017;14(9):811–9. DOI: 10.7150/ijms.19929.
13. Shariat S.F., Savage C., Chrochowski T.F. et al. Assessing the clinical benefit of nuclear matrix protein 22 in the surveillance of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer and negative cytology: a decision-curve analysis. *Cancer* 2011;117(13):2892–7. DOI: 10.1002/cncr.25903.
14. Shariat S.F., Zippe C., Lüdecke G. et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173(5):1518–25. DOI: 10.1097/01.ju.0000154696.48217.75.
15. Babjuk M., Soukup V., Pesl M. et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients

- with pT1 bladder urothelial carcinoma. Urology 2008;71(4):718–22. DOI: 10.1016/j.urology.2007.12.021.
16. Raitanen M.P. FinnBladder group. The role of BTA stat test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. World J Urol 2008;26(1):45–50. DOI: 10.1007/s00345-007-0230-3.
 17. Sarosdy M.F., deVere White R.W., Soloway M.S. et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. J Urol 1995;154(2 Pt 1):379–83. DOI: 10.1097/0005392-199508000-00013.
 18. Cha E.K., Tirsar L.A., Schwentner C. et al. Immunocytology is a strong predictor of bladder cancer presence in patients with painless hematuria: a multicentre study. Eur Urol 2012;61(1):185–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.073.
 19. Mian C., Maier K., Comploj E. et al. uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. Cancer 2006;108(1):60–5. DOI: 10.1002/cncr.21712.
 20. Lotan Y., Bensalah K., Ruddell T. et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2008;179:2164–9.
 21. Schlomer B.J., Ho R., Sagalowsky A. et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2010;183(1):62–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.157.
 22. 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. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09899.x.
 23. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Zippe C. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int 2006;97(5):997–1001. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06036.x.
 24. Tilki D., Burger M., Dalbagni G. et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2011;60(3):484–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.053.

Вклад авторов

А.А. Ширияев, Д.Ю. Пушкар: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Говоров: написание текста рукописи;
 А.О. Васильев: разработка дизайна исследования;
 А.В. Окишев: обзор публикаций по теме статьи;
 Ю.А. Ким, М.С. Федина: анализ полученных данных (включая статистический);
 П.И. Быков: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.A. Shiryayev, D.Yu. Pushkar: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.V. Govorov: article writing;
 A.O. Vasieliev: developing the research design;
 A.V. Okishev: reviewing of publications of the article's theme;
 Yu.A. Kim, M.S. Fedina: analysis of the obtained data (including statistical);
 P.I. Bykov: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Ширияев/A.A. Shiryayev: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>
 А.В. Говоров/A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>
 А.О. Васильев/A.O. Vasieliev: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (соглашение № 19-15-00379).

Financing. The study was performed with financial support from the Russian Science Foundation (agreement No. 19-15-00379).

Статья поступила: 07.04.2019. **Принята к публикации:** 16.07.2019.

Article received: 07.04.2019. **Accepted for publication:** 16.07.2019.

Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении

В.К. Осетник¹, Э.М. Мамижев¹, И.Б. Джалилов¹, А.С. Артемьева², В.А. Кушнарев²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

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

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев tamijev@mail.ru

В представленном обзоре литературы рассмотрены исследования, основной целью которых было распределить опухоли мочевого пузыря по молекулярным подтипам. Схожая классификация давно активно используется при лечении рака молочной железы. К основополагающим работам в области молекулярных подтипов рака мочевого пузыря относятся исследования группы Lund, проект TCGA (The Cancer Genome Atlas), исследования MD Anderson. Также мы включили данные о попытках применения молекулярной таксономии рака мочевого пузыря в лечении.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, молекулярный подтип, лечение рака мочевого пузыря, иммуногистохимия

Для цитирования: Осетник В.К., Мамижев Э.М., Джалилов И.Б. и др. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении. Онкоурология 2020;16(1):106–13.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113



Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment

V.K. Osetnik¹, E.M. Mamizhev¹, I.B. Dzalilov¹, A.S. Artemyeva², V.A. Kushnarev²

¹Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Embankment, Saint Petersburg 190103, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochniji, Saint Petersburg 197758, Russia

In the literature review we described studies, the main purpose of which was to distribute bladder tumors by molecular subtypes. A similar classification has long been actively used in the treatment of breast cancer. The pioneering work in the molecular subtypes of bladder cancer includes the work by Lund group, the TCGA (The Cancer Genome Atlas) project, the MD Anderson study. We have also included data on attempts to apply molecular taxonomy of bladder cancer in treatment.

Key words: bladder cancer, molecular subtype, bladder cancer treatment, immunohistochemistry

For citation: Osetnik V.K., Mamizhev E.M., Dzalilov I.B. et al. Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):106–13.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место в мире среди всех онкологических заболеваний и встречается в 3–4 раза чаще у мужчин, чем у женщин [1]. Наиболее распространенным типом РМП является уротелиальный, который составляет примерно 90 % всех гистологических типов злокачественных новообразований мочевого пузыря. На плоскоклеточную карциному и аденокарциному приходится 1–7 и 0,5–2 % соответственно [2]. Один из основных факторов, влияющих на развитие РМП, — курение [3].

На данный момент основополагающим фактором в классификации РМП является вовлеченность мышечного слоя в патологический процесс. Так, разли-

чают немышечно-инвазивный (Tis, Ta и T1) и мышечно-инвазивный (T2, T3 и T4) РМП в зависимости от глубины инвазии. У большинства пациентов (около 70 %) изначально диагностируют немышечно-инвазивный РМП, однако до 70 % больных из этой группы будут иметь локальный рецидив в будущем [4]. Практически у 25 % пациентов с немышечно-инвазивным РМП опухоль может стать мышечно-инвазивной с большим риском развития метастазов. Радикальная цистэктомия с периоперационной комбинированной химиотерапией на основе цисплатина — текущий стандарт лечения мышечно-инвазивного РМП. Выбор лечения в значительной степени зависит от клинико-патологических особенностей. Однако современная

система стадирования является неточной, что приводит к большому числу пациентов с неправильно диагностированной стадией, получающих неадекватную терапию. Кроме этого, химиотерапия на основе цисплатина эффективна только в 30–40 % случаев, и до сих пор было невозможно точно определить пациентов, которым данная терапия принесет пользу [5].

Для более глубокого понимания биологии опухоли в последние десятилетия активно изучается молекулярный фенотип различных типов злокачественных новообразований. Для немышечно-инвазивного РМП рассматривались такие вопросы, как ответ на терапию бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) в зависимости от генного профиля, новые принципы в стадировании с учетом молекулярного фенотипа, а также возможность более точного прогноза исхода заболевания. Однако главной задачей является создание молекулярной классификации РМП подобно уже существующей классификации подтипов рака молочной железы (базальный/трижды отрицательный, HER2⁺, люминальный тип А и люминальный тип В), которые по-разному реагируют на терапию, — люминальный тип отвечает на гормональную терапию к рецептору эстрогена (ER), HER2⁺ — на трастузумаб и другие блокирующие агенты ErbB2⁺, базальные опухоли — только на химиотерапию [6].

Мы рассмотрим несколько наиболее значимых работ в данной области в отношении РМП.

Молекулярная таксономия группы Lund

Большой вклад в изучение данного вопроса внесли исследователи из шведского города Лунда под руководством М. Höglund. Первая попытка классифицировать уротелиальный РМП с позиции экспрессии разных генов была сделана D. Lindgren и соавт. и включала как мышечно-инвазивные, так и немышечно-инвазивные опухоли [7]. Был проведен анализ 144 образцов материала, который идентифицировал 2 основных молекулярных подтипа, названных MS1 и MS2. Для MS1 были характерны признаки I и II степени дифференцировки опухолевых клеток согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1999), а для MS2 — III степени. Опухоли T_a попали в группу MS1, а ≥T₂ — в MS2. Случаи T₁ распределелись почти одинаково между 2 подтипами. Группы MS1 и MS2 значительно различались по количеству геномных изменений, мутациям *FGFR3* и *TP53*, а также по выживаемости. Для более глубокого понимания проблемы G. Sjödaahl и соавт. расширили исследование и включили по 100 пациентов с опухолями T_a, T₁ и ≥T₂, благодаря чему подтип MS1 был разделен на 2 группы (MS1a и MS1b) и подтип MS2 — на 5 групп (MS2a1, MS2a2, MS2b1, и MS2b2.1 и MS2b2.2) (рис. 1) [8]. На основании гистологического заключения, профиля экспрессии генов и мутаций *FGFR3*, *PIK3CA*

и *TP53* были определены 3 основных подтипа уротелиального РМП: уробазальный (Uro) (MS1a, MS1b и MS2b2.1), геномно-нестабильный (GU) (MS2a1 и MS2a2) и плоскоклеточно-подобный (SCCL) (MS2b2.2). Подмножество уробазальной группы (MS2b2.1) имело «прогрессирующий фенотип» с повышенной активностью генов клеточного цикла и экспрессией кератинов, связанных с базальными. Эта группа в основном соответствовала инвазивным опухолям и была названа уробазальной Б, чтобы отличить ее от группы уробазальной А, опухоли которой практически всегда были немышечно-инвазивными.

D. Lindgren и соавт. пошли дальше, объединив данные экспрессии генов с данными массива сравнительной геномной гибридизации (array-CGH data) для 146 случаев [9]. Это позволило выявить, что опухоли группы Uro имеют небольшое количество геномных альтераций, как правило, потерю хромосомы 9 и приобретение 1q, тогда как опухоли GU и SCCL имеют сложные изменения с частыми фокальными геномными альтерациями, например амплификацию 6p22 (*E2F3/SOX4*). С помощью интегрированного подхода было обнаружено, что в развитии уротелиального РМП участвуют 2 основных сигнальных пути: *FGFR3/CCND1*, функционирующий в опухолях группы Uro, и *E2F3/RB1* в группе GU. Для подтипа SCCL не обнаружено конкретного сигнального пути. Кроме этого, стало известно, что гомозиготные делеции *CDKN2A* (9p21) являются фактором прогрессирования среди опухолей группы Uro.

Для подтверждения результатов генной экспрессии был использован иммуногистохимический анализ с панелью из 20 антител [10]. Уробазальные опухоли показали характерные признаки базальных клеток KRT5⁺ и P-CAD⁺ и переходных клеток TP63⁺; опухоли GU имели KRT5[−], P-CAD[−] и TP63[−], но E-CAD⁺ и ERBB2⁺; и опухоли SCCL были KRT5⁺ и P-CAD⁺ (рис. 2). Совсем недавно система классификации на основе иммуногистохимического анализа, описанная G. Sjödaahl и соавт. [8], была применена к 165 опухолям T₁. В этом исследовании было показано, что молекулярный подтип (Uro, GU и SCCL) оказывает большое влияние на скорость прогрессирования заболевания, поддерживая клиническую значимость данной таксономии [11].

