

ТОМ 16

№ 2

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2020

**Новые лазерные технологии
при лапароскопической резекции почки**

**Роль МРТ в селекции больных
для нервосберегающей радикальной
простатэктомии**

**Новые подходы к лечению
распространенного уротелиального рака:
комбинация иммунотерапии
и химиотерапии**

XV КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

состоится в Москве 30 сентября–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.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 .

2 **ТОМ 16**
'20

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. № 2. 1–172.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

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, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления Делами Президента Российской Федерации, главный уролог Управления Делами Президента Российской Федерации, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шаплагин 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

Браззи Маурицио, профессор, директор отдела урологии Региональной службы здравоохранения провинции Модена, руководитель группы Итальянского общества урологии по рекомендациям по лечению рака мочевого пузыря, секретарь Итальянского общества хирургов (Карпи, Италия)

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

Карпухин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (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 Элли, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

Хайденрайх Аксель, профессор, заведующий кафедрой урологии, онкоурологии, робот-ассистированной и специализированной урологической хирургии в Университетской клинике Кельна (Кельн, Германия)

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 16
'20

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 2. 1–172.
© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.abvpress.ru

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, The Central State Medical Academy Office the President of Russian Federation, Head of the Department of Urology, Chief Urologist of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Honored Doctor of Russian Federation (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 Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov 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, Director Urology AUSL Modena, Italy; Former Chairman European Society of Urological Oncology, Chairman Bladder Cancer Group of Italian Society of Urology, Secretary President Italian College of Surgeons (Carpi, 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, N.P. Bochkov 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 Dmitriy 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 Uro-nephrology 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 and Head of the Department of Urology, Uro-Oncology, Robot-Assisted and Specialized Urologic Surgery, University Hospital Cologne (Cologne, Germany)

Благодарность рецензентам	14
---------------------------------	----

ЛЕКЦИЯ

*Н.А. Рубцова, А.В. Мищенко, В.В. Данилов, Г.А. Гулин,
Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн*

PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии) ...	15
---	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*О.В. Ковалева, М.А. Рашидова, Д.В. Самойлова, П.А. Подлесная, Р.М. Табиев,
Н.В. Кунцевич, Г.Д. Ефремов, Б.Я. Алексеев, А.Н. Грачев*

Иммуносупрессорные особенности фенотипа стромы опухолей почки различных гистологических типов	29
--	----

*И.Б. Джалилов, В.К. Осетник, Э.М. Мамижеев, Е.В. Паршина,
С.С. Крестьянинов, М.А. Алексеев, Р.В. Орлова*

Нормотония — новое слово в лапароскопической резекции почки	36
---	----

Рецензия на статью «Нормотония — новое слово в лапароскопической резекции почки»	44
--	----

В.Н. Дубровин, А.В. Егшин, А.В. Табаков, Р.Р. Шакиров, О.В. Михайловский

Лапароскопическая резекция почки с использованием тулиевого волоконного лазера без тепловой ишемии	46
---	----

И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, Б.Я. Алексеев, В.Ю. Ермакова, Е.В. Гамеева

Сравнительный клинко-экономический анализ применения кабозантинба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов	52
---	----

Рак предстательной железы

*А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.Г. Борискин, С.А. Рева,
Д.Г. Лебедев, В.Д. Яковлев, Д.А. Виктор, А.Н. Тороповский,
В.Л. Эмануэль, С.Х. Аль-Шукри, С.Б. Петров*

Диагностическая значимость <i>PCA</i> , <i>TMPRSS2:ERG</i> и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы	65
---	----

Е.А. Соколов, Е.И. Велиев, Р.А. Велиев, Д.А. Гончарук, Е.Н. Голубцова

Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники	74
--	----

Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, Ю.В. Макарова

Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы	82
--	----

Рак мочевого пузыря

М.И. Коган, Ю.Л. Набока, А.В. Рыжкин, О.Н. Васильев
Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря 97

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук
Новые возможности терапии распространенного уротелиального рака:
комбинация атезолизумаба с химиотерапией 104

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.Б. Забродина, Э.А. Галлямов, А.В. Коваленко, А.М. Сысоев, М.Е. Бехтева
Лапароскопическая пластика мочеточников у онкологических пациентов 118

СТАТИСТИКА

*Е.И. Копыльцов, Б.Я. Алексеев, А.О. Леонова, Ю.Н. Юргель, О.В. Леонов,
И.А. Сихвардт, В.А. Водолазский, В.С. Глатко, И.А. Дурнев, И.С. Артеменков*
Состояние онкологической помощи больным раком предстательной
железы в Омской области в 2005–2010 гг. 126

ОБЗОРЫ

Б.Г. Гулиев, Р.Р. Болотоков
Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией
мочи (обзор литературы)..... 135

С.В. Котов, А.О. Простомолотов, Р.И. Гуспанов, М.С. Жиров
Факторы риска и методы профилактики лимфогенных осложнений
при онкоурологических операциях на органах малого таза
(систематический обзор)..... 144

Д.Г. Даниелян, А.А. Салимова, А.А. Буланов, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин
Поздние осложнения лечения больных с герминогенными опухолями 152

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Мещеряков, О.О. Гордеева
Замена преднизолона на дексаметазон как способ преодоления резистентности
к абиратерону при кастрационно-резистентном раке предстательной железы:
клинический случай 162

ЮБИЛЕЙ 169

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 170

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	14
--	----

LECTURE

*N.A. Rubtsova, A.V. Mishchenko, V.V. Danilov, G.A. Gulin,
B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin*

PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version)	15
---	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*O.V. Kovaleva, M.A. Rashidova, D.V. Samoilova, P.A. Podlesnaya, R.M. Tabiev,
N.V. Kuntsevich, G.D. Efremov, B.Ya. Alekseev, A.N. Gratchev*

Immunosuppressive peculiarities of stromal cells of various kidney tumor types	29
---	----

*I.B. Dzhalilov, V.K. Osetnik, E.M. Mamizhev, E.V. Parshina,
S.S. Krestyaninov, M.A. Alekseev, R.V. Orlova*

Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy.	36
---	----

Review of the article “Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy”	44
--	----

V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov, O.V. Mihaylovskiy

Laparoscopic thulium fiber laser partial nephrectomy without thermal ischemia	46
--	----

I.S. Krysanov, V.S. Krysanova, B.Ya. Alekseev, V.Yu. Ermakova, E.V. Gameeva

Comparative clinical and economic analysis of using cabozantinib as second-line therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma	52
---	----

Prostate cancer

*A.A. Musaelyan, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, A.G. Boriskin, S.A. Reva,
D.G. Lebedev, V.D. Yakovlev, D.A. Viktorov, A.N. Toropovskiy,
V.L. Emanuel, S.Kh. Al-Shukri, S.B. Petrov*

Diagnostic value of <i>PCA</i> , <i>TMPRSS2:ERG</i> and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer.	65
---	----

E.A. Sokolov, E.I. Veliev, R.A. Veliev, D.A. Goncharuk, E.N. Golubtsova

Oncological results of radical prostatectomy depending on the data of multiparametric magnetic resonance imaging and patient selection for nerve-sparing technique	74
---	----

N.A. Avxentyev, M.Yu. Frolov, Yu.V. Makarova

Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide for treatment of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer	82
--	----

Urinary bladder cancer	
<i>M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, A.V. Ryzhkin, O.N. Vasilyev</i>	
Microbiota/microbiome urine and bladder cancer	97
<i>B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk</i>	
New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atesolizumab with chemotherapy	104
UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS	
<i>N.B. Zabrodina, E.A. Gallyamov, A.V. Kovalenko, A.M. Sysoev, M.E. Bekhteva</i>	
Ureteral laparoscopic surgery in cancer patients.	118
STATISTIC	
<i>E.I. Kopyltsov, B.Ya. Alekseev, A.O. Leonova, Yu.N. Yurgel, O.V. Leonov, I.A. Sikhvardt, V.A. Vodolazskiy, V.S. Glatko, I.A. Durnev, I.S. Artemenkov</i>	
The prevalence of prostate cancer from 2005 to 2010 in terms of patient survival	126
REVIEWS	
<i>B.G. Guliev, R.R. Bolokotov</i>	
Robot-assisted radical cystectomy with urinary intestinal diversion (literature review)	135
<i>S.V. Kotov, A.O. Prostomolotov, R.I. Guspanov, M.S. Zhilov</i>	
Risk factors and methods for prevention of lymphogenic complications in oncurological operations in pelvic area (systematic review).	144
<i>D.G. Danielyan, A.A. Salimova, A.A. Bulanov, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin</i>	
Late complications of the treatment of patients with germ cell tumors	152
CLINICAL NOTE	
<i>A.A. Meshcheryakov, O.O. Gordeeva</i>	
Replacing prednisolone with dexamethasone to overcome the resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer: a clinical case	162
JUBILEE	169
INFORMATION FOR AUTHORS	170

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 РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А.А. Трякину, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 2-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 Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; S.A. Varlamov, DMSc; M.I. Volkova, DMSc; P.A. Kapnaukh, DMSc; A.A. Tryakin, DMSc; N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; K.M. Nushko, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2020.

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

PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии)

Н.А. Рубцова¹, А.В. Мищенко^{2, 3, 4}, В.В. Данилов⁴, Г.А. Гулин⁵, Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹

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;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

³Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113

Контакты: Наталья Алефтиновна Рубцова RNA17@yandex.ru

Ранее представленная система Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) была разработана на основе консенсуса, достигнутого по результатам опубликованных исследований, содержащих экспертные и аналитические заключения. Многочисленные исследования, посвященные PI-RADS v2, не только подтвердили значимость унифицированной системы в диагностике рака предстательной железы, но и выявили ряд ее недостатков. В целях устранения недостатков, допущенных в системе PI-RADS v2, были предложены некоторые нововведения. Руководящий комитет PI-RADS рекомендовал внести изменения в PI-RADS v2, сохранив при этом структуру в виде определения числа баллов для отдельных методик и использования этих баллов для получения итоговой категории. Обновленная версия была опубликована как PI-RADS v2.1 в начале 2019 г. Ожидается, что использование PI-RADS v2.1 оптимизирует, упростит оценку результатов магнитно-резонансной томографии предстательной железы и уменьшит количество ошибок интерпретации. При этом планируется продолжить дальнейшие исследования, посвященные оценке клинической значимости данной системы при выборе лечебной стратегии и наблюдении за пациентами с высоким потенциалом развития клинически значимого рака предстательной железы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рак предстательной железы, PI-RADS

Для цитирования: Рубцова Н.А., Мищенко А.В., Данилов В.В. и др. PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии). Онкоурология 2020;16(2):15–28.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-15-28



PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version)

N.A. Rubtsova¹, A.V. Mishchenko^{2, 3, 4}, V.V. Danilov⁴, G.A. Gulín⁵, B. Ya. Alekseev¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

³Scientific Clinical and Educational Center “Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine”, Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncology Center, Private Medical Center “UGMK-Health”; 113 Sheynkmana St., Ekaterinburg 620144, Russia

Previously presented Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) system was developed on the basis of consensus that was achieved by the results of published studies containing expert and analytical conclusions. Numerous studies on PI-RADS v2, not only confirmed the importance of a unified system in the diagnosis of prostate cancer, but also revealed a number of limitations. In order to eliminate flaws of PI-RADS v2, a number of potential solutions were proposed. The PI-RADS Steering Committee recommended changes in PI-RADS v2, with maintaining the structure of sequence scoring and using these scores to obtain the final category. The updated version was published as PI-RADS v2.1 at the beginning of 2019. It is expected that the use of PI-RADS v2.1 will optimize and simplify the evaluation magnetic resonance imaging of prostate and reduce the number of interpretation errors. At the same time, it is necessary to continue further studies on the assessment of the clinical significance of this system when choosing a treatment strategy and monitoring patients with a high potential for the development of clinically significant prostate cancer.

Key words: magnetic resonance imaging, prostate cancer, PI-RADS

For citation: Rubtsova N.A., Mishchenko A.V., Danilov V.V. et al. PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):15–28. (In Russ.).

Предпосылки для обновления системы PI-RADS v2

Без сомнения, концепция мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) сегодня доминирует в вопросах выявления и стратификации риска развития клинически значимого рака предстательной железы (кзРПЖ) [1, 2]. Разработаны требования по стандартизации методики сканирования и правила интерпретации [3]. Для легитимизации этих требований авторитетными сообществами специалистов ACR (American College of Radiology) и ESUR (European Society of Uroradiology) при поддержке фонда AdMeTech была создана международная экспертная группа для разработки критериев системы Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) [4]. Концепция PI-RADS v2 предложена для стандартизации техники получения изображений и правил интерпретации данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы (ПЖ), что является критически важным для взаимодействия специалистов, занимающихся диагностикой и лечением рака предстательной железы (РПЖ), и проведения многоцентровых исследований. Система PI-RADS v2 получила международное признание среди радиологического и урологического сообществ, широко используется не только в повседневной практике, но и в рамках научных исследований, результаты которых продемонстрировали ключевое значение унифицированного подхода в выявлении кзРПЖ [5–12].

Система PI-RADS v2 была разработана на основе консенсуса по опубликованным данным, результатам экспертных наблюдений и заключений. В конце 2014 г., после 3 лет разработки, система была размещена онлайн (<https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS>) для ознакомления и обсуждения и далее опубликована в начале 2016 г. [13, 14]. Впоследствии данные многочисленных исследований подтвердили ценность PI-RADS v2, но, как и ожидалось, результаты работ выявили некоторые противоречия и ограничения. Например, заключения специалистов МРТ могли достаточно сильно варьировать между собой [15, 16]. Также был отмечен ряд спорных критериев оценки, которые требовали уточнения или корректировки [17]. Кроме этого, с накоплением опыта появился новый взгляд на технические характеристики, используемые в протоколах мпМРТ.

Для решения этих вопросов руководящий комитет PI-RADS рекомендовал внести несколько изменений во 2-ю версию, обновив ее до PI-RADS v2.1 [18].

Методологические обновления различных компонентов мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

В PI-RADS v2.1 был включен ряд изменений технических параметров сканирования для повышения качества изображений мпМРТ.

Технические обновления протокола Т2-взвешенных изображений

В связи с тем, что наличие капсулы у узла гиперплазии – критерий, определяющий его характер, позволяя его отнести к «типичным» или «атипичным», отличием версии PI-RADS v2.1 от PI-RADS v2 являются более жесткие рекомендации в отношении необходимого количества плоскостей сканирования в режиме Т2-взвешенных изображений (ВИ). В обновленной версии Т2-ВИ всегда должны быть получены в аксиальной плоскости (по отношению к телу пациента или в наклонной аксиальной плоскости по оси ПЖ) и как минимум еще в одной дополнительной ортогональной плоскости (т.е. сагиттальной и/или коронарной). Такая рекомендация основана на том, что не всегда можно оценить капсулу узла по протяженности (ее наличие или фрагментарное отсутствие) на всем протяжении в одной плоскости исследования.