Проект TCGA

Исследование молекулярного фенотипа РМП является частью проекта TCGA (The Cancer Genome Atlas). Интегрированный геномный анализ 131 случая мышечно-инвазивного рака обнаружил 302 мутации, 204 отклонения в числе копий генов от нормы (copy number alterations, CNA) и 22 перестановки в среднем на опухоль [12]. Генетическая информация была интегрирована с клиническими и патологическими

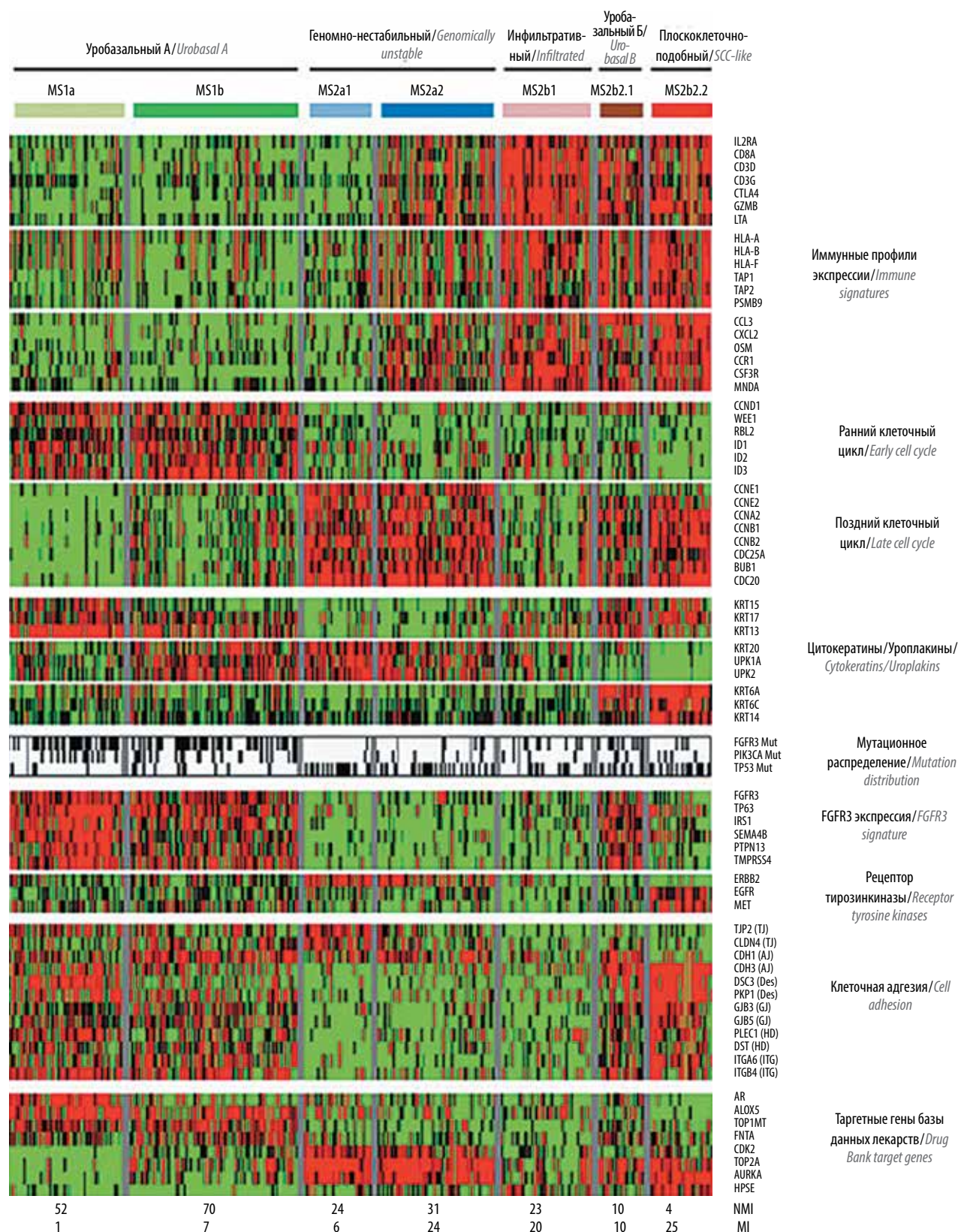


Рис. 1. Профили экспрессии генов. Красный цвет — высокая экспрессия; зеленый — низкая экспрессия; черный — наличие мутации; белый — дикий тип; серый — без данных о мутации (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 1. Gene expression profiles. Red — high expression; green — low expression; black — the presence of a mutation; white — wild type; gray — without mutation data (adapted from [8] with permission of the authors)

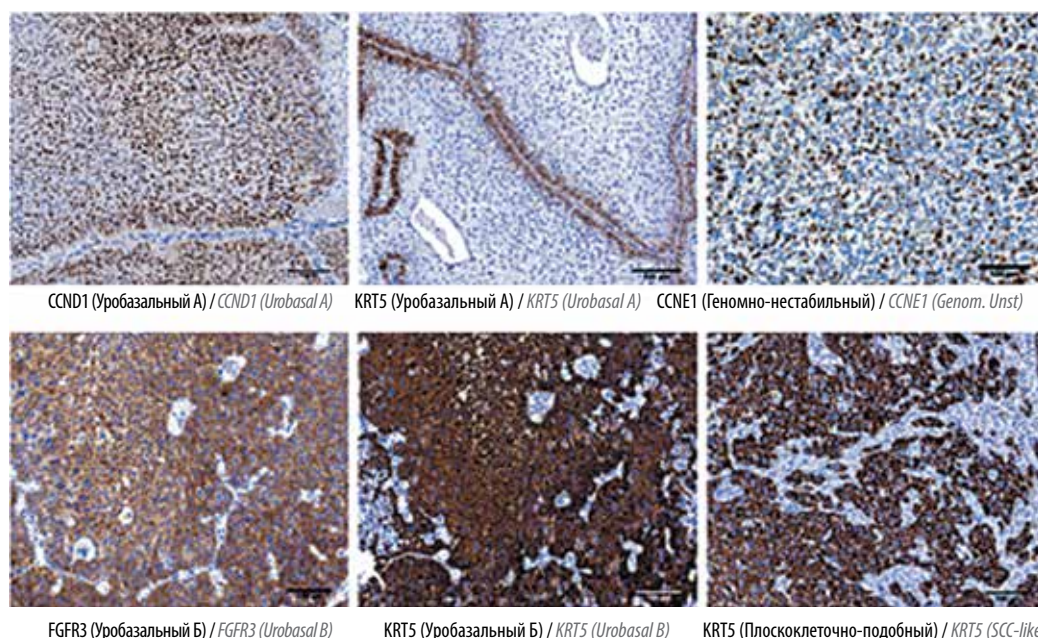


Рис. 2. Иммуногистохимическая валидация, отображающая экспрессию белков, характерных для разных молекулярных подтипов (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 2. Immunohistochemical validation, reflecting the expression of proteins characteristic of different molecular subtypes (adapted from [8] with permission of the authors)

данными. Эта когорта мышечно-инвазивных опухолей имеет один из самых высоких уровней соматических мутаций со средним количеством 7,7 и 5,5 мутаций на 1 млн пар нуклеотидов, сходный с таковым у аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы (SCC) легкого и меланомой. Было найдено 32 значительно мутированных гена, участвующих в различных цепочках, включающих регуляцию клеточного цикла (93 % опухолей), ремоделирование хроматина (76 %), ответ на повреждение ДНК, факторы транскрипции и рецепторную тирозинкиназу (*RTK*)/*RAS*/*PI3K* (72 %). Четыре значительно мутированных гена, участвующие в эпигенетической регуляции (*ARID1A*, *MLL2*, *KDM6A* и *EP300*), были мутированы в 1/4 опухолей [12]. Три группы мутаций идентифицированы и охарактеризованы как: 1) «фокально амплифицированная» группа, имеющая большое количество фокальных повторяющихся вариантных копий (например, 3p-потеря/*PPARG*) и мутаций *MLL2*; 2) группа, обогащенная мутациями *TP53* и *RB1*, с амплификацией *E2F3*; 3) папиллярная группа с мутацией *FGFR3* и дефицитом *CDKN2A*.

Кластеризация данных мРНК, микроРНК и белковой матрицы обратной фазы обнаружила существование 4 экспрессионных кластеров, 3 из которых были проиллюстрированы следующим образом. Кластер I был морфологически схож с папиллярной карциномой и имел дисрегуляцию в *FGFR3* за счет мутаций, амплификаций, слияний генов, сверхэкспрессии и регуляции микроРНК. Кластеры I и II имели высокий уровень экспрессии рецептора *HER2* (*ERBB2*) и эстро-

генового рецептора и по характеристикам были схожи с люминальным типом А рака молочной железы.

Кластер III имел сходство с другими типами опухолей TCGA, например с базально-подобным типом рака молочной железы и плоскоклеточным типом рака головы, шеи и легкого [12]. Опухоли в этом кластере показали высокий уровень экспрессии *KRT14* и *CD44* и были схожи с базальным подтипом РМП, исследованным группой Baylor College of Medicine [13, 14], и с подтипом, описанным G. Sjödaahl и соавт. Это было связано с наихудшим прогнозом по сравнению с другими подтипами, которые они описали [8].

Представленные результаты были подтверждены недавним анализом TCGA 12 типов опухолей различных локализаций и 6 типов данных, которые стратифицировали когорту РМП на 3 группы. Небольшое подмножество опухолей было похоже на аденокарциному легкого, 2-е подмножество, состоящее по большей мере из образцов кластера III, было схоже с плоскоклеточной карциномой головы, шеи и легких, а 3-е подмножество, включившее большинство опухолей, было уникальным для РМП и имело лучший прогноз по сравнению с двумя другими подтипами [15].

Экспрессионный кластер IV состоял из наименьшего числа пациентов и имел общие признаки с опухолями кластера III, но также показал некоторые характеристики окружающей стромы и мышц. В базальном кластере доля женщин составила большую часть. Данный кластер продемонстрировал высокий уровень экспрессии генов иммунного ответа, и предполагается, что этот конкретный

фенотип может реагировать на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Подтипы MD Anderson

Для того чтобы идентифицировать внутренние подтипы уротелиального РМП, D. McConkey и группа MD Anderson (MDA) разработали свой подход на основании данных исследований подтипов рака молочной железы С.М. Пероу и соавт. [16, 17]. Они изучали данные профилирования геномной экспрессии мРНК когорты из 142 замороженных мышечно-инвазивных и немышечно-инвазивных образцов уротелиального РМП [18]. Результаты показали наличие 3 отдельных кластеров, которые имели сходные признаки с опухолями, описанными С.М. Пероу и соавт. Так, были выделены базально-подобная (*KRT5*, *KRT14*, *CDH3*, *CD44*) и люминальная (*KRT20*, *CD24*, *FOXA1*, *GATA3*, *ERBB2*, *ERBB3*) группы, схожие по характеристикам с подтипами рака молочной железы [18–20]. Один из подтипов имел сигнатуру экспрессии гена, характерную для активного p53 дикого типа, поэтому его назвали p53-подобным [18]. Опухоли из группы p53-подобного подтипа в основном были устойчивы к неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина [18].