Технические обновления протокола диффузионно-взвешенных изображений

Для создания карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в PI-RADS v2 было рекомендовано использовать низкое значение b-фактора в пределах от 50 до 100 с/мм² в целях исключения «загрязнения» карт ИКД «перфузионными» и «Т2»-эффектами. Несколько лет назад считалось, что эти эффекты критически влияют на качество диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Впоследствии было установлено, что для некоторых МРТ-систем использование минимального b-фактора в пределах 50–100 с/мм² технически оказалось сложнее, чем значения b-фактора 0 с/мм². Также было доказано, что «перфузионные» эффекты не оказывают столь существенного влияния на клиническую интерпретацию ДВИ.

С другой стороны, установлено, что эффект диффузионного куртозиса, возникающий при использовании значений b-фактора >1000 с/мм², может существенно повлиять на расчет ИКД. Поэтому в PI-RADS v2.1 при расчете ИКД не рекомендуется использование максимального значения b-фактора >1000 с/мм² [19].

В связи с вышеизложенным в официальной формулировке PI-RADS v2.1 технические характеристики для ДВИ были зафиксированы следующим образом: «для расчета карты ИКД рекомендуется использовать одно низкое значение b-фактора, равное 0–100 с/мм² (предпочтительно 50–100 с/мм²), и одно высокое значение b-фактора 800–1000 с/мм². Максимальное значение b-фактора ≥ 1400 с/мм² также обязательно и должно быть получено при отдельном сборе данных или рассчитано при экстраполяции низких и высоких значений b-фактора. Использование максимального значения b-фактора (>1000 с/мм²) в расчете карт ИКД не рекомендовано».

Технические обновления протокола динамического контрастного усиления

Как известно, в системе PI-RADS v2 был уже сточен подход к интерпретации результатов МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ) в виде сокращения временного интервала между сбором данных ≤ 10 с (предпочтительно временное разрешение < 7 с). Однако в последующих исследованиях не была доказана дополнительная диагностическая ценность такого сбора данных [20, 21]. Также это потенциально может привести к потере качества изображений, в том числе за счет низкого пространственного разрешения. Поэтому в PI-RADS v2.1 технические требования для временного разрешения были увеличены до ≤ 15 с. Тем не менее допускается, что более частый временной интервал может быть выбран, если достигнут необходимый баланс пространственного разрешения и качества изображений.

Кроме этого, в PI-RADS v2 была указана равнозначность технологий двумерного (2D) или трехмерного (3D) способов сбора данных при ДКУ. Однако с учетом факта широкой доступности 3D-последовательностей ДКУ в современных магнитно-резонансных системах и однозначного мнения экспертного комитета о том, что 3D-сбор данных имеет преимущество в соотношении сигнал/шум, в версии PI-RADS v2.1 появилась обновленная редакция: «могут быть использованы 2D или 3D T1-ВИ с применением технологии градиентного эха (GRE), но 3D T1-ВИ GRE является более предпочтительной технологией».

Обновления критериев интерпретации

Наиболее существенные изменения критериев интерпретации данных мпМРТ в PI-RADS v2.1 по сравнению с PI-RADS v2 коснулись оценки центральной (ЦЗ), транзитной (ТЗ) зон и передней фибромускулярной стромы (ПФМС) [22]. Осуществлен пересмотр категорий 2 и 3 для ДВИ, представлены дополнения в определении критериев положительного и отрицательного паттернов ДКУ.

Обновленная оценка поражений в центральной зоне и передней фибромускулярной строме

В системе PI-RADS v2 были сформулированы критерии оценки для передней зоны (ПЗ) и ТЗ на основании доминантных последовательностей, имеющих наибольшую информативность в диагностике кЗРПЖ, с учетом гистологических особенностей строения данных анатомических структур. В версии PI-RADS v2.1 дополнительно определены критерии оценки для ЦЗ и ПФМС, что также продиктовано особенностями их визуализации, обусловленными гистологической принадлежностью и топографо-анатомическим расположением.

Центральная зона. В норме неизменная ЦЗ, по сравнению с окружающей тканью ПЗ, имеет сигнал сниженной интенсивности на T2-ВИ и карте ИКД и умеренно повышенный сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора. При ДКУ ЦЗ характеризуется отсутствием раннего накопления. Визуализация ЦЗ зависит от уровня исследования и определяется ее топографо-анатомическими особенностями. На коронарных изображениях ЦЗ определяется в форме треугольника с вершиной, обращенной к апексу. Поэтому на аксиальных срезах, полученных на уровне базальных отделов ПЖ, ЦЗ визуализируется в виде 2 симметрично расположенных структур, окружающих семявыбрасывающие протоки, тогда как на уровне средней трети ПЖ ЦЗ визуализируется как единая структура, локализованная между уретрой и семявыбрасывающими протоками, сливающимися на уровне семенного бугорка (рис. 1, 2) [23].

Ошибки диагностики, связанные с интерпретацией ЦЗ, обусловлены, с одной стороны, недостаточным пониманием анатомии либо нарушением топографо-анатомических особенностей за счет узлов гиперплазии, деформирующих и смещающих ЦЗ, с другой — небольшой частотой возникновения РПЖ в данной зоне (не превышает 3–7 % всех случаев РПЖ). Чаше встречается вторичное вовлечение ЦЗ за счет инвазивного роста опухоли, развивающейся из прилежащих отделов ПЗ или ТЗ.

Низкоинтенсивный сигнал на T2-ВИ в сочетании с низким сигналом на карте ИКД и изо-/слабоинтенсивным сигналом на ДВИ с высоким значением b-фактора при отсутствии раннего очагового усиления при ДКУ в проекции ЦЗ свидетельствует об отсутствии опухолевого роста (рис. 3). В тех случаях, когда отмечается асимметрия ЦЗ на T2-ВИ, низкий сигнал на карте ИКД сопровождается повышением сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора и появляется раннее очаговое накопление контраста при ДКУ, картина соответствует проявлениям опухолевого роста, возникшего либо непосредственно в ЦЗ, либо вторичным ее вовлечением опухолью из окружающей паренхимы ТЗ и ПЗ, что встречается значительно чаще (рис. 4).

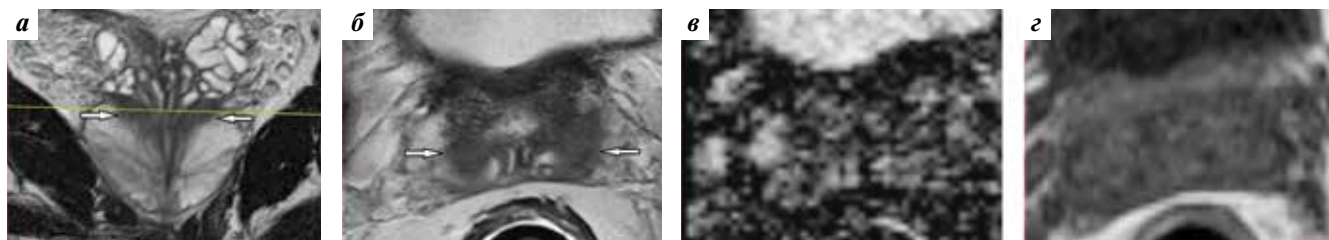


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 67 лет с верифицированным раком предстательной железы локализованным в периферической зоне справа (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 3): а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в коронарной проекции, горизонтальная линия демонстрирует уровень аксиальных срезов на уровне базальных отделов предстательной железы; б – T2-ВИ в аксиальной проекции; в – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД); г – динамическое контрастное усиление (ДКУ). На коронарных и аксиальных T2-ВИ определяются симметричные билатеральные, хорошо очерченные, однородно гипоинтенсивные структуры, соответствующие неизменной центральной зоне (стрелки), которая имеет низкоинтенсивный сигнал на карте ИКД и характеризуется отсутствием очагового контрастирования при ДКУ

Fig. 1. Prostate magnetic resonance imaging of a 67-year-old patient with histologically proven prostate cancer localized in the right peripheral zone (Gleason score is 4 + 3): а – coronal T2 weighted image (WI), the horizontal line representing the axial planes level at the base of prostate; б – axial T2-WI; в – apparent diffusion coefficient (ADC) map; г – dynamic contrast enhancement (DCE). Axial and coronal T2-WI showing symmetric bilateral, well-defined homogeneous, hypointense structures corresponding to the normal central zone (arrows), which demonstrates a hypointense signal on ADC map, without any focal contrast enhancement in DCE

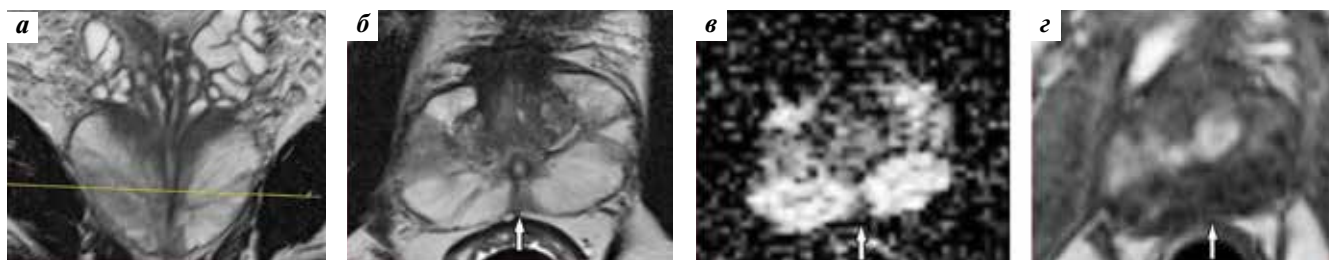


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 67 лет с верифицированным раком предстательной железы, локализованным в периферической зоне справа (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 3): а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в коронарной проекции, горизонтальная линия демонстрирует уровень аксиальных срезов на уровне средней трети железы; б – T2-ВИ в аксиальной проекции; в – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД); г – динамическое контрастное усиление (ДКУ). Неизменная центральная зона (стрелки) определяется на аксиальных T2-ВИ в виде центрально расположенной, однородно гипоинтенсивной структуры в сочетании с низкоинтенсивным сигналом на картах ИКД. В отличие от опухоли, локализованной в латеральных отделах периферической зоны правой доли предстательной железы, в неизменной центральной зоне отсутствует очаговое контрастирование при ДКУ

Fig. 2. Prostate magnetic resonance imaging of a 67-year-old patient with histologically proven prostate cancer localized in the right peripheral zone (Gleason score is 4 + 3): а – coronal T2 weighted image (WI), the horizontal line representing the axial planes at the middle third of the gland; б – axial T2-WI; в – apparent diffusion coefficient (ADC) map; г – dynamic contrast enhancement (DCE). The normal central zone (arrows) defined on axial T2-WI as well-defined homogeneous, hypointense structure in the median posterior location. The central zone demonstrates a hypointense signal on ADC maps, without any focal contrast enhancement in DCE, compared to tumor in the lateral sector of the right peripheral zone of the prostate

Передняя фибромускулярная строма. Гистологическая структура ПФМС представлена продольными гладкомышечными и фиброзными волокнами, покрывающими переднюю поверхность ПЖ в виде плотного тяжа стромальной ткани, связанной с гладкомышечными волокнами, вплетающимися в стенку мочевого пузыря. Неизменная ПФМС имеет симметричную серповидную форму на поперечном срезе и характеризуется гипоинтенсивным сигналом на T2-ВИ, картах ИКД и ДВИ с высоким значением b-фактора. Сигнальные характеристики от ПФМС схожи с таковыми от запирающих мышц или мышц тазового дна. Следует отметить, что, как и в случае с ЦЗ, при ДКУ в неизменной ПФМС будет отсутствовать раннее очаговое накопление (рис. 5). Напомним, что исходно РПЖ не может развиваться в ПФМС из-за отсутствия в ее

структуре железистой ткани, что не исключает возможности развития других гистологических типов опухолей, таких как саркома. Не исключено и вторичное вовлечение ПФМС при инвазивном росте РПЖ, исходящего из рядом расположенных отделов ТЗ и переднебоковых отделов ПЗ. Очаг опухолевого поражения в ПФМС, как правило, сопровождается асимметрией и неравномерным увеличением объема и характеризуется повышенным, по сравнению с мышцами таза, сигналом на T2-ВИ, высокой интенсивностью сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора, низкой интенсивностью сигнала на картах ИКД по сравнению с прилежащими мышцами таза и неизменной частью ПФМС, а также ранним накоплением контраста при ДКУ (рис. 6) [24]. Поскольку РПЖ не может развиваться из ПФМС, при обнаружении в ней

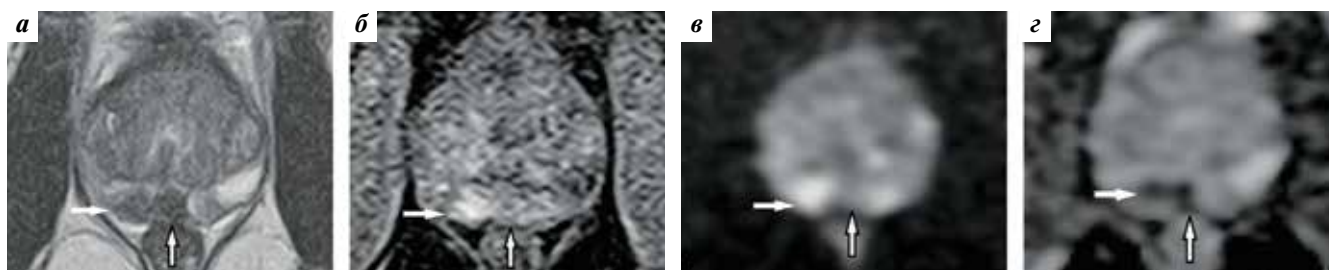


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 59 лет с верифицированным раком предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 3): а — T2-взвешенное изображение (ВИ) в аксиальной проекции на уровне средней трети предстательной железы; б — динамическое контрастное усиление (ДКУ); в — диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ); г — карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Неизменная центральная зона (вертикальные стрелки) демонстрирует низкоинтенсивный сигнал на T2-ВИ и картах ИКД, изоинтенсивный сигнал на ДВИ и отсутствие очагового контрастирования при ДКУ. Очаг клинически значимого рака в задних отделах периферической зоны правой доли предстательной железы (горизонтальные стрелки), прилежащий к центральной зоне, демонстрирует низкоинтенсивный сигнал на T2-ВИ и картах ИКД, гиперинтенсивный сигнал на ДВИ и раннее очаговое накопление контраста при ДКУ

Fig. 3. Prostate magnetic resonance imaging of a 59-year-old patient with histologically proven prostate cancer (Gleason score is 4 + 3): а — axial T2-weighted image (WI) at the middle third of the gland; б — dynamic contrast enhancement (DCE); в — diffusion-weighted image (DWI); г — apparent diffusion coefficient (ADC) map. The normal central zone (vertical arrows) shows hypointense signal on T2-WI and ADC map, isointense signal on DWI and no focal contrast enhancement in DCE. The focus of the clinically significant prostate cancer in the posterior location of the right peripheral zone (horizontal arrows) near to the central zone demonstrates a hypointense signal on T2-WI and ADC map, hyperintense signal on DWI and early focal contrast enhancement in DCE

подозрительного очага следует применять критерии PI-RADS v2.1 для ПЗ или ТЗ в зависимости от того, из какой зоны наиболее вероятно распространяется поражение [25].