Группа MDA сравнила свои подтипы уротелиального РМП с подтипами Lund [8], TCGA [12] и UNC [21], используя доступные базы данных. Так, между классификациями была выявлена тесная взаимосвязь. Базальные опухоли MDA соответствовали подтипу группы Lund SCCL, кластерам TCGA III (плоскоклеточному) и IV и базально-подобным опухолям UNC. Люминальные опухоли MDA соответствовали геномно-нестабильному (GU) подтипу группы Lund, кластеру TCGA I и люминальному подтипу UNC. Опухоли MDA p53-подобные соответствовали инфильтрирующему подтипу группы Lund, кластеру TCGA II [18, 19, 22, 23]. Каждая группа исследователей использовала разные подходы для определения своих подтипов, поэтому тот факт, что все они пришли к аналогичным выводам, убедительно свидетельствует о том, что подтипы являются высоковоспроизводимыми и биологически релевантными, независимо от того, как они называются.

В связи с большим количеством исследовательских групп и полученных результатов было принято решение о проведении консенсуса относительно подтипов уротелиального РМП [24]. На этом мероприятии собрались все основные представители, занимающиеся проблемой молекулярных подтипов уротелиального РМП, для решения 2 задач: 1) для лучшего понимания принципов, лежащих в основе биологии РМП; 2) для четкой стратификации пациентов по группам в целях улучшения подходов к лечению. Последний аспект касается как стандартных, так и новых таргетных методов лечения.

Было принято несколько решений.

- Использовать название «базальный»/«плоскоклеточно-подобный» (предполагаемый акроним, Basal-Squamous-like “BASQ”) подтип для обозначения опухолей, проявляющих фенотип KRT5/6⁺ KRT14⁺ FOXA1⁺ GATA3⁺. Это название отражает тот факт, что в данной группе имеется экспрессия базальных кератинов, а также опухоль проявляет признаки плоскоклеточной дифференцировки [10, 18].
- Группа Lund предложила изменить название ранее определенного подтипа «уробазальный» на «уротелиоподобный», сокращенно Uro. Названия «Uro A» и «Uro B» сохраняются как для ранее описанных подтипов, полное название которых «уротелиоподобный A» и «уротелиоподобный B» (для ясности не рекомендуется использовать термин «уробазальный» для этих подгрупп).

Применение молекулярной таксономии в лечении

Неоадьювантная химиотерапия на основе цисплатина с последующей радикальной цистэктомией является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП, при этом только у 40 % пациентов происходит снижение стадии. Молекулярный подтип и понимание биологии опухоли могут потенциально предсказывать, какие пациенты получают наибольшую пользу от неоадьювантной химиотерапии, но внедрение молекулярных подтипов в клиническую практику требует анализа больших когорт пациентов. R. Seiler и соавт. стремились создать более клинически значимую методологию, с помощью которой у каждого пациента можно было бы определить подтип опухоли [25]. Профилирование всего транскриптома проводили на пренеоадьювантном материале трансуретральной резекции у 343 пациентов с мышечно-инвазивным РМП. До 3 циклов неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина у всех пациентов был диагностирован РМП стадии cT2–4N0–3M0. Авторы разработали свою классификацию на основе уже имеющейся информации из Университета Северной Каролины, группы Lund, MD Anderson Cancer Center и TCGA (см. таблицу), а затем классифицировали пациентов с мышечно-инвазивным РМП на 4 подтипа: низкий клаудиновый, базальный, люминально-инфильтрирующий и базальный. Основываясь на молекулярных подтипах, они провели ретроспективный анализ для оценки влияния неоадьювантной химиотерапии на выживаемость.

Группа пациентов с базальным подтипом РМП оказалась единственной, которая имела благоприятный эффект от использования неоадьювантной терапии. Пациенты этой группы имели 3-летнюю общую выживаемость 77,8 % при использовании неоадьювантной химиотерапии по сравнению с 49,2 % без неоадьювантной химиотерапии. Интересно отметить, что,

Геномные характеристики уротелиального рака мочевого пузыря, выявленные различными группами исследователей
 Genomic characteristics of urothelial carcinoma identified by various groups of researchers

UNC	Группа Lund Lund's team	MD Anderson	TCGA	Broad Institute	Геномные характеристики Genomic characteristics
Базальный Basal	SCCL	Базальный Basal	Кластер III Cluster III	Базальный Basal	RB1-мутации NFE2L2-мутации RB-1 mutations NFE2L2 mutations
	Uro B		Кластер IV Cluster IV		p16-делеция Активирующая FGFR3- мутация Высокая экспрессия PD-L1 CDKN2A-делеция p16 deletion FGFR3 activating mutation High PD-L1 expression CDKN2A deletion
Люминальный Luminal	Инфильтри- рующий Infiltrating	p53-подобный p53-like	Кластер II Cluster II	Иммуно-недифферен- цированный Люминальный иммунный Immuno-undifferentiated Luminal immune	
	GU	Люминальный Luminal	Кластер I Cluster I	Люминальный Luminal	Делеции TP53, RB1 Амплификации PPARG, GATA3, ERBB2, E2F3/SOX4 ERCC2-мутация TP53, RB1 deletions PPARG, GATA3, ERBB2, E2F3/SOX4 amplifications ERCC2 mutation
	Uro A				Мутации PIK3CA, NFE2L2, ERBB2, ERBB3 Активирующие FGFR3-мутации KDM6A-мутация PIK3CA, NFE2L2, ERBB2, ERBB3 mutations FGFR3 activating mutations KDM6A mutation

хотя базальный подтип, как оказалось, получил наибольшие преимущества от неoadъювантной химиотерапии, не было выявлено связи патологического ответа с общей выживаемостью, возможно, из-за размера выборки и подбора пациентов.

Низкий клаудиновый подтип имел наихудшую общую выживаемость как с применением неoadъювантной химиотерапии, так и без него. Несмотря на то что этот подтип имеет наибольшую иммунную инфильтрацию, результаты исследований показали незначительный эффект от использования атезолизумаба или ниволумаба у этих пациентов, и их лучше включать в исследования с применением новых агентов. Пациенты

с люминальным подтипом РМП имели наибольшую общую выживаемость с использованием неoadъювантной химиотерапии или без него, что может указывать на то, что пациентам этой группы применение неoadъювантной терапии не показано. Неoadъювантная химиотерапия практически не показала эффективности при люминально-инфильтрирующем подтипе, при этом в данной группе были обнаружены тенденции для использования иммунной терапии, например такого препарата, как атезолизумаб.

В другом анализе изучали геномные эффекты неoadъювантной химиотерапии с цисплатином [26]. Было высказано предположение о том, что сочетание

химиотерапии на основе платины с иммунной терапией может быть эффективным из-за увеличения мутационной нагрузки при использовании цисплатина. Интересно, что в этом исследовании мутации и неоантигенная нагрузка не были значительно увеличены после неоадьювантной химиотерапии. Также не было выявлено существенной разницы в гомологичных рекомбинационных и нуклеотидных репарационных генах в образцах материала опухоли перед лечением и после него. Никакие гены не были достаточно мутированы в образцах для прогнозирования резистентности цисплатина. Это указывает на то, что механизмы устойчивости цисплатина в этой популяции, вероятно, являются гетерогенными. Тем не менее значительная часть субклональных мутаций была специфичной для образцов до лечения или после него. Повышенная гетерогенность опухоли после лечения была связана с уменьшением общей выживаемости.

Новый расширенный анализ данных 412 пациентов с мышечно-инвазивным РМП из базы данных TCGA выявил 5 молекулярных подтипов с различными прогнозами: люминально-папиллярный (35 %), люминальноинфильтрирующий (19 %), люминальный (6 %), базально-плоскоклеточный (35 %) и нейрональный (8 %) [27]. Данные включали анализ количества копий, метилирования ДНК, белков, мРНК, секвенирования экзона, секвенирования генома, микроРНК и длинной некодирующей РНК (lncRNA).

Люминально-папиллярные, люминальноинфильтрирующие и базально-плоскоклеточные подтипы стали подтверждением уже существующей молекулярной таксономии уротелиального РМП, тогда как люминальный и нейрональный подтипы стали новым дополнением к геномному ландшафту мочевого пузыря. До сбора проб 11 % пациентов подверглись БЦЖ-терапии или неоадьювантной химиотерапии. Люминально-папиллярный подтип имел в основном образцы с ранними стадиями рака с папиллярной морфологией, частые мутации *FGFR3*, низкую ассоциацию с *Cis*. Эти данные дают возможность предположить, что опухоли развиваются из немышечно-инвазивного папиллярного РМП.

Люминальноинфильтрирующий подтип характеризовался лимфоцитарной инфильтрацией, генными сигнатурами гладкомышечных клеток и миофибробластов, которые, как считается, способствуют развитию рака, хеморезистентными признаками, диким типом *p53* и повышенной экспрессией *PD-1* и *PD-L1*, что является признаком хорошего ответа на иммунотерапию.

Люминальный подтип имеет наивысшую экспрессию уроплакинов (*UPK1A*, *UPK2*), а также гены, обычно выраженные в хорошо дифференцированных уротелиальных зонтичных клетках (*KRT20*, *SNX31*). Это указывает на то, что данный подтип происходит из промежуточных клеток.

В базально-плоскоклеточном подтипе высоко выражены базальные и стволовые маркеры (*CD44*, *KRT5*,

KRT6A, *KRT14*), а также плоскоклеточные маркеры (*TGM1*, *DSC3*, *PI3*). Большинство опухолей этой группы демонстрируют характерные особенности плоских клеток, высокую частоту мутаций *TP53*, а также они чаще встречались у женщин. Значительные признаки *Cis* и утрата сигнального пути *sonic-hedgehog* позволили сделать вывод о том, что этот подтип возникает из базальных клеток и *Cis*. Этот подтип также имел самые выраженные характеристики иммунной экспрессии, включая маркеры Т-клеток, гены воспаления и лимфоцитарные инфильтраты.