Обновленная оценка транзитной зоны

Следует понимать, что доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) — клинический диагноз, отражающий наличие гиперпластического процесса, сопровождающегося формированием узлов железистой и стромальной гиперплазии в ТЗ. Признаки ДГПЖ встречаются у большинства мужчин, которым проводят МРТ при подозрении на РПЖ. Часто выраженные по данным МРТ проявления ДГПЖ существенно затрудняют определение категории PI-RADS, при этом в редакции PI-RADS v2.1 даны более четкие рекомендации по трактовке таких изменений и внесены уточнения по их критериям оценки.

Что оценивается в транзитной зоне

Согласно рекомендациям PI-RADS v2.1 в ТЗ на T2-ВИ или ДВИ должны быть оценены очаги или участки с характеристиками, которые либо ассоциированы со злокачественным поражением, либо отличаются от преобладающего окружающего фона:

- участок/зона между узлами с более выраженным ограничением диффузии, чем в окружающих тканях (на изображениях с высоким значением b-фактора и на картах ИКД);
- узел с очевидным ограничением диффузии по сравнению с фоном (на изображениях с высоким значением b-фактора и на картах ИКД);
- очаг, который отличается по структуре от других (фоновых изменений);

- узлы с отсутствием четкой капсулы, линзовидной формы или проявляющие на T2-ВИ признаки инвазии, даже если они не отличаются от окружающих тканей по ограничению диффузии.

Другие изменения в виде схожих очагов ограничения диффузии, определяемых во всей ТЗ, следует расценивать как особенность фона.

Как оцениваются изменения в транзитной зоне.

Как и в предыдущих версиях системы PI-RADS, для оценки очагов в ТЗ доминирующей последовательностью являются T2-ВИ. В PI-RADS v2 категорией 1 по T2-ВИ обозначалась неизменная ТЗ (при отсутствии узловых образований). Для «типичных» узлов при ДГПЖ (круглые, четко очерченные, полностью или частично инкапсулированные) на T2-ВИ ранее была определена категория 2. В связи с тем, что изменения в виде ДГПЖ в ТЗ присутствуют у большинства мужчин, а также ввиду малой вероятности обнаружения в «типичных» узлах ДГПЖ кзРПЖ по версии PI-RADS v2.1 выявление ДГПЖ считается условной нормой и оценивается как категория 1 (рис. 7) [26, 27]. Как и ранее, маркировать, выносить в заключение «типичные» узлы ДГПЖ необязательно. Если нет других находок, должна быть указана категория 1 по PI-RADS v2.1 (кзРПЖ крайне маловероятен).

Однако в соответствии с PI-RADS v2.1, если узлы в ТЗ не полностью или частично инкапсулированы, они признаются «атипичными», в связи с чем по T2-ВИ им присваивается категория 2.

Несмотря на то что оценка по T2-ВИ является доминирующей и определяет категорию PI-RADS в ТЗ, тем не менее, ограничение диффузии признается в PI-RADS v2.1 достаточно весомым признаком злокачественности. Ранее в соответствии с PI-RADS v2 для

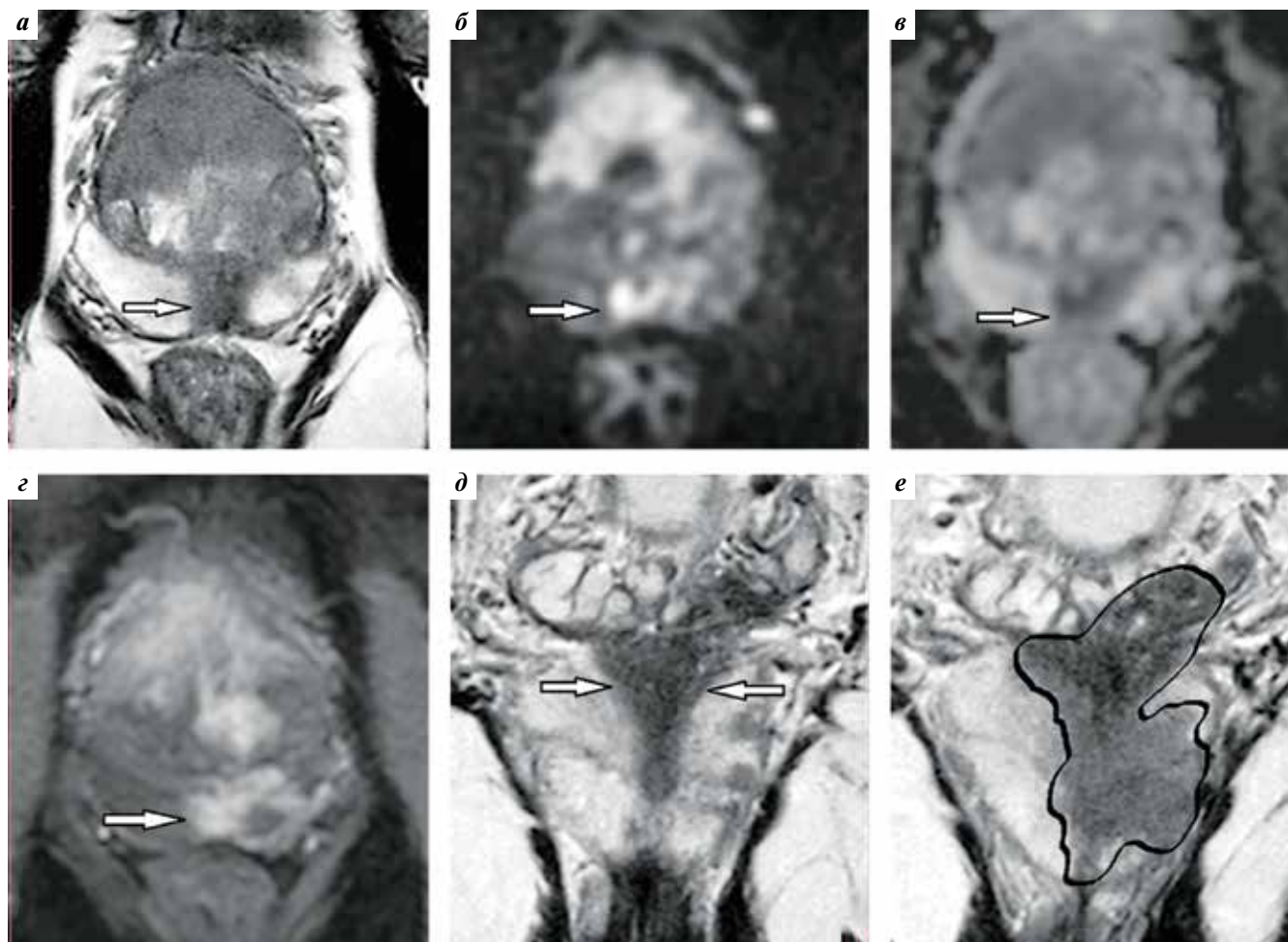


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 72 лет с верифицированным раком предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 4): а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в аксиальной проекции на уровне средней трети предстательной железы; б – диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ); в – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД); г – динамическое контрастное усиление (ДКУ); д, е – T2-ВИ в коронарной плоскости. Центральная зона, инфильтрированная опухолью (стрелки), демонстрирует низкоинтенсивный сигнал на T2-ВИ и картах ИКД, гиперинтенсивный сигнал на ДВИ и раннее очаговое накопление контраста при ДКУ. Опухолевые массы максимально локализованы в передних отделах предстательной железы, вовлекают все анатомические зоны: передняя фибромускулярная строма, транзитная, периферическая и центральная зоны, с экстрапростатической инвазией и вовлечением левого семенного пузырька (на коронарном T2-ВИ обведены черным – е)

Fig. 4. Prostate magnetic resonance imaging of a 72-year-old patient with histologically proven prostate cancer (Gleason score is 4 + 4): а – axial T2-weighted image (WI) at the middle third of the prostate; б – diffusion-weighted image (DWI); в – apparent diffusion coefficient (ADC) map; г – dynamic contrast enhancement (DCE); д, е – coronal T2-WI. The central zone is infiltrated by tumor (arrows), it demonstrates hypointense signal on T2-WI and ADC map, hyperintense signal on DWI and early focal contrast enhancement in DCE. Tumor masses are predominantly localized in the anterior parts of the prostate and involving all the anatomical zones: anterior fibromuscular stroma, transition zone, peripheral zone, central zone, with extraprostatic invasion and left seminal vesicle invasion (black shaped on coronal T2-WI – е)

очагов в ТЗ ДВИ не имели формального значения и не принимались во внимание при определении категории. На основании наблюдений именно «атипичные» узлы в ТЗ могут соответствовать РПЖ, а ДВИ могут давать дополнительную информацию при дифференциальной диагностике выявленных изменений. Поэтому в PI-RADS v2.1 ДВИ были включены в систему оценки категории при условии признания узлов ДГПЖ «атипичными», т.е. когда на T2-ВИ узлам присвоена категория 2, а на ДВИ в них отмечается выраженное ограничение диффузии (категория на

ДВИ ≥ 4), финальная категория PI-RADS должна быть повышена до 3 (рис. 8). Модифицированный алгоритм общей схемы подсчета категории для ТЗ в соответствии с системой PI-RADS v2.1 отражен в таблице.

Следует заметить, что слабое или умеренное ограничение диффузии часто встречается в большинстве инкапсулированных и неинкапсулированных узлов, выявленных в ТЗ. Такие изменения могут соответствовать участкам стромальной гиперплазии, которым присваивается категория 1 или 2 по T2-ВИ, при этом категория 3 по ДВИ, соответствующая слабому либо

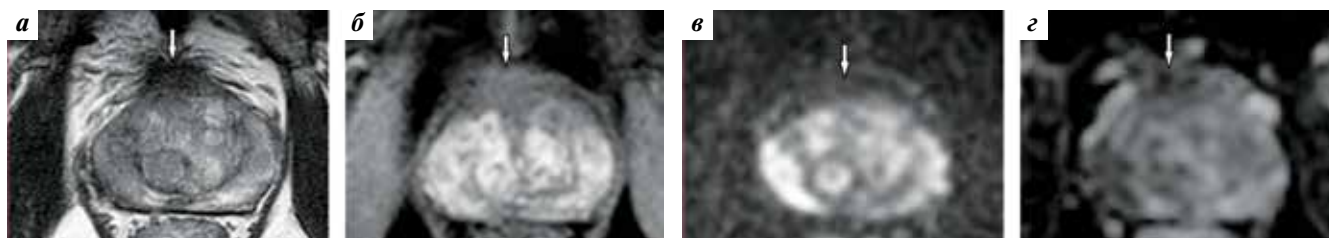


Рис. 5. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 62 лет с верифицированным раком предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 3 + 4), локализованным в периферической зоне справа: а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в аксиальной проекции на уровне средней трети предстательной железы; б – динамическое контрастное усиление (ДКУ); в – диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ); г – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на уровне средней трети предстательной железы. Неизмененная передняя фибромускулярная строма (стрелки) характеризуется низкоинтенсивным сигналом на T2-ВИ, ДВИ и карте ИКД в сочетании с отсутствием очагового контрастирования при ДКУ

Fig. 5. Prostate magnetic resonance imaging of a 62-year-old patient with histologically proven prostate cancer (Gleason score is 3 + 4) localized in the peripheral zone of the right lobe: а – axial T2-weighted image (WI) at the middle third of the prostate gland; б – dynamic contrast enhancement (DCE); в – diffusion-weighted image (DWI); г – apparent diffusion coefficient (ADC) map. The normal anterior fibromuscular stroma (arrows) shows a hypointense signal on T2-WI, DWI and ADC map, there is no focal contrast in DCE

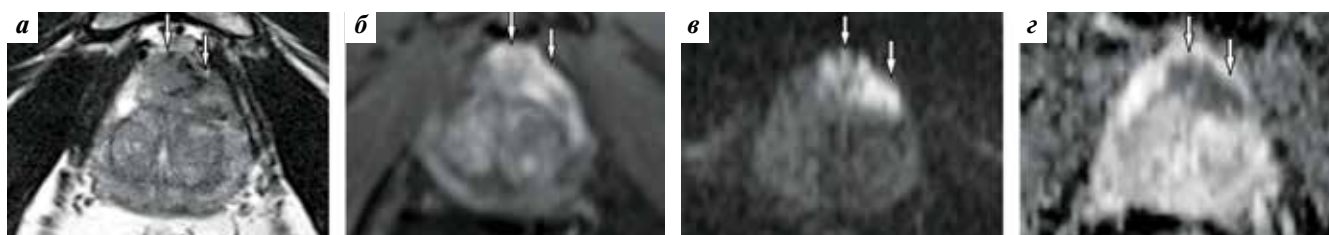


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 57 лет с верифицированным раком предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 5): а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в аксиальной проекции на уровне средней трети предстательной железы; б – динамическое контрастное усиление (ДКУ); в – диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ); г – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Передняя фибромускулярная строма инфильтрирована опухолью (стрелки), характеризующаяся выражено низкоинтенсивным сигналом на T2-ВИ и карте ИКД, высокоинтенсивным сигналом на ДВИ и фокальным контрастированием при ДКУ

Fig. 6. Prostate magnetic resonance imaging of a 57-year-old patient with histologically proven prostate cancer (Gleason score is 4 + 5): а – axial T2-weighted image (WI) at the middle third of the prostate gland; б – dynamic contrast enhancement (DCE); в – diffusion-weighted image (DWI); г – apparent diffusion coefficient (ADC) map. The anterior fibromuscular stroma involved by the tumor (arrows), characterized by a markedly hypointense signal on T2-WI and ADC map, a markedly hyperintense signal on DWI and focal contrast enhancement in DCE

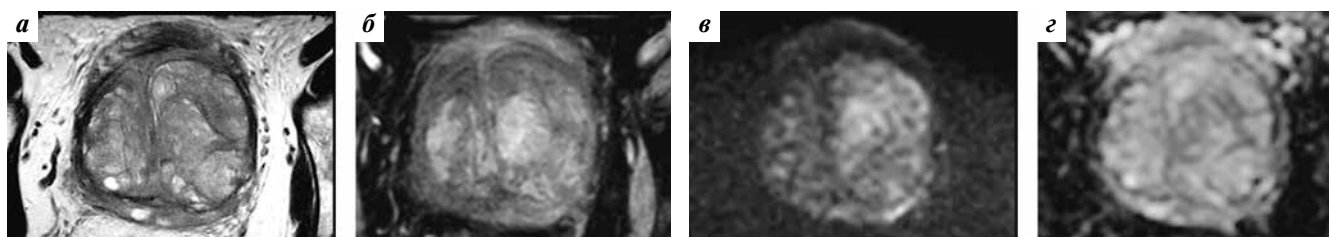


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 59 лет с подозрением на рак предстательной железы (уровень простатического специфического антигена 7,2 нг/мл): а – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости на уровне в средней трети предстательной железы; б – динамическое контрастное усиление; в – диффузионно-взвешенное изображение; г – карта измеряемого коэффициента диффузии. Транзиторная зона с «типичными» узлами доброкачественной гиперплазии (категория 1 по системе PI-RADS v2.1)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of prostate of a 59-year-old patient with suspicion prostate cancer (prostate specific antigen 7.2 ng/ml): а – axial T2-weighted image at the middle third of the prostate gland; б – dynamic contrast enhancement; в – diffusion-weighted image; г – apparent diffusion coefficient map. The transitional zone is represented by "typical" nodes of benign hyperplasia (PI-RADS v2.1 category 1)

умеренному ограничению диффузии, не повышает общую категорию (рис. 9, 10). В свою очередь, для частично инкапсулированных или неинкапсулированных узлов явное ограничение диффузии (категория по ДВИ, соответствующая 4 или 5) требует повышения общей категории до 3. При определении категории узлов по

T2-ВИ следует помнить, что оценка формы узлов и контуров выполняется не менее чем в 2 плоскостях. Овальная или сферическая форма и особенно кистозные включения являются «типичными» характеристиками для доброкачественных узлов железистой гиперплазии.

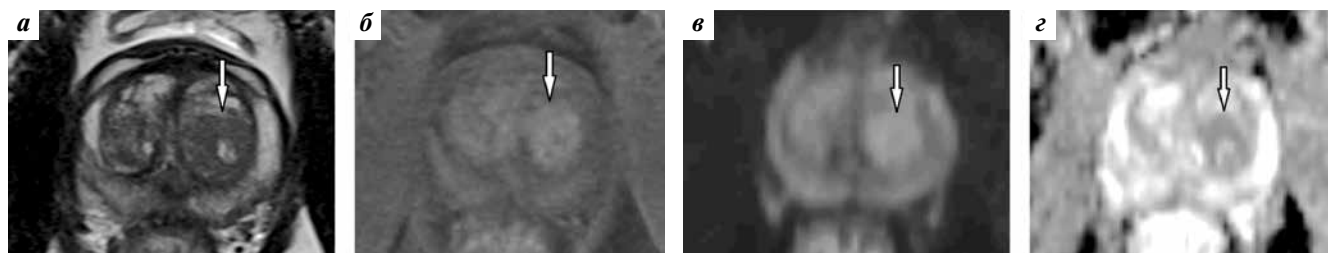


Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы у пациента 61 года с верифицированным раком предстательной железы (прицельная fusion-биопсия, сумма баллов по шкале Глисона 3 + 4) в аксиальной плоскости на одном уровне в средней части: а – T2-взвешенное изображение (ВИ); б – T1-ВИ с динамическим контрастным усилением; в – диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) с b-фактором 800; г – карта измеряемого коэффициента диффузии. Узел в транзитной зоне левой доли предстательной железы (стрелки). Узел не имеет четкой капсулы: T2 категория – 2 и ДВИ категория – 4, повышающая итоговую категорию до 3 по системе PI-RADS v2.1

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of prostate of 61-year-old patient with histologically proven prostate cancer (target fusion-biopsy, Gleason score is 3 + 4): а – axial T2-weighted image (WI) at the middle third of the prostate gland; б – dynamic contrast enhancement; в – diffusion-weighted image (DWI); г – apparent diffusion coefficient map. There is node in the transitional zone of the left lobe of prostate (arrows). The node has unclear or missing borders: T2 category – 2 and DWI category – 4, which increasing final category of PI-RADS v2.1 to 3

Система оценки категории для транзитной зоны в соответствии с системой PI-RADS v2.1

Transient zone assessment in accordance with PI-RADS v2.1

Т2-взвешенное изображение T2-weighted image	Диффузионно-взвешенное изображение Diffusion-weighted image	Динамическое контрастное усиление Dynamic contrast enhancement	Общая категория по системе PI-RADS v2.1 PI-RADS v2.1 category
1	Любая Any	Любая Any	1
2	<3	Любая Any	2
	>4	Любая Any	3
3	<4	Любая Any	3
	5	Любая Any	4
4	Любая Any	Любая Any	4
5	Любая Any	Любая Any	5

Таким образом, в PI-RADS v2.1 для очагов в ТЗ оценка по Т2-ВИ изменена следующим образом:

- категория 1 – нормальная однородная структура ТЗ, что встречается редко у мужчин среднего и пожилого возраста, или наличие округлых, полностью инкапсулированных («типичных») узлов;
- категория 2 – субтотально инкапсулированный узел или однородный узел без инкапсуляции («атипичный»), или однородный участок незначительного снижения магнитно-резонансного сигнала между окружающими узлами гиперплазии;
- категория 3 – зоны неоднородного, умеренно гипоинтенсивного сигнала с нечеткими контурами, включая те, которые не подходят под категории 2, 4 или 5 (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2);

- категория 4 – линзообразные или неправильной формы очаги однородно сниженного сигнала, <1,5 см в наибольшем измерении (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2);
- категория 5 – см. категорию 4, но очаг >1,5 см в наибольшем измерении и/или с наличием экстракапсулярной инвазии (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2).

Обновление системы в оценке диффузионно-взвешенных изображений

Опыт применения системы PI-RADS v2 показал существование проблем в оценке ДВИ при определении категорий 2 и 3. Категория 2 по ДВИ подразумевала наличие изменений с нечетким гипоинтенсивным сигналом на картах ИКД, которые в большинстве

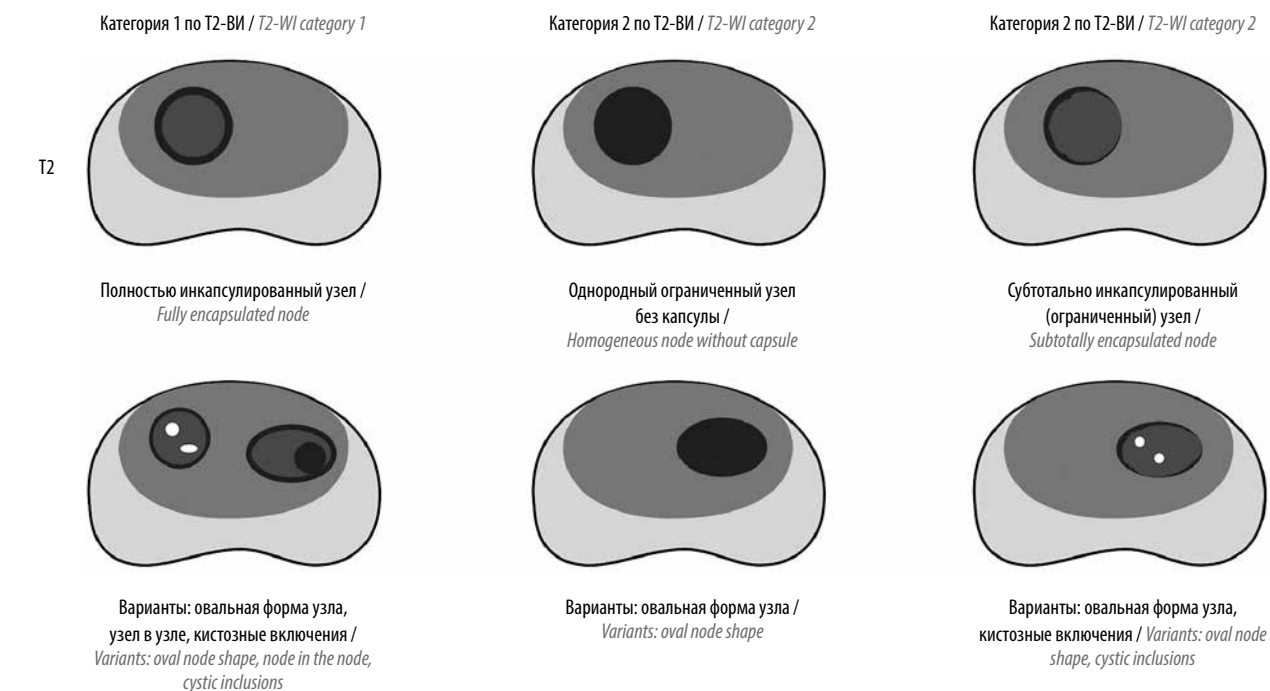


Рис. 9. Схематическое изображение характеристик «типичных» узлов в транзитной зоне в соответствии с критериями системы PI-RADS v2.1 на T2-взвешенных изображениях

Fig. 9. Scheme of "typical" nodes characteristics in the transitional zone with criteria PI-RADS v2.1 on T2-weighted images

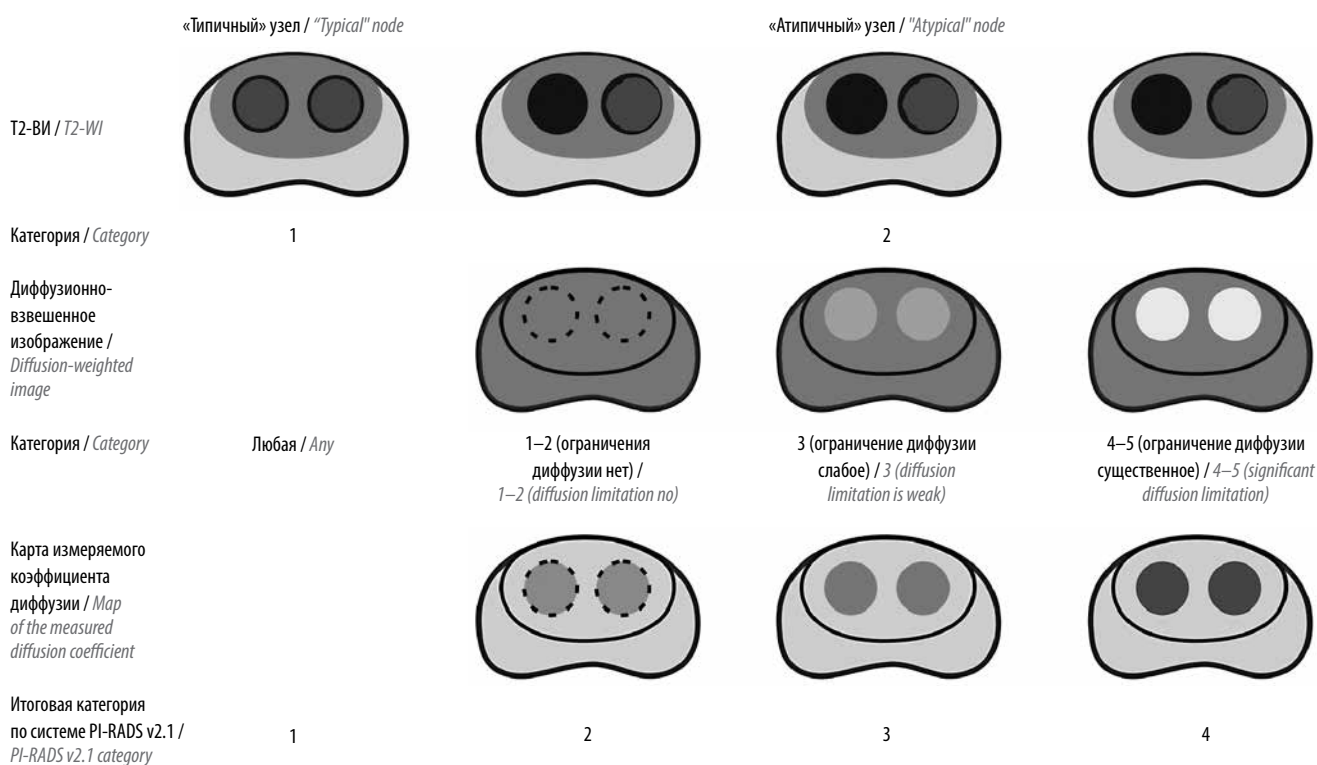


Рис. 10. Схематическое изображение итоговой оценки категории PI-RADS v2.1 для транзитной зоны. Узлы с практически изоинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях с нечеткими или отсутствующими границами (пунктирные линии), узлы с капсулой (сплошные линии), узлы без капсулы (нет линий)

Fig. 10. Scheme of the final PI-RADS v2.1 category rating for the transition zone. Nodes with mostly isointensive signal on a T2-weighted image with unclear or missing borders (dotted lines), nodes with capsule (continuous line), nodes without capsule (no lines)

случаев сочетались с нечетким гиперинтенсивным сигналом на ДВИ с высоким значением b-фактора. Кроме этого, были недостаточно сформулированы критерии термина «нечеткий» в определении категории 2 и термина «очаговый» в определении категорий 3, 4 и 5.

Как известно, определением категории 3 по ДВИ в PI-RADS v2 было очаговый слабо или умеренно гипоинтенсивный сигнал на картах ИКД в сочетании с изоинтенсивным или слабо гиперинтенсивным сигналом на ДВИ с высоким значением b-фактора. Для категории 4 определением служило выраженное очаговое снижение сигнала на картах ИКД в сочетании с выраженным повышением сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора при наибольшем диаметре очага, измеренном на картах ИКД, <1,5 см. В PI-RADS v2.1 были внесены изменения для оценочных категорий по ДВИ для всех зон:

- категория 1 — норма, когда изменения на карте ИКД и ДВИ отсутствуют (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2);
- категория 2 — участки линейной или клиновидной формы, имеющие гипоинтенсивный сигнал на карте ИКД и/или гиперинтенсивный сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора;
- категория 3 — очаги гипоинтенсивного сигнала на карте ИКД (отличающегося от окружающей паренхимы) и/или очаговый гиперинтенсивный сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора; выраженно гипоинтенсивный сигнал на карте ИКД или выраженно гиперинтенсивный сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора, но не одновременно;
- категория 4 — очаги выраженно сниженного сигнала на карте ИКД в сочетании с выраженным повышением сигнала на ДВИ; <1,5 см в наибольшем измерении (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2);
- категория 5 — см. категорию 4, но очаг >1,5 см в наибольшем измерении и/или имеется наличие экстрапростатической инвазии (формулировка без изменений по сравнению с PI-RADS v2).