Нейрональный подтип включал небольшую группу из 20 образцов. Он имел худший прогноз, несмотря на то что признаки мелкоклеточной или нейроэндокринной опухоли присутствовали только в 3 из 20 образцов. В то же время примерно 50 % образцов опухолей содержали мутации в *TP53* и *RB1*, что характерно для нейроэндокринных опухолей. Анализ также показал, что семейство генов *APOBEC* играет ключевую роль в развитии повышенной мутационной нагрузки при уротелиальном РМП. Пациенты, имеющие мутации *APOBEC*, имели лучший прогноз с уровнем выживаемости 75 % в течение 5 лет.

Все полученные данные были интегрированы для создания схем возможных вариантов терапии с учетом молекулярного подтипа. Это может помочь в разработке соответствующих перспективных клинических исследований и нуждается в клинической валидации. Молекулярное профилирование предполагает, что люминально-папиллярный подтип имеет низкую вероятность ответа на неоадьювантную химиотерапию, но в то же время терапия ингибиторами *FGFR3* может дать хорошие результаты. Предполагается, что люминальноинфильтрирующий подтип будет иметь низкий ответ на неоадьювантную химиотерапию на основе цисплатина, но может иметь хороший ответ на анти-*PD-L1*, анти-*PD-1* и анти-*CTLA-4* моноклональные антитела. Базально-плоскоклеточный подтип может реагировать как на иммунотерапию, так и на неоадьювантную химиотерапию на основе цисплатина. Нейрональный подтип реагирует на неоадьювантную химиотерапию на основе цисплатина и этопозида. Другие гены, затронутые эпигенетическими нарушениями, также могут быть важны для определения соответствующих терапевтических целей в будущем.

Таким образом, появление новой молекулярной классификации позволяет быстро продвигаться в понимании геномики уротелиального рака. По результатам различных исследований видно, что уротелиальный РМП является крайне генетически разнородным заболеванием, которое можно разделить по меньшей мере на 4 или 5 молекулярных групп, которые имеют большой потенциал для постановки персонифицированного диагноза, выбора лечения и определения более точного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6):4–34. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
- Seigel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 64(1):9–29. DOI: 10.3322/caac.21551.
- Simonis K., Shariat S.F., Rink M. et al. Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(5):492–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000079.
- Bottelman M.F. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomics* 2003;21(18):1315–30. DOI: 10.1007/BF03262330.
- Shah J.B., McConkey D.J., Dinney C.P. New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2011;17(9):2608–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2770.
- Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
- Lindgren D., Frigyesi A., Gudjonsson S. et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res* 2010;70(9):3463–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.
- Sjödahl G., Lauss M., Lövgren K. et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(12):3377–86. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T.
- Lindgren D., Sjödahl G., Lauss M. et al. Integrated genomic and gene expression profiling identifies two major genomic circuits in urothelial carcinoma. *PLoS One* 2012;7(6):e38863. DOI: 10.1371/journal.pone.0038863.
- Sjödahl G., Lövgren K., Lauss M. et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183(3):681–91. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.05.013.
- Patschan O., Sjödahl G., Chebil G. et al. A molecular pathologic framework for risk stratification of stage T1 urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015;68(5):824–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.021.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965.
- Volkmer J.P., Sahoo D., Chin R.K. et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(6):2078–83. DOI: 10.1073/pnas.1120605109.
- Ho P.L., Kurtova A., Chan K.S. Normal and neoplastic urothelial stem cells: getting to the root of the problem. *Nat Rev Urol* 2012;9(10):583–94. DOI: 10.1038/nrurol.2012.142.
- Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M. et al. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell* 2014;158(4):929–44. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.049.
- Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093.
- Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
- Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
- Choi W., Czerniak B., Ochoa A. et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2014;11(7):400–10. DOI: 10.1038/nrurol.2014.129.
- McConkey D.J., Choi W., Dinney C.P. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: considerations of the clinician. *Eur Urol* 2014;66(4):609–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.006.
- Damrauer J.S., Hoadley K.A., Chism D.D. et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(8):3110–15. DOI: 10.1073/pnas.1318376111.
- Lauss M., Aine M., Sjödahl G. et al. DNA methylation analyses of urothelial carcinoma reveal distinct epigenetic subtypes and an association between gene copy number and methylation status. *Epigenetics* 2012;7(8):858–67. DOI: 10.4161/epi.20837.
- Aine M., Sjödahl G., Eriksson P. et al. Integrative epigenomic analysis of differential DNA methylation in urothelial carcinoma. *Genome Med* 2015;7(1):23. DOI: 10.1186/s13073-015-0144-4.
- Lerner S.P., McConkey D.J., Hoadley K.A. et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting. *Bladder Cancer* 2016;2(1):37–47. DOI: 10.3233/BLC-150037.
- Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.
- Liu D., Abbosh P., Keliher D. et al. Mutational patterns in chemotherapy resistant muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun* 2017;8(1):2193. DOI: 10.1038/s41467-017-02320-7.
- Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–56. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007.

Вклад авторов

В.К. Осетник, Э.М. Мамизев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
И.Б. Джалилов, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.K. Osetnik, E.M. Mamizhev: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
I.B. Dzhalilov, A.S. Artemyeva, V.A. Kushnarev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.К. Осетник/V.K. Osetnik: <https://orcid.org/0000-0002-7877-8344>
В.А. Кушнарев/V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-9349>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.06.2019. Принята к публикации: 09.08.2019.

Article received: 19.06.2019. Accepted for publication: 09.08.2019.

Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости

Рекомендации по клиническому применению

Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, К.М. Петросян¹, О.Б. Карякин¹, В.А. Бирюков¹, Б.Я. Алексеев²,
В.Б. Матвеев³, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Юрьевна Кочетова tat_mail@inbox.ru

Ранее применявшиеся радиофармацевтические препараты для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они использовались, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Радия хлорид [223Ra] зарегистрирован для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. В ходе исследования ALSYMPCA было показано достоверное увеличение показателей общей выживаемости в группе больных, получающих препарат радия хлорид [223Ra], по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также для внесения этого метода лечения в клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида [223Ra] на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными конечными точками в исследовании ALSYMPCA. Таким образом, основной целью терапии радия хлоридом [223Ra] является продление жизни пациентов, лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии. Эти данные послужили основанием для широкого применения радия хлорида [223Ra] в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, исследование III фазы ALSYMPCA, хлорид радия [223Ra], радий-223

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Петросян К.М. и др. Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Рекомендации по клиническому применению. Онкоурология 2020;16(1):114–23.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-114-123



Radium chloride [223Ra] for patients with prostate cancer and skeletal metastases. Clinical recommendations

T. Yu. Kochetova¹, V. V. Krylov¹, K. M. Petrosyan¹, O. B. Karyakin¹, V. A. Biryukov¹, B. Ya. Alekseev²,
V. B. Matveev³, S. A. Ivanov¹, A. D. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Radiopharmaceuticals previously used to treat patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer and skeletal metastases were positioned as means to suppress pain, reduce analgesics consumption and improve the quality of life. They were usually administered once in case of progressive pain syndrome. Radium chloride [223Ra] is registered to treat patients with castrate-resistant prostate cancer and multiple skeletal metastases, but without visceral metastases. The ALSYMPCA study showed a significantly increased overall survival in the group receiving radium chloride [223Ra] compared with placebo. This became the basis to register the drug, as well as to include the treatment into the clinical guidelines of professional associations in various countries of the world. The secondary endpoints of the ALSYMPCA study were evaluation of the quality of life, the influence of radium chloride [223Ra] on pain severity, the dynamics of tumor and biochemical markers, and the time to the first skeleton associated complication. Thus, the main goal of radium chloride [223Ra] therapy is to prolong patients' life, and it can be prescribed to those with or without pain syndrome. The data served as the basis for widespread use of radium chloride [223Ra] to treat patients with castrate-resistant prostate cancer and skeletal metastases.

Key words: metastatic castrate-resistant prostate cancer, phase III ALSYMPCA study, radium chloride [223Ra], radium-223

For citation: Kochetova T. Yu., Krylov V. V., Petrosyan K. M. et al. Radium chloride [223Ra] for patients with prostate cancer and skeletal metastases. Clinical recommendations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):114–23. (In Russ.).

Общие положения

Радия хлорид [223Ra] является химическим аналогом ионов кальция и конкурентно связывается с гидроксипатитами кости. Это свойство дает возможность использования радия хлорида [223Ra] в качестве остеотропного радиофармацевтического препарата (РФП) при наличии патологических процессов в костной ткани, сопряженных с повышенной минерализацией кости [1]. При раке предстательной железы (РПЖ) кости являются основной локализацией отдаленных метастазов. Эти метастазы, как правило, могут локализоваться во всех отделах скелета, также они обычно имеют выраженный остеобластический компонент. Эти особенности дали основание предполагать наличие высокой терапевтической эффективности радия хлорида [223Ra] у пациентов с множественными метастазами в кости [2]. Эффективность радия хлорида [223Ra] в лечении больных кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) с костными метастазами подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований. В России радия хлорид [223Ra] применяется с 2013 г., наша страна принимала участие в 3 международных клинических исследованиях, что стало основанием для регистрации препарата для рутинного применения. В настоящее время накоплен достаточный клинический опыт использования радия хлорида [223Ra] для лечения больных КРРПЖ с метастазами в кости, увеличивается количество центров, применяющих данный вид лечения. Материалы статьи основаны на систематизированном обзоре отечественного и зарубежного опыта использования радия хлорида [223Ra] для лечения КРРПЖ с метастазами в кости [3].

Цели терапии радия хлоридом [223Ra]

Ранее применявшиеся РФП для лечения больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они использовались, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Терапия радия хлоридом [223Ra] была организована по иному принципу и предназначалась не только для контроля над болью, но и для увеличения показателей выживаемости. Основной целью международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ALSYMPCA была оценка влияния терапии радия хлоридом [223Ra] на общую выживаемость (ОВ)

пациентов с мКРРПЖ и множественными метастазами в кости (≥ 2 метастатических очагов в костях). В ходе исследования было показано достоверное увеличение ОВ в группе больных, получающих лечебный препарат, по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также для внесения этого метода терапии в клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида [223Ra] на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными точками в исследовании [4]. Таким образом, основной целью лечения радия хлоридом [223Ra] является продление жизни пациентов и может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии [5].