Следует отдельно обратить внимание на то, что в PI-RADS v2.1 в разделе «Предостережения при интерпретации ДВИ» термин «выраженный» определяется как «более значительное изменение сигнала, чем любой другой фокус в той же зоне». Эта формулировка отражает более четкое определение для оценки категории 3 по ДВИ и должна уменьшить гипердиагностику, когда в заключении ложно выносятся завышенная итоговая категория PI-RADS 4.

Обновление критериев динамического контрастного усиления

На основании опыта использования системы PI-RADS v2 было установлено, что характеристики паттернов ДКУ имели недостаточно четкие критерии,

особенно отрицательного. Более того, были сложности в понимании формулировки «диффузное мультифокальное контрастное усиление».

При этом в новой редакции PI-RADS v2.1 критерии для положительного паттерна ДКУ остались без изменений по сравнению с PI-RADS v2 — раннее очаговое накопление, по сравнению окружающей паренхимой, соответствующее подозрительному очагу на T2-ВИ и/или ДВИ. В свою очередь, критерии для отрицательного паттерна ДКУ в PI-RADS v2.1 были изменены и имеют более конкретную формулировку: «не раннее или одновременное усиление, или диффузное мультифокальное усиление, не соответствующее очагам на T2-ВИ и/или ДВИ, или накопление, соответствующее узлам ДГПЖ в ТЗ/ПЗ». Ожидается, что это изменение уменьшит количество различий в оценке ДКУ и число случаев неоправданного повышения категории.

Роль динамического контрастного усиления. Как известно, в PI-RADS v2 ДКУ было обязательным компонентом при мпМРТ для выявления кзРПЖ [4]. С другой стороны, ДКУ не играло роли в определении категории очагов в ТЗ, однако оказывало влияние на оценку категории образований в ПЗ, когда очаговое раннее накопление контраста в ПЗ, соответствующее очагу категории 3 по ДВИ, повышало общую категорию изменений до PI-RADS 4. Тем не менее в ряде случаев ДКУ имеет существенное значение в обнаружении кзРПЖ как в ПЗ, так и в ТЗ. На практике многие эксперты рассматривают ДКУ как обязательную последовательность, особенно в случаях неудовлетворительного качества ДВИ из-за артефактов или неудовлетворительного показателя сигнал/шум [13, 14]. При этом в связи с ограниченной ролью ДКУ растет интерес к проведению МРТ ПЖ без контрастного усиления [28]. Эту методику принято называть бипараметрической МРТ (бпМРТ). Более того, в ряде недавних исследований были представлены весьма показательные данные о высокой эффективности бпМРТ при выявлении кзРПЖ у мужчин, которым прежде не выполняли биопсию [29–33], а также у мужчин с ранее отрицательным результатом биопсии [34]. Руководящий комитет PI-RADS выступает за продолжение исследований эффективности бпМРТ при различных клинических ситуациях и признает потенциальные преимущества данного метода перед мпМРТ, заключающиеся:

- в отсутствии побочных эффектов от гадолинийсодержащихся контрастных препаратов, связанных с их задержкой в организме, особенно у пациентов с нарушениями функции почек;
- сокращении общей продолжительности исследования;
- снижении затрат, что потенциально повышает доступность использования МРТ у мужчин с подозрением на РПЖ, особенно до проведения биопсии.

Однако руководящий комитет PI-RADS выражает беспокойство в отношении радикального отказа от ДКУ, так как наряду с исследованиями по информативности бмМРТ существуют работы, достоверно подтверждающие высокую чувствительность ДКУ в выявлении кзРПЖ, повышающую информативность мпМРТ [13, 14, 34]. Более того, следует заметить, что большинство исследований по бпМРТ являются проспективными, проводятся с использованием различных методологических подходов в изолированных учреждениях с участием 1 или 2 экспертов. Существуют опасения, что бпМРТ покажет меньшую эффективность в мультицентровых клинических исследованиях с большим числом специалистов, интерпретирующих МРТ. В связи с угрозой увеличения частоты случаев гиподиагностики в выявлении кзРПЖ клиническое внедрение бпМРТ остается ограниченным. Несмотря на то что руководящий комитет PI-RADS поддерживает продолжение многоцентровых проспективных исследований по сравнению информативности мпМРТ и бпМРТ с участием нескольких независимых экспертов [33, 35], на данный момент сформулированы показания для выбора мпМРТ:

- отрицательный результат биопсии при сохраняющейся динамике повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА);
- выбор тактики активного наблюдения, когда оценивается время удвоения уровня ПСА или изменяется клинический/патоморфологический статус;
- при повторных МРТ в тех случаях, когда по данным инициальной бпМРТ очаг кзРПЖ не был обнаружен, но при динамическом наблюдении клинически сохраняется подозрение на РПЖ;
- оценка на фоне вмешательств на ПЖ (биопсия/трансуретральная резекция), состояния после лечения ДГПЖ, лучевой терапии, аблации или эмболизации, в том числе лекарственной/гормональной терапии (тестостероном, 5-альфа-редуктазой и т.д.). Как известно, в этих случаях изменяется морфология ПЖ, которая должна оцениваться с помощью мпМРТ (в соответствующее время после воздействия) в целях определения очагов поражения и оценки динамики изменений;
- отягощенный семейный анамнез, при известной генетической предрасположенности и более высоких калькуляциях риска развития кзРПЖ, чем в среднем по популяции, даже если не проводилась биопсия;
- условия, потенциально снижающие качество ДВИ (протезы тазобедренных суставов, газ в кишке, тучность пациента, перистальтика и др.).

Без сомнения, ДКУ по-прежнему остается ключевой методикой в оценке местного рецидива после проведенного специализированного противоопухолевого лечения.

Использование бипараметрической магнитно-резонансной томографии при определении категории PI-RADS

При выполнении бпМРТ (в условиях отказа от ДКУ) оценка ТЗ остается без изменений. Оценка образований в ПЗ по-прежнему основывается на ДВИ, при этом категория 3 по ДВИ не может быть повышена, что способствует созданию условий, в которых доля мужчин с суммарной категорией PI-RADS 3 увеличится, а с PI-RADS 4 уменьшится. Как следствие, в этих группах пациентов изменяется соотношение прогностических категорий вероятности кзРПЖ. Широкое использование такого подхода потребует дополнительных расчетов и в последующем может привести к модификации алгоритмов диагностики РПЖ [36].

Измерение объема предстательной железы

Согласно рекомендациям PI-RADS v2 измерение объема ПЖ проводится вручную на основе формулы объема эллипсоида (максимальный переднезадний размер × максимальный поперечный размер × максимальный продольный размер × 0,52) или с помощью автоматических алгоритмов волюметрии. Точность измерения объема приобрела принципиальную важность в последние годы благодаря результатам последних исследований, в которых была продемонстрирована значимость критерия плотности ПСА в сыворотке крови (в нг/мл²), рассчитываемой по следующей формуле: сывороточный ПСА/объем предстательной железы [37, 38]. На сегодняшний день именно плотность ПСА признается большинством экспертов одним из самых надежных прогностических критериев диагностики РПЖ. При этом пороговым значением плотности ПСА считается уровень 0,151 нг/мл/см³.

Использование единого подхода к расчету объема ПЖ с помощью формулы объема эллипсоида имеет особое значение. В PI-RADS v2.1 рекомендуется измерение максимального переднезаднего размера и перпендикулярного к нему продольного размера на срединных сагиттальных Т2-ВИ, а максимальный поперечный диаметр рекомендуется измерять по аксиальным Т2-ВИ (рис. 11).

Обновления карты секторов

Карта секторов ПЖ — важнейший компонент системы унифицированных подходов, который обеспечивает междисциплинарную коммуникацию между специалистами МРТ и урологами. Предлагаемая схема является своего рода аппроксимацией ПЖ и выявленных ее изменений. На карте секторов отмечается локализация выявленных изменений в дополнение к письменному отчету. Схема сегментации, используемая в PI-RADS v2, — адаптированная карта из Руководства по МРТ ПЖ ESUR 2012 [39]. Карта иллюстрирует идеализированную «неизмененную» ПЖ, которая

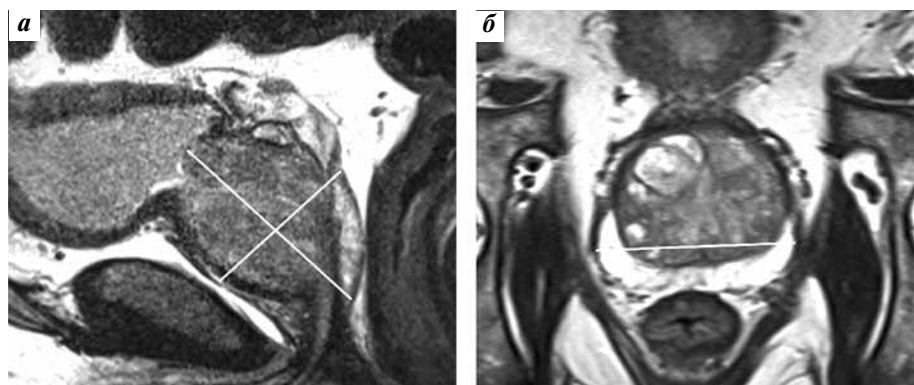


Рис. 11. T2-взвешенные изображения предстательной железы в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Измерения согласно системе PI-RADS v2.1 для расчета объема предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии: а – максимальный продольный размер и максимальный переднезадний размер; б – максимальный поперечный размер

Fig. 11. Prostate T2-weighted images in sagittal (a) and axial (b) planes. There are measurements to calculate prostate volume on magnetic resonance imaging by PI-RADS v2.1: a – maximum longitudinal dimension and maximum anterior-posterior dimension; б – maximum transverse dimension

разделена на 39 секторов: 36 для ПЖ, 2 для семенных пузырьков и 1 для наружного сфинктера уретры. В новой редакции PI-RADS v2.1 карта секторов дополнена 2 секторами, выделенными на уровне основания ПЗ: правый и левый заднемедиальные отделы – PZpm (рис. 12). Таким образом, на обновленной карте выделяют 38 секторов для ПЖ, 2 для семенных пузырьков и 1 для наружного сфинктера уретры. Кроме этого, по сравнению с предыдущей версией в дополнение к 2 новым секторам на уровне базальных отделов были внесены коррективы в расположение семявыбрасывающих протоков, изменен угол наклона проксимального отдела мочеиспускательного канала и скорректированы общие пропорции ПЖ по коронарным, сагиттальным и аксиальным магнитно-резонансным изображениям. При этом нужно помнить, что структурные изменения в виде гиперплазии и гипертрофии отдельных анатомических зон могут приводить к выраженной деформации и асимметрии ПЖ, сдавливая и деформируя окружающие структуры.

Заключение

В течение нескольких лет с момента публикации PI-RADS v2 достигнуты важные цели по стандартизации получения изображения и интерпретации МРТ ПЖ. Унифицированная система PI-RADS заслуженно получила всемирное признание в академических и клинических кругах. Кроме этого, система PI-RADS v2 была включена в различные клинические рекомендации по диагностике и лечению РПЖ и встречается в большинстве научных публикаций по всем медицинским специальностям, которые используют в своей практике интерпретацию результатов мпМРТ ПЖ. Тем не менее опыт применения PI-RADS v2 позволил выявить ряд неточностей и ограничений, которые были изложены в некоторых научных публикациях. Руководящий комитет PI-RADS рассмотрел эти пробле-

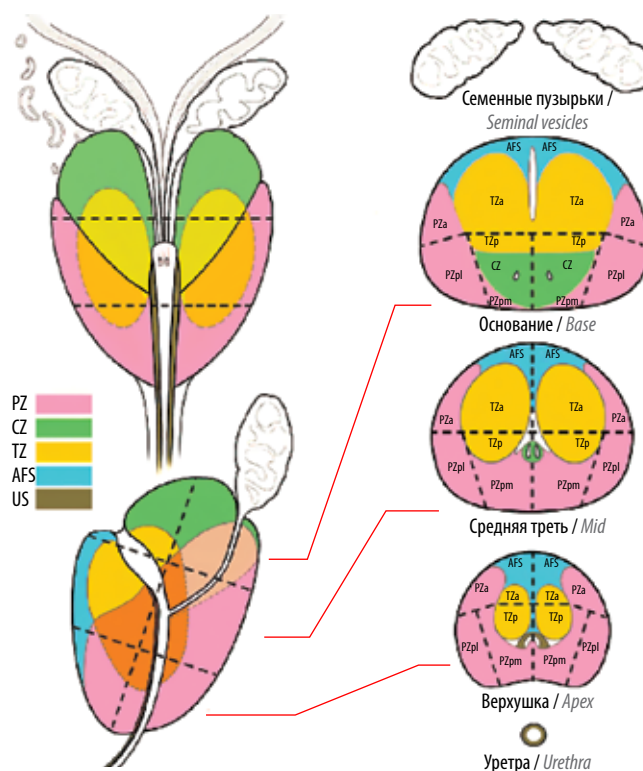


Рис. 12. Секторальная карта по PI-RADS v2.1. PZ – периферическая зона; CZ – центральная зона; TZ – транзитная зона; AFS – передняя фибромышечная строма; US – сфинктер уретры (а – передние, р – задние, л – латеральные, т – медиальные отделы)

Fig. 12. PI-RADS v2.1 sectoral map. PZ – peripheral zone; CZ – central zone; TZ – transient zone; AFS – anterior fibromuscular stroma; US – urethral sphincter (a – anterior portion, p – posterior portion, l – lateral portion, m – medial portion)

мы и предложил пути их решения в виде обновленной версии PI-RADS v2.1. Предполагается, что принятие модификации PI-RADS v2.1 улучшит междисциплинарное взаимодействие и сделает оценку по системе PI-RADS еще более эффективной. Генерация PI-RADS v.3

ождается по мере накопления необходимого клинического опыта и системного анализа проведенных научных исследований. Руководящий комитет PI-RADS

крайне заинтересован, приветствует и настоятельно рекомендует проведение исследований в целях анализа ценности и ограничений PI-RADS v2.1.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Renard-Penna R., Rouviere O., Puech P. et al. Current practice and access to prostate MR imaging in France. *Diagn Interv Imaging* 2016;97(11):1125–9. DOI: 10.1016/j.diii.2016.06.010.
- Oberlin D.T., Casalino D.D., Miller F.H., Meeks J.J. Dramatic increase in the utilization of multiparametric magnetic resonance imaging for detection and management of prostate cancer. *Abdom Radiol* 2017;42(4):1255–8. DOI: 10.1007/s00261-016-0975-5.
- Gupta R.T., Spilseth B., Froemming A.T. How and why a generation of radiologists must be trained to accurately interpret prostate mpMRI. *Abdom Radiol* 2016;41(5):803–4. DOI: 10.1007/s00261-016-0745-4.
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- Мищенко А.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. и др. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADS v2. *Онкоурология* 2016;12(1):81–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89. [Mishchenko A.V., Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya. et al. A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance imaging according to the PI-RADS v2 guidelines. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):81–9. (In Russ.)].
- Spilseth B.D., Patel G.S., Taneja N.U. et al. A comparison of radiologists' and urologists' opinions regarding prostate MRI reporting: results from a survey of specialty societies. *Am J Roentgenol* 2018;210(1):101–7. DOI: 10.2214/AJR.17.18241.
- Purysko A.S., Bittencourt L.K., Bullen J.A. et al. Accuracy and inter-observer agreement for Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2, for the characterization of lesions identified on multiparametric MRI of the prostate. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(2):339–49. DOI: 10.2214/AJR.16.17289.
- Seo J.W., Shin S.J., Taik Oh.Y. et al. PI-RADS version 2: detection of clinically significant cancer in patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(1):W1–9. DOI: 10.2214/AJR.16.16981.
- Mehralivand S., Bednarova S., Shih J.H. et al. Prospective evaluation of Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2 using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group system. *J Urol* 2017;198(3):583–90. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.131.
- Woo S., Suh C.H., Kim S.Y. et al. Diagnostic performance of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2017;72(2):177–88. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.042.
- Padhani A.R., Weinreb J., Rosenkrantz A.B. et al. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 status update and future directions. *Eur Urol* 2019;75(3):385–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.05.035.
- Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И. и др. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2017;13(1):122–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-122-133. [Kossov Ph.A., Chernyaev V.A., Akhverdiev G.I. et al. Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnostics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):122–33. (In Russ.)].
- Greer M.D., Shih J.H., Lay N. et al. Validation of the dominant sequence paradigm and role of dynamic contrast-enhanced imaging in PI-RADS version 2. *Radiology* 2017;285(3):859–69. DOI: 10.1148/radiol.2017161316.
- Rosenkrantz A.B., Babb J.S., Taneja S.S., Ream J.M. Proposed adjustments to PI-RADS version 2 decision rules: impact on prostate cancer detection. *Radiology* 2017;283(1):119–29. DOI: 10.1148/radiol.2016161124.
- Greer M.D., Brown A.M., Shih J.H. et al. Accuracy and agreement of PIRADSV2 for prostate cancer mpMRI: a multireader study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(2):579–85. DOI: 10.1002/jmri.25372.
- Rosenkrantz A.B., Ginocchio L.A., Cornfeld D. et al. Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: a multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology* 2016;280(3):793–804. DOI: 10.1148/radiol.2016152542.
- Rosenkrantz A.B., Oto A., Turkbey B., Westphalen A.C. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), version 2: a critical look. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1179–83. DOI: 10.2214/AJR.15.15765.
- Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
- Rosenkrantz A.B., Padhani A.R., Chenevert T.L. et al. Body diffusion kurtosis imaging: basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(5):1190–202. DOI: 10.1002/jmri.24985.
- Ream J.M., Doshi A.M., Dunst D. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: an intraindividual assessment of the effect of temporal resolution on qualitative detection and quantitative analysis of histopathologically proven prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(5):1464–75. DOI: 10.1002/jmri.25451.
- Othman A.E., Falkner F., Weiss J. et al. Effect of temporal resolution on diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the prostate. *Invest Radiol* 2016;51(5):290–6. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000234.
- Громов А.И., Капустин В.В. Практические подходы к использованию системы PI-RADS v2.1 при выполнении магнитно-резонансной томографии предстательной железы. *Медицинская визуализация* 2019;(3):107–25. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-107-125. [Gromov A.I., Kapustin V.V. Practical approaches to using the PI-RADS v2.1 system when performing magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Medicinskaya vizualizaciya = Medical Imaging* 2019;(3):107–25. (In Russ.)].
- Vargas H.A., Akin O., Franiel T. et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology* 2012;262(3):894–902. DOI: 10.1148/radiol.11110663.
- Ward E., Baad M., Peng Y. et al. Multiparametric MR imaging of the anterior

- fibromuscular stroma and its differentiation from prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42(3):926–34. DOI: 10.1007/s00261-016-0951-0.
25. Bouye S., Potiron E., Puech P. et al. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate* 2009;69(1):105–13. DOI: 10.1002/pros.20859.
 26. Turkbey B., Huang R., Vourganti S. et al. Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients. *BJU Int* 2012;110(11):1642–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11469.x.
 27. Chesnais A.L., Niaf E., Bratan F. et al. Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. *Clin Radiol* 2013;68(6):e323–30. DOI: 10.1016/j.crad.2013.01.018.
 28. Sabouri S., Chang S.D., Goldenberg S.L. et al. Comparing diagnostic accuracy of luminal water imaging with diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer: a quantitative MRI study. *NMR Biomed* 2019;32(2):e4048. DOI: 10.1002/nbm.4048.
 29. Boesen L., Nørgaard N., Løgager V. et al. Assessment of the diagnostic accuracy of biparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer in biopsy-naïve men: the Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) study. *JAMA Netw* 2018;1(2):e180219. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0219.
 30. Jambor L., Bostrom P.J., Taimen P. et al. Novel biparametric MRI and targeted biopsy improves risk stratification in men with a clinical suspicion of prostate cancer (IMPROD trial). *J Magn Reson Imaging* 2017;46(4):1089–95. DOI: 10.1002/jmri.25641.
 31. Cuocolo R., Stanzione A., Rusconi G. et al. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naïve patient population. *Eur J Radiol* 2018;104:64–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.05.004.
 32. Weiss J., Martirosian P., Notohamprojo M. et al. Implementation of a 5-minute magnetic resonance imaging screening protocol for prostate cancer in men with elevated prostate-specific antigen before biopsy. *Invest Radiol* 2018;53(3):186–90. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000427.
 33. Barth B.K., De Visschere P.J.L., Cornelius A. et al. Detection of clinically significant prostate cancer: short dual-pulse sequence versus standard multiparametric MR imaging – a multireader study. *Radiology* 2017;284(3):725–36. DOI: 10.1148/radiol.2017162020.
 34. Krishna S., McInnes M., Lim C. et al. Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 for the detection of peripheral zone Gleason score 3 + 4 = 7 cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(6):W365–73. DOI: 10.2214/AJR.17.17964.
 35. Kuhl C.K., Bruhn R., Kramer N. et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen. *Radiology* 2017;285(2):493–505. DOI: 10.1148/radiol.2017170129.
 36. Junker D., Steinkohl F., Fritz V. et al. Comparison of multiparametric and biparametric MRI of the prostate: are gadolinium-based contrast agents needed for routine examinations? *World J Urol*. In press. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2428-y>.
 37. Lee S.J., Oh Y.T., Jung D.C. et al. Combined analysis of biparametric MRI and prostate-specific antigen density: role in the prebiopsy diagnosis of Gleason score 7 or greater prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(3):W166–72. DOI: 10.2214/AJR.17.19253.
 38. Mehralivand S., Shih J.H., Rais-Bahrami S. et al. A magnetic resonance imaging-based prediction model for prostate biopsy risk stratification. *JAMA Oncol* 2018;4(5):678–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5667.
 39. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.

Вклад авторов

Н.А. Рубцова: написание текста рукописи, получение и подготовка иллюстраций;
 А.В. Мищенко, Б.Я. Алексеев: обзор публикаций по теме статьи;
 В.В. Данилов: написание текста рукописи;
 Г.А. Гулин: обзор публикаций по теме, получение и подготовка иллюстраций;
 А.Д. Каприн: анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Rubtsova: article writing, receiving and preparing illustrations;
 A.V. Mishchenko, B.Ya. Alekseev: reviewing of publications of the article's theme;
 V.V. Danilov: article writing;
 G.A. Gulin: reviewing of publications of the article's theme, receiving and preparing illustrations;
 A.D. Kaprin: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>
 А.В. Мищенко / A.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7626-7567>
 В.В. Данилов / V.V. Danilov: <https://orcid.org/0000-0002-9902-9414>
 Г.А. Гулин / G.A. Gulin: <https://orcid.org/0000-0001-9889-2593>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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: 20.04.2020. Принята к публикации: 18.05.2020.

Article submitted: 20.04.2020. Accepted for publication: 18.05.2020.

Иммunosuppressorные особенности фенотипа стромы опухолей почки различных гистологических типов

О.В. Ковалева¹, М.А. Рашидова¹, Д.В. Самойлова¹, П.А. Подлесная¹, Р.М. Табиев^{1, 2}, Н.В. Кунцевич³,
Г.Д. Ефремов³, Б.Я. Алексеев³, А.Н. Грачев^{1, 3}

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

²ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА им. К.И. Скрябина»;
Россия, 109472 Москва, ул. Академика Скрябина, 23;

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

Контакты: Алексей Николаевич Грачев alexei.gratchev@gmail.com

Введение. Почечно-клеточная карцинома представляет собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, характеризующуюся высокой васкуляризованностью и иммуногенностью. Иммуноterapia совершила прорыв в лечении данной патологии, однако недостаточность выработки критериев ее применения не позволяет добиться еще больших успехов. Известно, что в успехе иммунотерапии немаловажную роль играет опухолевая строма. Среди различных гистологических типов опухолей почки строма светлоклеточного варианта почечно-клеточной карциномы изучена достаточно подробно. Однако остальные гистологические типы практически не изучены.

Цель исследования — описание иммуносупрессорного фенотипа стромы опухолей почки различных гистологических типов.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы опухолей, полученные от 44 больных почечно-клеточным раком различных гистологических типов (16 образцов хромофобного, 15 образцов светлоклеточного и 13 образцов папиллярного рака почки). В исследуемых образцах иммуногистохимически проведена оценка экспрессии маркеров опухолевой стромы, а именно CD68, CD206, PU.1, CD3, IDO1 и PD-L1.

Результаты. Анализ общего числа макрофагов, ассоциированных с опухолью, показал, что наименьшее их количество наблюдается в образцах хромофобного рака почки, в то время как в образцах светлоклеточного рака их количество наибольшее. Для Т-клеток отмечена похожая ситуация: наибольшее число CD3⁺-клеток наблюдается в светлоклеточных опухолях. В хромофобных и папиллярных опухолях их количество снижено. Также папиллярные опухоли характеризуются практически полным отсутствием экспрессии PD-L1 и IDO1 по сравнению с другими гистологическими типами опухолей почки. Также мы показали, что для PU.1 наблюдается сильная положительная корреляция его количества с локализацией, как и для CD68. Таким образом, PU.1 можно использовать в качестве общего маркера для описания стромальных макрофагов в опухолях почки.

Заключение. Результаты исследования показали, что опухоли почки различных гистологических типов сильно и значимо отличаются по составу своего микроокружения. Это, несомненно, необходимо учитывать при выборе иммунной терапии в лечении данной патологии.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, хромофобный рак почки, папиллярный рак почки, макрофаг, Т-клетка, иммуносупрессия

Для цитирования: Ковалева О.В., Рашидова М.А., Самойлова Д.В. и др. Иммуносупрессорные особенности фенотипа стромы опухолей почки различных гистологических типов. Онкоурология 2020;16(2):29–35.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-29-35



Immunosuppressive peculiarities of stromal cells of various kidney tumor types

O. V. Kovaleva¹, M. A. Rashidova¹, D. V. Samoilova¹, P. A. Podlesnaya¹, R. M. Tabiev^{1, 2}, N. V. Kuntsevich³,
G. D. Efremov³, B. Ya. Alekseev³, A. N. Gratchev^{1, 3}

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

²Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K. I. Scriabin; 23 Akademika Scriabina St.,
Moscow 109472, 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

Background. Renal cell carcinoma is a heterogeneous group of tumors characterized by high vascularization and immunogenicity. Immunotherapy has made a breakthrough in the treatment of this pathology, however, the lack of development of criteria for its use does not allow

to achieve even greater success. It is known that the tumor stroma plays an important role in the success of immunotherapy. Among the various histological types of kidney tumors, the stroma of the clear cell renal cell carcinoma has been studied in sufficient detail. However, the remaining histological types are practically not studied.

Objective: description of the immunosuppressive phenotype of the stroma of kidney tumors of various histological types.

Materials and methods. The study included tumor samples obtained from 44 patients with renal cell carcinoma of various histological types (16 samples of chromophobe cancer, 15 samples of clear cell and 13 samples of papillary renal cell carcinoma). The method of immunohistochemistry evaluated the expression of tumor stromal markers, namely CD68, CD206, PU.1, CD3, IDO1 and PD-L1 in the studied samples.

Results. Analysis of the total number of macrophages associated with the tumor showed that the smallest number is observed in samples of chromophobe renal cancer, while in the samples of clear cell cancer their number is greatest. A similar situation is observed for T-cells: the largest number of CD3⁺ cells is observed in clear cell tumors. In chromophobe and papillary tumors, their number is reduced. Papillary tumors are also characterized by an almost complete absence of expression of PD-L1 and IDO1 compared to other histological types of kidney tumors. We also showed that for PU.1 there is a strong positive correlation between its quantity and localization, as in CD68. Thus, PU.1 can be used as a general marker for describing stromal macrophages in kidney tumors.

Conclusion. The study showed that kidney tumors of various histological types strongly and significantly differ in the composition of their microenvironment. These data, of course, must be considered when choosing immune therapy in the treatment of this pathology.

Key words: clear cell renal cancer, chromophobic kidney cancer, papillary kidney cancer, macrophage, T-cell, immunosuppression

For citation: Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Samoilova D.V. et al. Immunosuppressive peculiarities of stromal cells of various kidney tumor types. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):29–35. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточная карцинома представляет собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, возникающих из эпителиальных клеток почечных канальцев, которая охватывает 85 % всех первичных новообразований почек. Наиболее распространенными подтипами почечно-клеточных карцином являются светлоклеточный почечно-клеточный, папиллярный и хромофобный рак [1]. Возникновение и развитие первичной опухоли почки зависят от ее микроокружения, представленного клетками различных типов, основные из которых – клетки иммунной системы. Анализ иммунных стромальных клеток опухоли с помощью различных гистологических и иммунологических методов подтверждает их значимость в развитии и прогрессировании опухолевого процесса.

В целом почечно-клеточный рак является высоко-васкуляризированным и иммуногенным типом опухоли. Ингибирование образования сосудов антиангиогенной терапией, а также стимуляция иммунной системы иммунотерапией произвели революцию в терапевтическом лечении в последние годы. Именно ввиду распространения методов иммунотерапии возникает необходимость дополнительного понимания роли иммунных клеток стромы опухоли в ее ответе на терапию.