Место радия хлорида [223Ra] в лечении рака предстательной железы

Радия хлорид [223Ra] зарегистрирован для лечения пациентов с КРРПЖ с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов [6–8]. В исследовании ALSYMPCA было показано положительное влияние радия хлорида [223Ra] на показатели ОВ больных КРРПЖ с множественными метастазами в кости (увеличение ОВ на 3,6 мес по сравнению с плацебо). Также в исследовании продемонстрированы увеличение показателей качества жизни пациентов, значительное снижение показателей болевого синдрома и потребности в обезболивающих препаратах [3]. Применение радия хлорида [223Ra] позволило увеличить время до первого ассоциированного со скелетом осложнения (патологические переломы, потребность в дистанционной лучевой терапии, симптомы компрессии спинного мозга) [9]. Преимущество применения радия хлорида [223Ra] наблюдалось практически во всех подгруппах пациентов независимо от количества предшествующих линий терапии, наличия химиотерапии в анамнезе, степени выраженности болевого синдрома и распространенности поражения скелета [4]. Единственным исключением стала подгруппа с ограниченным поражением скелета, менее 6 очагов по данным остеосцинтиграфии. Эти данные послужили основанием для широкого применения радия хлорида [223Ra] в лечении больных КРРПЖ с метастазами в кости.

Наряду с доказанной эффективностью терапии радия хлоридом [223Ra] остается неясной схема

оптимальной последовательности его применения с другими методами лечения, такими как химиотерапия (доцетаксел и кабацитаксел), гормональная терапия (абиратерона ацетат и энзалутамид). Также нет достаточных данных о результатах комбинированного лечения [10].

Радия хлорид [223Ra] и стандартная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости

К стандартной терапии КРРПЖ с метастазами в кости относят пожизненное поддержание кастрационного уровня тестостерона, применение бисфосфонатов/деносуема и дистанционной лучевой терапии на отдельные костные очаги [11]. Общеизвестно, что кастрационный уровень тестостерона является основой успеха любого из применяемых методов лечения. Кастрационный уровень тестостерона — обязательное условие всех клинических исследований [2]. Таким образом, при наступлении фазы кастрационной резистентности андроген-депривационная терапия должна быть продолжена. Деносумаб и бисфосфонаты применяются для профилактики ассоциированных со скелетом осложнений у больных КРРПЖ [11]. При анализе данных субпопуляций больных в исследовании ALSYMPCA было выявлено меньшее количество ассоциированных со скелетом осложнений в группе пациентов, получавших радия хлорид [223Ra] вместе с бисфосфонатами или деносумабом, по сравнению с больными, получавшими только радия хлорид [223Ra]. Различий в показателях ОБ между этими группами не выявлено. В процессе наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании ALSYMPCA, было показано, что применение дистанционной лучевой терапии в лечении больных с симптомными метастазами в костях не увеличило количество гематологических и других осложнений терапии радия хлоридом [223Ra]. Таким образом, не выявлено ограничений по применению стандартных методов лечения КРРПЖ с использованием радия хлорида [223Ra]: необходимо поддержание кастрационного уровня тестостерона, при отсутствии противопоказаний применение бисфосфонатов или деносуема для снижения риска развития симптоматических скелетных событий, при необходимости допустимо сочетанное лечение с дистанционной лучевой терапией на симптомные очаги в костях [12].

Химиотерапия в комбинации с радия хлоридом [223Ra]

Одновременное применение радия хлорида [223Ra] и химиотерапии (доцетаксел) пока не рекомендовано, в настоящее время идет исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности данной комбинации [13]. Имеются исследования I—II фаз, результаты которых показали отсутствие выраженной миелотоксичности при одновременном применении

химиотерапии и радия хлорида [223Ra], а также положительное влияние этой комбинации на время до первого ассоциированного со скелетом осложнения и на биохимические показатели (нормализация уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) чаще наблюдалась в группе комбинированного лечения по сравнению с группой монотерапии доцетакселом) [14]. Тем не менее такая комбинация остается предметом исследований и пока не рекомендована для применения в широкой клинической практике [13].

Гормонотерапия в комбинации с радия хлоридом [223Ra]

Абиратерона ацетат (с преднизолоном) в комбинации с радия хлоридом [223Ra]. Результаты исследования ERA показали, что монотерапия абиратерона ацетатом с преднизолоном имеет преимущества в профиле безопасности перед комбинированным лечением радия хлоридом [223Ra] и абиратерона ацетатом с преднизолоном у больных КРРПЖ с невыраженным болевым синдромом. В этом исследовании продемонстрировано парадоксальное увеличение количества ассоциированных со скелетом осложнений в группе комбинированного лечения (увеличение риска развития патологических переломов), а также отсутствие преимуществ в показателях ОБ. Таким образом, в настоящее время не рекомендовано начинать терапию комбинацией радия хлорида [223Ra] и абиратерона ацетата с преднизолоном.

Энзалутамид в комбинации с радия хлоридом [223Ra]. В исследованиях II фазы комбинированного применения радия хлорида [223Ra] и энзалутамида не было показано значимого увеличения количества нежелательных явлений, преимущества в показателях ОБ были минимальны; исследования III фазы продолжаются [15]. Исследования комбинации энзалутамида с радия хлоридом [223Ra] продолжаются [16].

Оптимальная последовательность применения современных методов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Характерной особенностью клинических исследований новых препаратов для лечения КРРПЖ является наличие большого количества крупных рандомизированных исследований с высокой степенью доказательности. Однако в большинстве из них проводится сравнение исследуемого препарата с плацебо. Исследований, которые могли бы оценить преимущества той или иной последовательности назначения определенных методов лечения или непосредственно сравнить результаты применения новых методов лечения КРРПЖ, крайне мало. Теоретически необходимо стремиться к тому, чтобы пациент последовательно получил все возможные методы лечения [17].

Анализ отдаленных результатов исследования ALSYMPCA показал, что применение химиотерапии

у пациентов, ранее получавших радия хлорид [223Ra], не сопряжено с дополнительным риском осложнений, также безопасно использование радия хлорида [223Ra] после лечения доцетакселом. Есть данные о том, что риск гематологических осложнений, таких как анемия и тромбоцитопения, на фоне применения радия хлорида [223Ra] выше в группе пациентов, у которых подобные нежелательные явления были зафиксированы ранее на фоне проводимой химиотерапии.

Следует отметить, что радия хлорид [223Ra], в отличие от химиотерапии, рекомендован только для больных КРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов, при этом в процессе прогрессирования заболевания у пациентов нередко может иметь место прогрессирование в висцеральные органы. Таким образом, назначение радия хлорида [223Ra] до химиотерапии может дать возможность оставить химиотерапию для лечения пациентов на более поздних стадиях РПЖ после прогрессирования во внутренние органы, в то время как химиотерапия на первом этапе может лишить пациента возможности использования одной из линий терапии (радия хлоридом [223Ra]) при прогрессировании заболевания [18].

Что касается гормонотерапии, оптимальная последовательность назначения препаратов также не определена, но есть данные о перекрестной резистентности к новым гормональным препаратам. Таким образом, в случае развития резистентности к абиратерона ацетату или энзалутамиду целесообразнее перейти на лечение радия хлоридом [223Ra] или доцетакселом, чем поменять гормональный препарат. Этот тезис, однако, нуждается в проверке, в настоящее время ведутся клинические исследования [16].

Вопрос о возможности использования радия хлорида [223Ra] в 1-й линии терапии КРРПЖ остается открытым. В группе пациентов с ограниченным поражением скелета (менее 6 очагов), вероятно, следует предпочесть один из вариантов гормонотерапии или химиотерапию, так как преимуществ в показателях выживаемости больных, получавших радия хлорид [223Ra], не выявлено. Во всех остальных группах можно применять как радия хлорид [223Ra], так и другие методы лечения.

После публикации предварительных результатов исследования ERA сложилось мнение о том, что лечение радия хлоридом [223Ra] необходимо отложить на 2-ю, 3-ю линии терапии, хотя данный тезис напрямую не связан с результатами каких-либо исследований. С другой стороны, раннее назначение радия хлорида [223Ra] позволяет пациентам получить максимальное количество линий терапии, так как после возникновения прогрессирования во внутренние органы на фоне любого из применяемых методов лечения использование радия хлорида [223Ra] становится неактуальным [15].

Таким образом, выбор между радия хлоридом [223Ra] и гормонотерапией в 1-й линии лечения

больных КРРПЖ с метастазами в кости остается индивидуальным и во многом зависит от конкретной клинической ситуации, выраженности болевого синдрома, сопутствующих заболеваний, доступности препаратов. Если ранее применялся абиратерона ацетат или энзалутамид, целесообразнее рассмотреть назначение радия хлорида [223Ra], чтобы избежать явления перекрестной резистентности при переходе между линиями гормонотерапии. Раннее применение химиотерапии наиболее целесообразно при прогрессировании в висцеральные органы, может быть предпочтительным при быстром времени удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА) (менее чем за 6 мес), коротком периоде эффективности андроген-депривационной терапии (менее 12 мес), повышенном уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и значительном поражении лимфатических узлов, а также при наличии местно-распространенного процесса. Откладывание лечения радия хлоридом [223Ra] лишает часть пациентов одной из терапевтических возможностей из-за повышенного риска прогрессирования во внутренние органы у больных с длительным анамнезом кастрационной резистентности, прошедших 2–3 линии терапии [19].

Показания к лечению радия хлоридом [223Ra]

Имеются данные III фазы исследований эффективности и безопасности радия хлорида [223Ra] в лечении больных КРРПЖ с множественными метастазами в кости. Исследования применения этого препарата при других онкологических заболеваниях продолжаются. В настоящее время радия хлорид [223Ra] рекомендован только для лечения больных РПЖ [13]. Что касается больных с впервые выявленным (гормонозависимым) РПЖ с метастазами в кости, то в большинстве случаев своевременное применение гормонального лечения (в монорежиме или в сочетании с химиотерапией) дает выраженный положительный и достаточно стойкий эффект [2]. Эффективность и безопасность радия хлорида [223Ra] исследованы только у больных мКРРПЖ с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов, препарат рекомендован только для этой категории пациентов. Наличие множественных (более 2) метастазов в кости должно быть подтверждено данными не только структурно-анатомических исследований (рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но и молекулярно-метаболической визуализации (остеосцинтиграфии), поскольку механизм действия радия хлоридом [223Ra] основан на том же принципе, что и остеосцинтиграфия. С учетом цели терапии радия хлоридом [223Ra] лечение может назначаться даже при отсутствии болевого синдрома [13].

Противопоказания к лечению радия хлоридом [223Ra]

Радия хлорид [223Ra] противопоказан к применению при гиперчувствительности к действующему веществу или к любому компоненту препарата, а также для использования в возрасте до 18 лет (безопасность применения радия хлорида [223Ra] у детей не изучалась) [20].

По сравнению с другими остеотропными лекарственными РФП радия хлорид [223Ra] обладает минимальным влиянием на кроветворение, тем не менее неудовлетворительная функция костного мозга является противопоказанием к терапии этим препаратом. Перед началом лечения и перед каждым из 6 циклов необходимо выполнять общий анализ крови [21]. Перед 1-м введением радия хлорида [223Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 100 тыс/мкл;
- уровень гемоглобина ≥ 100 г/л.

Перед 2-м и последующими введениями радия хлорида [223Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,0$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 50 тыс/мкл.

Безопасность препарата в группе пациентов с нарушением функции печени не изучалась, тем не менее в клинических исследованиях повышение уровня трансаминаз в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы являлось критерием исключения. Таким образом, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.

Радия хлорид [223Ra] противопоказан при тяжелых заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, так как препарат выводится через кишечник и теоретически может вызвать обострение данных заболеваний [20].

К общим противопоказаниям также относятся:

- тяжелое общее состояние пациента (статус по шкале Карновского 50 % и ниже);
- прогноз продолжительности жизни < 6 мес;
- патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга;
- наличие внекостных метастазов, метастазов в висцеральные органы и головной мозг, крупных метастазов в лимфатические узлы размером ≥ 5 см в максимальном измерении;
- любые острые состояния или обострения хронических заболеваний, требующие срочного медицинского вмешательства [21].

Применение радия хлорида [223Ra] у особых групп пациентов

Пациенты со сниженной функцией почек. В исследованиях III фазы не наблюдалось значимых различий в безопасности и эффективности терапии радия

хлоридом [223Ra] у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 50–80 мл/мин). Нет данных о применении препарата при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Поскольку выведение радия хлорида [223Ra] через почки является незначительным, считается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику препарата, коррекция активности в этой группе пациентов не требуется [20].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями. Препарат радия хлорид [223Ra] вводится внутривенно, быстро элиминируется из системного кровотока, фиксируясь в поврежденной костной ткани, выводится преимущественно через кишечник. В костной ткани препарат образует комплексное соединение с гидроксиапатитами кости и таким образом оказывает избирательное действие на костную систему. В организме пациента препарат не метаболизируется, химически инертен, практически не обладает аллергизирующим потенциалом. Таким образом, радия хлорид [223Ra] может безопасно применяться при наличии различных хронических заболеваний вне обострения (за исключением заболеваний кишечника), в том числе сердечно-сосудистых, аутоиммунных, бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета [21].

Пациенты с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Наличие злокачественных заболеваний в анамнезе не является противопоказанием к назначению радия хлорида [223Ra]. При наличии 2 злокачественных заболеваний и признаков прогрессирующего метастатического процесса в костной системе (появления новых очагов по данным остеосцинтиграфии) или устойчивого роста уровня ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона назначение радия хлорида [223Ra] является целесообразным, морфологическая верификация костных метастазов не требуется. При КРРПЖ с множественными метастазами в кости и другом онкологическом заболевании, требующем активной терапии, вопрос выбора метода лечения должен решаться индивидуально с учетом конкретной клинической ситуации [20].

Отбор пациентов для терапии радия хлоридом [223Ra]

Радия хлорид [223Ra] показан для терапии пациентов с мКРРПЖ с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. Таким образом, перед лечением необходимо убедиться в том, что имеет место кастрационно-резистентная форма заболевания: рост уровня ПСА (необходимо проведение 3 анализов, демонстрирующих рост уровня ПСА, при кастрационном уровне тестостерона, уровень ПСА перед началом терапии ≥ 5 нг/мл) или появление новых очагов в костях на фоне адекватной андроген-депривационной терапии (при любых значениях уровня ПСА) [22]. Наличие множественных (более 2) очагов в костях

может быть подтверждено рентгенологически (КТ) или по данным МРТ. Данные остеосцинтиграфии имеют принципиальное значение при назначении радия хлорида [^{223}Ra], так как именно это исследование позволяет наиболее точно предсказать распределение препарата в теле пациента. В случае, когда по данным остеосцинтиграфии наличие множественных метастазов в кости КРРПЖ не подлежит сомнению, дополнительное назначение КТ или МРТ не требуется [23].

Также пациент должен быть обследован на предмет наличия внекостных метастазов. Минимальный набор диагностических процедур включает рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Другими вариантами обследования могут быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -холином, ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) или с ^{68}Ga -ПСМА, МРТ, КТ. Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, биохимическое исследование крови (уровни креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, сывороточного железа, кальция, ЩФ и другие показатели при необходимости), исследование крови на гормоны ПСА, тестостерон [24].

Радиационно-гигиеническое обеспечение

Методы радионуклидной терапии при метастазах в кости любыми из ныне используемых остеотропных РФП, в том числе радия хлоридом [^{223}Ra], могут применяться в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работа с терапевтическими РФП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009, Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523–09. На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами [25].

Особенности препарата радия хлорид [^{223}Ra]

Раствор радия хлорида [^{223}Ra] представляет собой раствор радия в ионной форме активностью 1100 кБк/мл, что соответствует 0,58 нг радия-223 на референсную дату. Период полураспада радия-223 составляет 11,4 сут, удельная активность — 1,9 МБк/нг. Радий-223 распадается до стабильного свинца в 6 этапов короткожи-

вущих радионуклидов, одним из которых является радон-219 с периодом полураспада 4 сут. Распад радия-223 до стабильного свинца сопровождается испусканием альфа- и бета-частиц, гамма-излучением (95,3 % альфа-частицы с энергией 5,0–7,5 МэВ; 3,6 % бета-частицы с энергией 0,45–0,49 МэВ; 1,1 % гамма-излучения с энергией 0,01–1,27 МэВ). Являясь конкурентом кальция, в организме пациента радий образует комплексные соединения с гидроксиапатитами костной ткани. Терапевтическое действие обусловлено воздействием альфа-частиц, которые оказывают цитотоксический эффект на клетки опухоли и микроокружения (остеокласты, остеобласты). Особенностью альфа-эмиссии являются высокая энергия альфа-частиц (80 кэВ/мкм) с одной стороны и малый пробег частиц (<100 мкм, т.е. <10 диаметров клетки). Этими свойствами обусловлены высокая безопасность лечения и минимальное повреждение здоровых тканей [26].

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется, терапия радия хлоридом [^{223}Ra] хорошо переносится, имеет минимум побочных эффектов. Основная часть препарата выводится через кишечник, по этой причине в день введения не рекомендуется употреблять в пищу продукты, обладающие раздражающим действием, острые или экзотические блюда. Если у пациента имеется склонность к задержке стула, в целях уменьшения лучевой нагрузки на кишечник можно обсуждать применение слабительного. Около 5 % препарата выводится почками, для уменьшения нагрузки на мочевыделительную систему можно рекомендовать употребление повышенного количества жидкости непосредственно перед введением.

Клинические исследования по сочетанию радия хлорида [^{223}Ra] с другими препаратами не проводились. Однако существует вероятность его взаимодействия с кальцием и фосфатами, поэтому следует рекомендовать прекратить прием препаратов, содержащих кальций или витамин D, за несколько дней до введения радия хлорида [^{223}Ra]. Отмена других препаратов не требуется [13].

Перед началом терапии радия хлоридом [^{223}Ra] необходимо разъяснить пациенту суть предстоящего лечения, обговорить возможные риски и побочные эффекты, проинформировать об альтернативных возможностях лечения данного заболевания. Также следует провести инструктаж по технике безопасности после введения РФП. Поскольку радия хлорид [^{223}Ra] является альфа-эмиттером, гамма-излучение минимально, этот РФП является относительно безопасным для окружающих, в том числе близких родственников и лиц, осуществляющих уход за пациентом с введенным радия хлоридом [^{223}Ra]. Рекомендовано тщательно следить за гигиеной, выполнять мочеиспускание в положении сидя, использовать резиновые перчатки

при уборке санитарного оборудования, подмывании пациента (при необходимости). Загрязненное белье необходимо стирать отдельно, рекомендовано использовать дополнительное полоскание. В случаях, когда пациент ведет активную половую жизнь, на протяжении всего курса лечения рекомендовано пользоваться презервативами [27].

Методика проведения терапии радия хлоридом [223Ra]

Полный курс лечения радия хлоридом [223Ra] рассчитан на 6 мес и состоит из 6 введений препарата с интервалом в 28 сут. Лечение может быть выполнено как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Перед началом терапии пациент должен быть обследован, перед каждым последующим введением необходим контроль показателей крови. При выявлении противопоказаний или какой-либо другой причины, препятствующей проведению очередного введения радия хлорида [223Ra], допустимым является увеличение интервала между введениями до 8 нед [27].

Препарат вводится внутривенно медленно из расчета 55 кБк/кг через периферический или центральный венозный катетер. При наличии достаточной квалификации и опыта работы с РФП допустимо введение радия хлорида [223Ra] непосредственно в периферическую вену иглой. Процедура введения состоит из следующих этапов:

- измерение массы тела пациента, расчет вводимой активности по формуле: масса тела пациента (кг) $\times$ 55 (кБк/кг) = активность (кБк);
- расчет необходимого объема препарата по формуле: (масса тела пациента (кг) $\times$ 55 (кБк/кг)) / (1100 кБк/мл $\times$ коэффициент радиоактивного распада) = объем препарата (мл). Коэффициент распада зависит от того, сколько дней прошло от референсной даты и часового пояса, он указан в таблице значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 в инструкции по применению препарата;
- установка периферического катетера пациенту (желательно);
- включение и подготовка дозкалибратора, предварительно откалиброванного для работ с радия хлоридом [223Ra];
- расчет активности во флаконе на дату введения по формуле: 6600 кБк $\times$ фактор распада = активность во флаконе на день введения (кБк); измерение активности в невскрытом флаконе (фактическая активность должна соответствовать расчетной);
- набор необходимого (расчетного) объема препарата в шприц, при этом флаконы не развальцовывают, крышку обрабатывают дезинфицирующим раствором и прокалывают иглой;
- измерение активности в шприце (измеренная активность должна соответствовать расчетной);

- введение препарата внутривенно медленно (около 1 мин);
- если препарат вводился через катетер, катетер необходимо промыть небольшим количеством физиологического раствора;
- утилизация радиоактивных и биологических отходов.

После введения радия хлорида [223Ra] пациенту выдается медицинское заключение о проведенном лечении, а также справка о введении радиоактивного препарата, после чего пациент может покинуть клинику, дополнительного дозиметрического контроля не требуется [13].

Контроль эффективности и безопасности терапии радия хлоридом [223Ra]

Нежелательные реакции при введении радия хлорида [223Ra]. Наиболее частыми нежелательными реакциями от терапии радия хлоридом [223Ra] являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, диарея), усиление болевого синдрома в костях, реакции в месте введения препарата, гематологические нежелательные явления (тромбоцитопения, нейтропения, анемия) [13].