Среди основных компонентов опухолевой стромы рака почки 1-е место занимают макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО) [2]. Эти клетки поддерживают рост опухоли и ее предрасположенность к метастазированию посредством производства протеаз, способных ремоделировать внеклеточный матрикс [3]. Также крайне важную роль для данного типа опухоли играют различные типы Т-клеток и эндотелиальные клетки.

Среди различных гистологических типов опухолей почки строма светлоклеточного варианта почечно-клеточной карциномы изучена достаточно подробно. Однако для остальных гистотипов информации крайне мало.

Цель исследования — изучение и описание основных иммунологических компонентов стромы опухолей почки различных гистотипов.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы опухолей, полученные от 44 больных почечно-клеточным раком, проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина: 16 образцов хромофобного, 15 образцов светлоклеточного и 13 образцов папиллярного рака. Распределение пациентов по полу, возрасту и стадии заболевания представлено в табл. 1. Диагностика основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии.

Иммуногистохимическое исследование CD68, CD206, PU.1, CD3, IDO1 и PD-L1. Иммуногистохимическое исследование выполнено по стандартной методике на срезах опухолевой ткани. Для демаскировки антигена использовали Трис-EDTA буфер (рН 9,0) (ПраймБиоМед, Россия). Первичные антитела к CD206 (HPA004114; Sigma, США, 1:2000 dilution), PU.1 (Clone 9G7; Cell Signaling Technology, США, 1:200 dilution), PD-L1 (clone E1L3N; Cell Signaling Technology, США, 1:200 dilution), CD68 (clone GR021, 61-0184 Genemed, США, 1:100 dilution), CD3 (61-0011 Genemed, США, 1:100 dilution), IDO1 (clone D5J4E, Cell Signaling Technology, США, 1:200 dilution) инкубировали

в течение 60 мин. Использовали систему детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов (n = 44)

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients (n = 44)

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, лет: Age, years:		
≤60	25	57
>60	19	43
Пол: Gender:		
мужской male	27	61
женский female	17	39
Стадия: Stage:		
I–II	41	93
III–IV	3	7
N–	44	100
N+	0	0
M–	44	100
M+	0	0

Для PD-L1 оценивали экспрессию в опухолевых клетках. В качестве PD-L1-положительных рассматривали образцы с уровнем экспрессии PD-L1 >1 % в опухолевых клетках.

Результаты анализа общей экспрессии CD68, CD206, PU.1, CD3 и IDO1 выражали с учетом количества антигенположительных клеток (0 – <1 %; 1 – <10 %; 2 – 11–50 %; 3 – >50 %). Для дальнейшего анализа проводили объединение групп в группы с низкой (0–1) и высокой (2–3) экспрессией.

Методы статистического анализа. Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета статистических программ GraphPad Prism v. 8.3. Достоверность различий наблюдаемых признаков в изучаемых группах определяли с использованием χ^2 -критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для сравнения фенотипа опухолей почки провели анализ экспрессии основных макрофагальных (CD68, PU.1, CD206), Т-клеточных (CD3) и дополнительных иммуносупрессорных маркеров (PD-L1 и IDO1) в 44 образцах рака почки различных гистологических типов.

CD68 и PU.1 были использованы в качестве общих макрофагальных маркеров. CD68 хорошо охарактеризован в литературе и широко применяется для описания макрофагов [4]. PU.1 – транскрипционный фактор, участвующий в гематопоэтической дифференцировке [5], на сегодняшний день не относится к общеизвестным макрофагальным маркерам и имеет некоторые ограничения в использовании, однако результаты наших исследований свидетельствуют в пользу того, что он может быть использован наравне с CD68 для описания опухолевой стромы рака почки. CD206 был выбран нами как классический маркер MAO (M2-фенотип) [3].

Подавляющее большинство исследованных образцов содержало большое количество макрофагов.

Мы показали, что различные гистологические типы опухолей почки значимо отличаются по количеству макрофагов, их инфильтрирующих (табл. 2). Так, в группе образцов папиллярного рака почки все образцы содержали высокое количество CD68⁺-клеток. Аналогичная картина наблюдалась для образцов светлоклеточного почечно-клеточного рака: 87 % образцов содержали высокое количество CD68⁺-макрофагов. Для хромофобного рака ситуация существенно отличалась. Образцы данного типа опухолей

Таблица 2. Анализ количества макрофагов в образцах почечно-клеточного рака различных гистологических типов

Table 2. Macrophage analysis in different histological types of renal carcinoma

Гистологический тип Histology	CD68			PU.1		
	Высокое, n (%) High, n (%)	Низкое, n (%) Low, n (%)	p	Высокое, n (%) High, n (%)	Низкое, n (%) Low, n (%)	p
Папиллярный Papillary	13 (100)	0		13 (100)	0	
Хромофобный Chromophobe	6 (38)	10 (62)	0,0003*	8 (50)	8 (50)	0,0002*
Светлоклеточный Clear cell	13 (87)	2 (13)		15 (100)	0	

*Статистически значимое различие.

*Statistically significant.

были инфильтрированы CD68⁺-макрофагами в значительно меньшей степени.

Далее был проведен анализ CD206⁺-макрофагов и IDO1⁺-эндотелиальных клеток (табл. 3). Показано, что в образцах светлоклеточного рака содержится большее количество CD206⁺-клеток. Для других исследованных гистологических вариантов продемонстрировано противоположное. Образцы хромофобного и папиллярного рака содержат в основном низкое количество CD206⁺-макрофагов (77 и 62 % образцов соответственно).

Результаты исследования IDO1 показали его преимущественную экспрессию в опухолевых эндотелиальных клетках и полное отсутствие в самих опухолевых клетках. Количество IDO1⁺-клеток значительно варьировало в группах опухолей различных гистотипов. Так, при папиллярном раке наблюдается низкая экспрессия исследованного фермента, в то время как в группе светлоклеточного рака — преимущественно высокая.

Для Т-клеток в целом ситуация была аналогична макрофагам: в образцах присутствовало достаточно большое количество CD3⁺-Т-клеток. Наибольшее количество наблюдалось в группе светлоклеточного и па-

пиллярного рака. По аналогии с макрофагами для хромофобных опухолей немного чаще характерна низкая инфильтрация CD3⁺-Т-клеток (табл. 4).

Экспрессия PD-L1 (CD274) лежит в основе механизма ухода опухоли из-под иммунологического надзора для многих типов опухолей, в том числе почечно-клеточного рака [6]. Препараты, блокирующие PD-L1 или его рецептор, уже применяются в клинике, и экспрессия PD-L1 может использоваться для предсказания ответа на терапию. Результаты анализа экспрессии PD-L1 в опухолях почки различных гистологических типов показали, что данный белок не экспрессируется в исследованных образцах папиллярного рака, в то время как его экспрессия составляет 44 и 40 % для хромофобных и светлоклеточных опухолей соответственно (см. табл. 4).

Отдельно необходимо отметить новый потенциальный общий маркер макрофагов — PU.1. На основании того, что PU.1 в опухолях экспрессируется преимущественно в макрофагах, в проведенном исследовании использовали его в качестве маркера MAO.

Корреляционный анализ экспрессии некоторых маркеров макрофагов в образцах опухолей почки различных гистологических типов показал, что PU.1

Таблица 3. Анализ количества M2-макрофагов и экспрессии IDO1 в образцах почечно-клеточного рака различных гистологических типов

Table 3. Tumor associated macrophages and IDO1 expression in different histological types of renal carcinoma

Гистологический тип Histology	CD206			IDO1		
	Высокое, n (%) High, n (%)	Низкое, n (%) Low, n (%)	p	Высокое, n (%) High, n (%)	Низкое, n (%) Low, n (%)	p
Папиллярный Papillary	3 (23)	10 (77)	0,0003*	0	13 (100)	<0,0001*
Хромофобный Chromophobe	6 (38)	10 (62)		5 (31)	11 (69)	
Светлоклеточный Clear cell	14 (93)	1 (7)		12 (80)	3 (20)	

*Статистически значимое различие.

*Statistically significant.

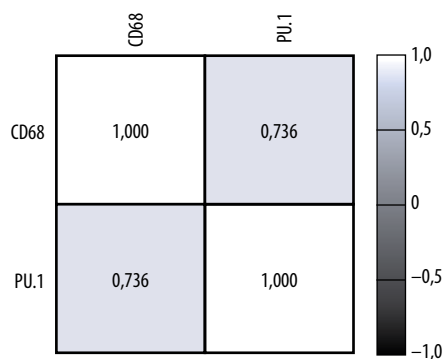
Таблица 4. Анализ количества Т-клеток и экспрессии PD-L1 в образцах почечно-клеточного рака различных гистологических типов

Table 4. T-cell and PD-L1 expression analysis in different histological types of renal carcinoma

Гистологический тип Histology	CD3			PD-L1		
	Высокое, n (%) High, n (%)	Низкое, n (%) Low, n (%)	p	Экспрессия, n (%) Expression, n (%)	Нет экспрессии, n (%) No expression, n (%)	p
Папиллярный Papillary	9 (69)	4 (31)	0,04*	0	13 (100)	0,0203*
Хромофобный Chromophobe	7 (44)	9 (56)		7 (44)	9 (56)	
Светлоклеточный Clear cell	13 (87)	2 (13)		6 (40)	9 (60)	

*Статистически значимое различие.

*Statistically significant.



Корреляционный анализ между экспрессией PU.1 и CD68 (коэффициент корреляции Спирмена), $r = 0,736$; $p < 0,0001$
Correlation analysis of PU.1 and CD68 expression (Spearman's rank correlation), $r = 0,736$; $p < 0,0001$

значимо положительно коррелирует с CD68 ($r = 0.736$; $p < 0,0001$) (см. рисунок).

Как видно из представленных данных, для PU.1 наблюдается сильная положительная корреляция его количества с локализацией, как и для CD68. Таким образом, PU.1 можно использовать в качестве общего маркера для описания стромальных макрофагов в опухолях почки.

Обсуждение

Почечно-клеточный рак широко известен как гетерогенное заболевание, охватывающее различные гистологические подтипы [7]. Светлоклеточный рак почки является наиболее распространенным подтипом и составляет более 80 % опухолей, возникающих из почечного эпителия [8]. Остальные злокачественные новообразования эпителия почек, в совокупности называемые нецитоплазматическими RCC (non-ccRCC), включают несколько подтипов, таких как папиллярный RCC (10–15 %), RCC хромофобный (5 %) и более редкие формы, такие как Xp11.2-транслокация RCC, неклассифицированный RCC и собирающая протоковая карцинома (WHO Kidney Cancer-Pathological Classification IARC press, Lyon, France, 2004).

Почечно-клеточный рак относится к группе высокоиммуногенных опухолей, несущих от 5 до 10 соматических мутаций ДНК, что обуславливает высокую чувствительность этих опухолей к ингибиторам контрольных точек. Устойчивость к терапии данным классом препаратов может быть обусловлена секрецией иммуносупрессорных метаболитов. Например, IDO1 (индол-амин-2,3-диоксигеназа-1), стимулируя катаболизм триптофана, супрессируют Т-клеточный иммунитет. Увеличение экспрессии IDO1 ведет к увеличению содержания концентрации кинуренина, что приводит к привлечению регуляторных Т-клеток в опухоль и супрессии иммунного ответа. Детальные знания фенотипа опухолевой стромы помогут преодолеть сложно-

сти существующей терапии почечно-клеточного рака. Именно поэтому данное исследование сосредоточено на изучении фенотипа опухолевой стромы 3 основных гистологических типов опухолей почек.

Первой и основной популяцией изученных нами опухолевых клеток явились MAO. Макрофаги, как и многие другие иммунные эффекторные клетки, существуют в виде множества подтипов с различными паттернами экспрессии поверхностных маркеров и секретируемых факторов. Роль, которую макрофаги играют в опухолевом микроокружении, зависит от их фенотипа. Они подразделяются на 2 основных типа, хотя это является предметом споров и некоторые исследователи описывают существование множества подтипов [9]. Первый тип — «классически активированные», или M1-подобные макрофаги. Данный тип макрофагов является провоспалительным и, как полагают, оказывает противоопухолевые эффекты посредством продуцирования интерлейкинов 12 и 23, интерферона γ , активных форм кислорода и азота [10]. M2-подобные макрофаги ингибируют M1-подобные MAO и способствуют ремоделированию тканей посредством продукции интерлейкина 10, трансформирующего ростового фактора β , фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α и индукции ангиогенеза [11]. Во многих опухолях инфильтрирующие макрофаги преимущественно относятся к «альтернативному» M2-подобному типу, обеспечивая иммуносупрессивную среду, подходящую для роста опухоли [12].

Все MAO, включая как M1-, так и M2-подобные подтипы, могут быть идентифицированы и количественно определены с помощью иммуногистохимического окрашивания на CD68, тогда как M2-подобные макрофаги характеризуются наличием дополнительных маркеров, например CD206. Мы изучили взаимосвязь между плотностью MAO и различными гистологическими типами опухолей почки у 44 пациентов. Показали, что подавляющее большинство исследованных образцов сильно инфильтрированы CD68⁺-клетками. Наибольшее количество макрофагов наблюдается в образцах светлоклеточного и папиллярного рака почки. Для хромофобного рака мы впервые продемонстрировали содержание значительно меньшего количества макрофагов по сравнению с другими гистологическими группами. При анализе CD206⁺ M2-макрофагов мы наблюдали следующее. Если для светлоклеточных опухолей почки выявлено большое количество CD206⁺ в исследованных образцах, то для папиллярного рака картина была противоположной (только в 23 % образцов наблюдалось большое количество CD206⁺). Интересно отметить, что светлоклеточный и папиллярный рак почки в целом характеризовались содержанием большого количества CD68⁺. Для хромофобного рака для CD206 ситуация оказалась аналогична CD68:

приблизительно половина образцов характеризовалась высоким содержанием CD206, а половина — низким. Таким образом, можно сделать вывод о том, что различные гистологические типы опухолей почки отличаются по количеству и фенотипу инфильтрирующих их макрофагов.

В настоящем исследовании мы также провели анализ количества CD3⁺-лимфоцитов в различных гистологических типах опухолей почки. Анализ показал, что образцы светлоклеточного рака содержат наибольшее количество CD3⁺-клеток. Образцы папиллярного рака содержат немного меньше CD3⁺-клеток, что в целом согласуется с данными литературы, где показаны не очень сильные различия в этих группах [13]. Для хромофобного рака, в отличие от остальных по аналогии с макрофагами, характерно меньшее содержание Т-клеток в целом.

Еще одним иммуносупрессорным механизмом опухолевой стромы является взаимодействие PD-1/PD-L1. Связывание PD-L1 с его рецептором, PD-1, генерирует ингибирующие сигналы, что приводит к уходу опухоли из-под иммунологического надзора. Поскольку иммунотерапия получила распространение в терапии почечно-клеточного рака, исследованию экспрессии данного белка посвящено достаточное количество современных работ.