Пациенты, получающие терапию радия хлоридом [223Ra], должны быть предупреждены о возможных нежелательных реакциях. В случае возникновения каких-либо новых симптомов или ухудшения состояния необходимо сообщить об этом лечащему врачу. Препаратом выбора для коррекции диареи является лоперамид, при усилении болевого синдрома может потребоваться дополнительное обезболивание, при появлении покраснения в месте введения можно использовать мази и кремы с пантенолом и/или глюкокортикоидами.

Наиболее клинически значимыми считаются гематологические нежелательные явления. Как правило, наблюдается обратимое снижение количества тромбоцитов легкой степени. В клинических исследованиях тромбоцитопения III и IV степеней была зафиксирована у 6,3 % пациентов, получавших радия хлорид [223Ra], нейтропения III и IV степеней — у 2,2 %. Риск возникновения тромбоцитопении, анемии и нейтропии зависит от степени поражения костной системы, предшествующей терапии. К факторам, увеличивающим риски этих нежелательных явлений, относят диффузное поражение костей («суперскан»), химиотерапию в анамнезе (особенно в случаях, когда на фоне проведения химиотерапии были зафиксированы гематологические нежелательные явления), нарушение функции печени любой природы, сопровождающееся высоким уровнем трансаминаз. Нередко у больных КРРПЖ с длительным анамнезом заболевания наблюдается анемия, степень тяжести которой ухудшается с течением заболевания, однако связи введения радия

хлорида [^{223}Ra] с анемией не выявлено. Пациентам с наличием факторов риска развития гематологических нежелательных явлений целесообразно проводить промежуточный контроль показателей крови (через 2–3 нед после введения препарата). Для коррекции показателей крови и подготовки пациента к очередному введению радия хлорида [^{223}Ra] можно использовать колониестимулирующие и гематопозитические факторы. В случаях наличия выраженной анемии при подготовке к очередному введению допустимо переливание эритроцитарной массы [20, 21]. При развитии тромбоцитопении III и IV степеней показано переливание тромбоцитарной массы, однако от введения радия хлорида [^{223}Ra] в этих случаях следует воздержаться.

Оценка эффективности терапии радия хлоридом [^{223}Ra]. Оценка эффективности терапии радия хлоридом [^{223}Ra] является сложной клинической задачей. В исследовании III фазы ALSYMPCA было достоверно показано положительное влияние радия хлорида [^{223}Ra] на продолжительность жизни пациентов. Важно отметить, что при достоверном увеличении выживаемости выраженного влияния на уровень ПСА не отмечено. Снижение уровня ПСА на 30 % и более по сравнению с исходным было зафиксировано только в 16 % случаев (в группе плацебо — в 6 % случаев). Таким образом, отсутствие положительной динамики или даже наличие отрицательной динамики уровня ПСА не является показанием для смены линии терапии [3]. Также не выявлено выраженной динамики по таким исследованиям, как остеосцинтиграфия и КТ [28]. Достаточно важное значение для оценки активности метастатического процесса в костной системе имеет уровень ЩФ, но следует иметь в виду, что на этот показатель также влияет состояние гепатобилиарной системы, а также введение бисфосфонатов и деносумаба. На основании данных клинических исследований и собственного опыта для пациентов, получающих лечение радия хлоридом [^{223}Ra], разработан следующий набор лабораторных показателей, позволяющий контролировать безопасность и эффективность лечения:

- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов;
- биохимическое исследование крови: уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина, кальция, железа, ЛДГ;
- исследование крови на ПСА.

Если уровни ПСА и ЩФ снижаются или остаются стабильными, дополнительных диагностических процедур не требуется. При значимом росте уровня ПСА, но не ЩФ, рекомендуется дополнительное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) в целях исключения внекостного прогрессирования. Быстрый, значительный рост уровней ПСА, ЩФ и ЛДГ в сочетании с усилением

болевого синдрома, появлением новых симптомов заболевания с большой вероятностью говорит о прогрессировании заболевания, в этом случае можно обсуждать возможности смены тактики лечения [3]. Следует отметить, что алгоритмы ведения пациентов, получающих радионуклидную терапию радия хлоридом [^{223}Ra], имеют много общего с таковыми при использовании других остеотропных РФП, применяемых при метастазах в кости [29].

Прекращение терапии радия хлоридом [^{223}Ra]

По данным клинических исследований, пациенты, получившие все 6 введений радия хлорида [^{223}Ra], имеют преимущество в показателях выживаемости перед теми, кто получил только 4 и менее инъекции препарата. Таким образом, для достижения максимального эффекта от лечения желательна получение всего курса терапии.

Поводом для отмены терапии могут быть проявления неприемлемой гематологической токсичности: количество тромбоцитов <50 тыс/мкл, нейтрофилов $<1,0$ тыс/мкл через 8 нед после предыдущего введения препарата.

При выявлении прогрессирования в виде метастазов в висцеральные органы, головной мозг или клинически значимого (симптомного) прогрессирования в лимфатических узлах или первичной опухоли терапию радия хлоридом [^{223}Ra] прекращают ввиду того, что метастазы в кости перестают быть фактором, определяющим продолжительность и качество жизни пациента.

При наличии возможности смены линии терапии поводом для прекращения терапии радия хлоридом [^{223}Ra] может быть также быстрое прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения (быстрый рост одновременно уровней ПСА и ЩФ в сочетании с нарастанием болевого синдрома или выявлением новых метастатических очагов в костях по данным инструментальных методов обследования в динамике). В случаях, когда все возможности лечения исчерпаны, имеется устойчивость к гормонотерапии и химиотерапии, лечение радия хлоридом [^{223}Ra] может быть продолжено до 6 введений в целях торможения прогрессирования и увеличения продолжительности жизни пациента.

Препятствием к продолжению терапии радия хлоридом [^{223}Ra] могут быть ухудшение общего состояния пациента до 3 баллов по шкале ECOG или менее 50 % по шкале Карновского, возникновение каких-либо острых состояний или обострение хронических заболеваний. В этом случае вопрос возобновления терапии радия хлоридом [^{223}Ra] рассматривается индивидуально по мере разрешения этих состояний, улучшения общего состояния пациента [20, 21].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting Ra-223 demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120–5.
- Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 458–470. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2, 2018 (Vol. 8). Pp. 458–470. (In Russ.)].
- Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- Smith H.S. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14:E373–403.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
- Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
- Cookson M.S., Roth B.J., Dahm P. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer>.
- Sartor A.O., Amarglio R., Wilhelm S. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol* 2013;31:5080.
- Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
- Morris M.J., Higano C.S., Scher H.I. et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) vs D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): a phase 1/2a clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 5012.
- Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- Maughan B.L., Luber B., Nadal R., Antonarakis E.S. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. *Prostate* 2017;77(1):33–40. DOI: 10.1002/pros.23246.
- Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
- Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180.
- O'Sullivan J.M. ECC abstract 2561. *Eur J Cancer* 2015;51:S497–8.
- Xofigo (radium-223 dichloride). Full Prescribing Information, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, USA, 2013.
- <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.
- Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
- Keizman D., Fosboel M.O., Reichegger H. et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases: analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):289–93. DOI: 10.1038/pcan.2017.6.
- Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al. Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. Presented at: International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. April 22–27, 2017; Honolulu, HI.
- Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. Злокачественные опухоли 2015(4, спецвыпуск 2):448–54. [Belozeroва M.S., Kochetova T.Yu., Krylov V.V. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2015(4, special issue 2): 448–54. (In Russ.)].
- Kairemo K., Joensuu T., Rasulova N. et al. Evaluation of alpha-therapy with radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer – the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics (Basel)* 2015;5(3):358–68. DOI: 10.3390/diagnostics5030358.
- Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3436–48. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8404.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С., Волознев Л.В. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости. Паллиативная медицина и реабилитация 2015;(4):26–33. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Belozeroва M.S., Voloznev L.V. Features the application of different radiopharmaceuticals in patients with bone metastases. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2015;(4):26–33. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Ю. Кочетова, В.В. Крылов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

К.М. Петросян, В.А. Бирюков, С.А. Иванов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

О.Б. Карякин, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, А.Д. Каприн: получение данных для анализа, организация работ для выполнения исследования.

Authors' contributions

T.Yu. Kochetova, V.V. Krylov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme; K.M. Petrosyan, V.A. Biryukov, S.A. Ivanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

O.B. Karyakin, B.Ya. Alekseev, V.B. Matveev, A.D. Kaprin: obtaining data for analysis, organization of work for research.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Ю. Кочетова/T.Yu. Kochetova: <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>

В.В. Крылов/V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

К.М. Петросян/K.M. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

В.А. Бирюков/V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.02.2020. **Принята к публикации:** 24.03.2020.

Article submitted: 10.02.2020. **Accepted for publication:** 24.03.2020.

Возможный алгоритм ведения больных раком предстательной железы в условиях пандемии коронавирусной инфекции

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с высоким риском развития тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной терапии. Авторами представлен возможный алгоритм выбора лечебной тактики при раке предстательной железы в период пандемии COVID-19, направленный на достижение 3 основных целей: снижение риска развития жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса, уменьшение риска «пересечения» профилей нежелательных явлений, обусловленных лечением злокачественной опухоли и вирусной инфекцией, а также минимизацию риска заражения COVID-19 для больных раком предстательной железы. Предлагаемый алгоритм является личным взглядом авторов и не является официальной рекомендацией.

Ключевые слова: пандемия коронавирусной инфекции, COVID-19, лечение рака предстательной железы

Для цитирования: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Трофимова О.П., Ткачёв С.И. Возможный алгоритм ведения больных раком предстательной железы в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Онкоурология 2020;16(1):124–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-124-128



Potential algorithm of prostate cancer management during the pandemic of coronavirus infection (COVID-19)

V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.P. Trofimova, S.I. Tkachev

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

The World Health Organization has announced the coronavirus infection pandemic (COVID-19), associated with a high risk of severe complications requiring intensive care. The following is a possible algorithm for the choice of treatment tactics for prostate cancer during the COVID-19 pandemic, aimed at achieving 3 main goals: reducing the risk of life-threatening complications of the tumor process, minimizing the risk of “crossing” the profiles of adverse events associated with prostate cancer treatment and viral infection, and diminishing the risk of COVID-19 contamination for prostate cancer patients. The proposed algorithm is a personal view of the authors and is not an official recommendation.

Key words: coronavirus infection pandemic, COVID-19, prostate cancer treatment

For citation: Matveev V.B., Volkova M.I., Trofimova O.P., Tkachev S.I. Potential algorithm of prostate cancer management during the pandemic of coronavirus infection (COVID-19). Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):124–8. (In Russ.).

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с высоким риском развития тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной терапии. Онкологические заболевания, включая рак предстательной железы (РПЖ), связаны с иммуносупрессией. Большинство видов лечения злокачественных опухолей приводит к угнетению иммунитета. Согласно ранее опубликованным данным из Китая у онкологических больных COVID-19 вызывал тяжелые осложнения и смерть в 3,5 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих злокачественных опухолей [1].

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация требует взвешенного подхода к принятию решений в отношении лечения РПЖ, одного из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ниже представлен возможный алгоритм выбора лечебной тактики при РПЖ в период пандемии COVID-19, направленный на достижение 3 основных целей: снижение риска жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса, уменьшение риска «пересечения» профилей нежелательных явлений, обусловленных лечением и вирусной инфекцией, а также минимизацию риска заражения COVID-19. Предлагаемый алгоритм является

личным взглядом авторов и не является официальной рекомендацией, основан на рекомендациях и информации, опубликованных профессиональными сообществами, адаптированных для планирования помощи пациентам в период распространения COVID-19 [2, 3]. Каждое лечебное учреждение должно руководствоваться федеральными и локальными приказами и распоряжениями. Каждый врач должен руководствоваться существующими стандартами, практически рекомендациями, а также обсуждать варианты терапии и наблюдения с пациентом.

В настоящее время пациенты с РПЖ очень низкого, низкого и промежуточного риска с благоприятным прогнозом не должны проходить дальнейшие диагностические процедуры, лечение или находиться под активным наблюдением до улучшения эпидемиологической обстановки [3].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — стандартный подход к лечению клинически локализованного и, у отобранных пациентов, местно-распространенного РПЖ. Хирургическое вмешательство, выполняемое в условиях комбинированного наркоза, является фактором риска тяжелых осложнений вирусной инфекции, включая респираторные. По данным ретроспективного анализа института Джона Хопкинса, отсроченная РПЭ (более 3 мес после установки диагноза) у больных групп промежуточного и высокого риска не приводила к снижению 5-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению с пациентами, которым хирургическое лечение производилось в течение первых 3 мес после выявления РПЖ [4]. Принимая во внимание факты, приведенные выше, отсроченное выполнение РПЭ является безопасным.

Немедленная лучевая терапия (ЛТ) после РПЭ в группе высокого риска прогрессирования, направленная на увеличение выживаемости, может быть отложена [3].

Внутритканевая ЛТ (брахитерапия) — метод радикального лечения локализованного РПЖ, дистанционная ЛТ в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ) — локализованного и местно-распространенного РПЖ. Внутритканевая ЛТ проводится в условиях комбинированной анестезии и может быть отложена, как и РПЭ.

Неоадьювантная АДТ перед дистанционной ЛТ позволяет увеличить выживаемость без биохимического прогрессирования РПЖ и хорошо переносится больными. Время неоадьювантной АДТ может быть увеличено до 6–8 мес, что дает возможность отложить начало ЛТ [5]. При планировании ЛТ во время пандемии COVID-19 следует отдавать предпочтение протоколам с применением режима гипофракционирования, если данная методика не ухудшает результаты лечения. Также следует шире использовать стереотаксическую ЛТ, позволяющую провести лечение в мак-

симально короткие сроки. Поэтому у больных групп низкого/промежуточного риска РПЖ возможно проведение 3D конформной ЛТ (IMRT) в режиме 3 Гр 20 фракций ежедневно 5 дней в неделю либо стереотаксической ЛТ только на область предстательной железы в режиме 7,25–8 Гр 5 фракций ежедневно (со строгим соблюдением дозовых ограничений на нормальные ткани согласно протоколам NRGGU005, MSKCC). Для пациентов групп промежуточного/высокого риска РПЖ (T1c–3a, уровень простатического специфического антигена (ПСА) <20 нг/мл) возможно проведение ЛТ только на зону предстательной железы (3D ЛТ, IMRT) в дозе 6,1 Гр 7 фракций ежедневно 5 дней в неделю с соблюдением дозовых ограничений на прямую кишку V50 <22 %, на мочевого пузырь V60 <5 % (HYPO-RT-PC). При лечении больных РПЖ высокого риска или с метастатическим раком в возрасте старше 75 лет или старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями возможно применение схемы ЛТ 6 Гр 6 фракций еженедельно (IMRT, CPT) [6, 7].

У больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению или ЛТ, можно отложить проведение контрольного обследования до улучшения эпидемиологической ситуации. Альтернативой является выполнение анализов крови на ПСА с обсуждением результатов дистанционно.

Для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ в России разрешено применение АДТ без или в комбинации с доцетаксолом или ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (апалутамид, ожидается регистрация энзалутамида), для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ — АДТ в сочетании с химиотерапией (ХТ) (доцетаксел, кабацитаксел) или ИАС (в алфавитном порядке: абиратерон с преднизолоном, энзалутамид) [8]. Отсроченное назначение противоопухолевой терапии при метастатическом РПЖ ассоциировано с увеличением риска смерти, прогрессирования и развития осложнений опухолевого процесса [2]. Больным метастатическим РПЖ без симптомов COVID-19 и с отрицательным тестом полимеразной цепной реакции должна быть инициирована или продолжена лекарственная терапия. Стандартным режимом АДТ является применение агонистов или антагониста релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ); следует отдавать предпочтение пролонгированным депо-формам для введения 1 раз в 3 или 6 мес по сравнению с 1-месячными формами. Для снижения риска инфицирования COVID-19, иммуносупрессии и инфекционных осложнений при выборе комбинированного лечебного режима следует отдавать предпочтение пероральным препаратам, назначаемым амбулаторно, не вызывающим миелосупрессию — антиандрогенам 2-го поколения (апалутамид, энзалутамид) [9, 10]. Использование абиратерона с преднизолоном менее желательно,

Возможный алгоритм лекарственной терапии РПЖ во время пандемии COVID-19
Possible algorithm for PC therapy during the COVID-19 pandemic

Клиническая ситуация Clinical situation	Пациент без COVID-19 Patient without COVID-19		Пациент с COVID-19 Patient with COVID-19
	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): нет Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): no	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): есть Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): yes	Подтвержденный диагноз COVID-19 Confirmed COVID-19 diagnosis
Локализованный РПЖ низкого и среднего риска Localized PC, low and intermediate risk	- Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес - Distant follow-up for up to 6 months	- Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес - Distant follow-up for up to 6 months	- Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес - Distant follow-up for up to 6 months
Локализованный РПЖ высокого риска Localized PC, high risk	- Рассмотреть назначение АДТ - Consider ADT start	- Дистанционное динамическое наблюдение до 14 нед - Затем рассмотреть назначение АДТ - Distant follow-up for up to 14 weeks - After that consider ADT start	- Не рекомендована инициация лечения до выздоровления - Antitumor therapy is not recommended before recovery
Метастатический гормоночувствительный РПЖ Metastatic hormone-sensitive PC	- Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом - Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации - Допустимо назначение комбинации АДТ с доцетакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel is permitted	- Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом - Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации - Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel is not recommended	- Отложить терапию до выздоровления - Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом - Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации - Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом - Postpone therapy until recovery - ADT with apalutamide is a preferable option - ADT alone is an alternative option if administration of the combination is impossible - ADT with docetaxel is not recommended
Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ 1-я линия Metastatic castration-resistant PC 1st line therapy	- Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel is permitted if administration of other combinations is impossible	- Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel is not recommended	- Отложить терапию до выздоровления - Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом - Postpone therapy until recovery - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel is not recommended

Клиническая ситуация Clinical situation	Пациент без COVID-19 Patient without COVID-19		Пациент с COVID-19 Patient with COVID-19
	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): нет Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): no	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): есть Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): yes	Подтвержденный диагноз COVID-19 Confirmed COVID-19 diagnosis
Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ 2-я линия* Metastatic castration-resistant PC 2 nd line therapy*	- Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel or cabazitaxel is permitted if administration of other combinations is impossible	- Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended	- Отложить терапию до выздоровления - Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом - Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию - Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом - Postpone therapy until recovery - ADT with enzalutamide is a preferable option - ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible - ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended

*Выбор конкретного препарата определяется предшествующей терапией.

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; АДТ — андроген-депривационная терапия.

*The choice of the therapeutic agent is determined according to previous therapies.

Note. PC — prostate cancer; ADT — androgen deprivation therapy.

поскольку преднизолон является иммуносупрессором. Цитотоксическая ХТ должна применяться у тщательно отобранных пациентов, у которых выигрыш от применения цитостатиков превышает риск сочетания потенциальных осложнений вирусной инфекции и гематологической токсичности: частота нейтропении III–IV степеней тяжести на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ составляет 32 и 82 %, фебрильной нейтропении — 3 и 8 % соответственно (см. таблицу) [11, 12]. Пациентам с интенсивной болью, висцеральными метастазами и резистентностью к ИАС назначается ХТ в сочетании с профилактическим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [3]. Для минимизации количества визитов предпочтение следует отдавать препаратам пролонгированного действия (липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим), которые вводятся однократно после курса ХТ.

Перед назначением ЛТ с паллиативной целью необходимо убедиться в несостоятельности ранее назначенных других вариантов лечения (например,

в случае костных метастазов с болевым синдромом — подбор дозы анальгетиков и применение бисфосфонатов). Режим облучения при лечении костных метастазов 1 фракция 8 Гр должен стать основным во время пандемии даже при компрессии спинного мозга.

Мониторинг эффективности и токсичности лекарственной терапии должен осуществляться удаленно с анализом результатов ПСА, тестостерона и других лабораторных параметров для снижения частоты визитов в клинику. В случае адекватного ПСА-ответа и отсутствия симптомов можно отложить проведение лучевой диагностики до улучшения эпидемиологической ситуации.

Больные РПЖ, инфицированные COVID-19, не должны подвергаться хирургическому лечению, ЛТ и ХТ. Возможность проведения АДТ с ИАС или без них рассматривается индивидуально. Андрогенная блокада может быть продолжена при легком течении вирусной инфекции или при осложненном течении РПЖ. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 следует отменить противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
2. Ueda M., Martins R., Hendrie P.C. et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;1–4. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560.
3. Care of prostate cancer patients during the COVID-19 pandemic: recommendations of the NCCN. Available at: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf.
4. Gupta N., Bivalacqua T.J., Han M. et al. Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(2):268–74. DOI: 10.1111/bju.14659.
5. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8.
6. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
7. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
8. Клинические рекомендации по лечению рака предстательной железы Ассоциации онкологов России 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/new-clinical-guidelines>. [Clinical Guidelines for the treatment of prostate cancer of the Association of Oncologists of Russia 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/new-clinical-guidelines>. (In Russ.)].
9. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307.
10. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33.
11. 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(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв: написание текста статьи.

Authors' contributions

V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.P. Trofimova, S.I. Tkachev: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

С.И. Ткачёв/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.03.2020. Принята к публикации: 31.03.2020.

Article submitted: 10.03.2020. Accepted for publication: 31.03.2020.