Р.Н. Thompson и соавт. одними из первых описали экспрессию PD-L1 при светлоклеточном раке почки. В проведенном исследовании экспрессия PD-L1 ассоциирована с агрессивным фенотипом опухоли (большими размером, стадией и градацией по Фурману), а также с повышенной летальностью [14]. В целом экспрессия PD-L1 в светлоклеточном раке почки может быть независимым фактором плохого прогноза [15]. Для более редких гистологических типов опухолей почки известно значительно меньше. Т.К. Choueiri и соавт. первыми описали значение и уровень экспрессии данного белка при хромофобном, папиллярном и некоторых других видах рака почки. В целом папиллярный и хромофобный рак характеризуется более низкой экспрессией PD-L1 по сравнению со светлоклеточным вариантом [16]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, а именно бо́льшая экспрессия PD-L1 наблюдается в образцах светлоклеточного рака почки и более низкая — в других исследованных гистологических типах.

IDO1 является одним из известных иммуномодуляторов, вовлеченных в процесс избегания опухолью

иммунного ответа. Мы провели анализ экспрессии IDO1 в опухолях почки различных гистологических вариантов. Результаты показали, что анализируемые группы образцов значительно отличаются друг от друга. Наибольшая экспрессия IDO1 наблюдалась в образцах светлоклеточного рака почки. По данным литературы известно, что для светлоклеточного варианта рака почки экспрессия IDO1 коррелирует с ответом на терапию ниволумабом и лучшей выживаемостью [17]. Для хромофобного и папиллярного варианта данные по экспрессии IDO1 практически отсутствуют. В нашем исследовании показано, что в образцах папиллярного рака отсутствует экспрессия IDO1, а в образцах хромофобного рака обнаруживается в 30 % случаев.

Также мы использовали PU.1 в качестве маркера макрофагов. Необходимо отметить, что PU.1 не является высокоспецифичным маркером макрофагов. Однако стоит подчеркнуть, что многие маркеры опухолевого микроокружения пересекаются как между клетками микроокружения, так и с опухолевыми клетками, что не препятствует их использованию. Высокая экспрессия PU.1 наблюдается, помимо макрофагов, также в зрелых В-клетках. Во всех остальных клетках лимфоидного и миелоидного инфильтрата опухоли PU.1 присутствует в значительно меньшем количестве. В-клеток в опухолях почки значительно меньше по количеству по сравнению с различными типами макрофагов. Все вышесказанное и полученные результаты позволяют с некоторыми ограничениями пробовать использование PU.1 в качестве общего маркера макрофагов в опухолях почки. Еще одно явное преимущество применения данного маркера — его ядерная локализация. Все общеизвестные маркеры (CD68, CD163 и др.) выявляются в виде мембранной и цитоплазматической окраски, что делает достаточно затруднительным проведение двойных окрашиваний. Таким образом, PU.1 представляется достаточно перспективным для использования в качестве маркера макрофагов при раке почки.

Заключение

Результаты исследования показали, что опухоли почки различных гистологических типов сильно и значительно отличаются по составу своего микроокружения. Несомненно, что для повышения эффективности существующей терапии достаточно перспективной представляется оценка данных отличительных особенностей опухолевой стромы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9.
2. Kovaleva O.V., Samoilova D.V., Shitova M.S., Gratchev A. Tumor associated macrophages in kidney cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2016;2016:9307549. DOI: 10.1155/2016/9307549.
3. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J. et al. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodeling and phagocytosis in type-2 macrophages. *Scand J Immunol* 2005;61(1):10–7. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01524.x.
4. Holness C.L., Simmons D.L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood* 1993;81(6):1607–13.
5. Mak K.S., Funnell A.P., Pearson R.C., Crossley M. PU.1 and haematopoietic cell fate: dosage matters. *Int J Cell Biol* 2011;2011:808524. DOI: 10.1155/2011/808524.
6. Jiang X., Wang J., Deng X. et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer* 2019;18(1):10. DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4.
7. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *New Eng J Med* 2005;353(23):2477–90. DOI: 10.1056/NEJMra043172.
8. Choueiri T.K. Renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(4):xiii–xiv. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.06.001.
9. Chevrier S., Levine J.H., Zanotelli V.R.T. et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell* 2017;169(4):736–49.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.016.
10. Duray A., Demoulin S., Hubert P. et al. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:701657. DOI: 10.1155/2010/701657.
11. Gratchev A., Schledzewski K., Guillot P. et al. Alternatively activated antigen-presenting cells: molecular repertoire, immune regulation, and healing. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(5):272–9. DOI: 10.1159/000056357.
12. Hao N.B., Lu M.H., Fan Y.H. et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:948098. DOI: 10.1155/2012/948098.
13. Geissler K., Fornara P., Lautenschlager C. et al. Immune signature of tumor infiltrating immune cells in renal cancer. *Oncoimmunology* 2015;4(1):e985082. DOI: 10.4161/2162402X.2014.985082.
14. Thompson R.H., Gillett M.D., Cheville J.C. et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(49):17174–9. DOI: 10.1073/pnas.0406351101.
15. Thompson R.H., Dong H., Kwon E.D. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clinical Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):709s–15s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1868.
16. Choueiri T.K., Fay A.P., Gray K.P. et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(11):2178–84. DOI: 10.1093/annonc/mdl445.
17. Seeber A., Klinglmaier G., Fritz J. et al. High IDO1 expression in tumor endothelial cells is associated with response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2018;109(5):1583–91. DOI: 10.1111/cas.13560.

Вклад авторов

О.В. Ковалева: получение данных, анализ данных, написание текста статьи;
 М.А. Рашидова, Д.В. Самойлова, П.А. Подлесная, Р.М. Табиев: получение данных;
 Н.В. Кунцевич: сбор материала, получение данных;
 Г.Д. Ефремов: сбор материала, написание текста статьи;
 Б.Я. Алексеев: написание текста статьи;
 А.Н. Грачев: разработка и планирование работы, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.V. Kovaleva: obtaining data, analysis of data, article writing;
 M.A. Rashidova, D.V. Samoilova, P.A. Podlesnaya, R.M. Tabiev: obtaining data;
 N.V. Kuntsevich: material collection, obtaining data;
 G.D. Efremov: material collection, article writing;
 B.Ya. Alekseev: article writing;
 A.N. Gratchev: development and work planning, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
 М.А. Рашидова / M.A. Rashidova: <https://orcid.org/0000-0002-3267-4232>
 Д.В. Самойлова / D.V. Samoilova: <https://orcid.org/0000-0001-5639-0835>
 П.А. Подлесная / P.A. Podlesnaya: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5546>
 Р.М. Табиев / R.M. Tabiev: <https://orcid.org/0000-0002-8732-8660>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-09069 мк).

Financing. The study was performed with the support of Russian Foundation for Basic Research (grant No. 18-29-09069 мк).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 bio-medical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.03.2020. **Принята к публикации:** 19.06.2020.

Article submitted: 23.03.2020. **Accepted for publication:** 19.06.2020.

Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки

И.Б. Джалилов¹, В.К. Осетник^{1, 2}, Э.М. Мамижев¹, Е.В. Паршина¹, С.С. Крестьянинов¹,
М.А. Алексеев¹, Р.В. Орлова²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий
им. Н.И. Пирогова; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199106 Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., 8а

Контакты: Владислав Константинович Осетник osetnik@bk.ru

Введение. Резекция почки минимально-инвазивным способом является «золотым стандартом» в лечении злокачественных опухолей I стадии. На сегодняшний день существует большое количество методик выполнения резекции почки. Желание разработать технику операции, которая бы включала все положительные характеристики и не имела ограничений в использовании, привело к созданию нормотонической резекции почки без ишемии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 45 пациентов. В 1-ю группу были включены 24 (53,3 %) пациента после лапароскопической нормотонической резекции почки без ишемии, во 2-ю – 21 (46,7 %) больной, которому была выполнена лапароскопическая гипотоническая резекция почки без ишемии. У всех пациентов проведена оценка таких хирургических показателей, как продолжительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации. Для оценки почечной функции до операции использовали формулу расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-EPI.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим показателям. Также пациенты были равномерно распределены по сложности выполняемой резекции согласно нефрометрической шкале RENAL. Острое почечное повреждение существенно чаще встречалось среди пациентов, прооперированных в условиях интраоперационной гипотонии: относительный риск 5,4 (95 % доверительный интервал 1,59–20,55), отношение шансов 11,3 (95 % доверительный интервал 2,04–59,2) ($p = 0,007$). В 1-й группе среднее время операции составило 130 мин (интерквартильный размах (ИКР) 110–140 мин), во 2-й группе – 150 мин (ИКР 115–227,5 мин) ($p = 0,0159$). Средний объем кровопотери при лапароскопической нормотонической резекции почки без ишемии был значительно меньше, чем при гипотонической резекции, и составил 125 мл (ИКР 50–200 мл) и 450 мл (ИКР 200–750 мл) соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. В нашем исследовании лапароскопическая нормотоническая резекция почки зарекомендовала себя как возможная альтернатива имеющимся на сегодняшний день техникам резекции. Однако для использования данной методики в клинической практике требуются дальнейшее изучение и валидация.

Ключевые слова: резекция почки, функция почки, острое почечное повреждение, резекция без ишемии

Для цитирования: Джалилов И.Б., Осетник В.К., Мамижев Э.М. и др. Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2020;16(2):36–43.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43



Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy

I.B. Dzhalilov¹, V.K. Osetnik^{1, 2}, E.M. Mamizhev¹, E.V. Parshina¹, S.S. Kreстьяninov¹, M.A. Alekseev¹, R.V. Orlova²

¹Saint Petersburg State University Hospital; 154 Fontanka River Embankment, Saint Petersburg 190103, Russia;

²Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 8a 21st liniya V. O., Saint Petersburg 199106, Russia

Background. Minimally invasive partial nephrectomy is the gold standard in the treatment of stage I malignant tumors. To date, there are a large number of techniques for performing partial nephrectomy. The desire to develop a technique that included all the positive characteristics and had no restrictions on use led to the creation of a normotonic zero ischaemia partial nephrectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of 45 patients was performed. 1st group included 24 (53.3 %) patients after laparoscopic normotonic zero ischaemia partial nephrectomy. 2nd group included 21 (46.7 %) patients who underwent laparoscopic hypotonic zero ischaemia partial nephrectomy. All patients evaluated such surgical parameters as the surgery time, the blood loss, and the duration of hospitalization. To assess pre-operative renal function, the CKD-EPI equation was used to calculate estimate glomerular filtration rate.

Results. All patients were demographically comparable. Patients were also evenly distributed in terms of resection complexity according to the RENAL nephrometric scale. Acute kidney injury rate was significantly higher in the hypotension group: relative risk 5.4 (95 % confidence interval 1.59–20.55), odds ratio 11.3 (95 % confidence interval 2.04–59.2); $p = 0.007$. In 1st group, the average operation time was 130 min (Q1–Q3 110–140), and in 2nd group, 150 min (Q1–Q3 115–227.5); $p = 0.0159$. The average volume of blood loss during laparoscopic zero

ischaemia partial nephrectomy was significantly less than during hypotonic partial nephrectomy: 125 ml (Q1–Q3 50–200) and 450 ml (Q1–Q3 200–750) respectively, $p < 0.0001$.

Conclusion. In our study, laparoscopic normotonic zero ischaemia partial nephrectomy proved to be a possible alternative to existing resection techniques today. But to use this technique in clinical practice, further study and validation is required.

Key words: partial nephrectomy, kidney function, acute kidney injury, zero ischaemia

For citation: Dzhililov I.B., Osetnik V.K., Mamizhev E.M. et al. Normotension — new approach in laparoscopic partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):36–43. (In Russ.).

Введение

Резекция почки минимально-инвазивным способом (лапароскопическим или роботическим) является «золотым стандартом» в лечении злокачественных опухолей I стадии [1]. Такая методика позволяет сохранить функцию почек практически на дооперационном уровне при тех же онкологических показателях, как при радикальной нефрэктомии.

На сегодняшний день существует большое количество методик выполнения резекции почки. В то время как онкологические показатели техник мало отличаются, такие характеристики, как функция почек после операции, объем кровопотери, частота осложнений, могут значимо варьировать.

Сохранение функции почки на должном уровне — одна из приоритетных задач при различных техниках резекции почки. Существует 3 фундаментальных фактора, от которых зависит функция почки в долгосрочной перспективе: функция почки до операции, объем почечной ткани, сохраненной после операции, а также время тепловой ишемии [2, 3].

Одним из наиболее часто используемых в практике методов резекции почки является резекция, при которой выполняется временное пережатие сосудов почки (или тепловая ишемия), что необходимо для обеспечения бескровного поля во время вмешательства [4]. Принято считать, что время тепловой ишемии менее 30 мин безопасно для почки, но при этом есть данные, показывающие, что даже кратковременное нарушение кровоснабжения приводит к значимой потере функции почки [5].

Техника резекции почки без ишемии (zero ischaemia) стала решением для врачей, стремящихся к сохранению функции почки у пациентов [5]. Термин «резекция почки без ишемии» включает несколько разных видов операции, в том числе гипотоническую резекцию почки без ишемии. При этом происходит индуцированное анестезиологом снижение системного артериального давления организма без пережатия почечной ножки [6]. Такая техника является предпочтительной на сегодняшний день, но также имеет ограничения из-за невозможности выполнения индуцированной гипотонии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [7].

Желание разработать технику операции, которая бы включала все положительные характеристики

и не имела ограничений в использовании, привело к созданию нормотонической резекции почки без ишемии.

Материалы и методы

На базе Санкт-Петербургского государственного университета, Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова был проведен ретроспективный анализ данных 45 пациентов, которым выполнена лапароскопическая резекция почки без ишемии. В экспериментальную группу (1-я группа) были включены 24 (53,3 %) пациента после лапароскопической нормотонической резекции почки без ишемии. Операцию проводили без пережатия сосудов почки любого порядка, а также с поддержанием среднего артериального давления (САД) ($\text{САД} = 1/3 \times \text{систолическое артериальное давление} + 2/3 \times \text{диастолическое артериальное давление}$) в физиологических границах для пациента (снижение САД не более чем на 20 % от привычного), но не менее 65 мм рт. ст. В контрольную группу (2-я группа) был включен 21 (46,7 %) пациент, которому выполнена лапароскопическая гипотоническая резекция почки без ишемии. Во время операции также отсутствовал этап пережатия почечных сосудов, но всем пациентам проводили медикаментозную гипотонию организма до САД менее 65 мм рт. ст. (но не менее 50 мм рт. ст.), что достигалось различными путями:

- увеличением подачи дозы ингаляционного анестетика (севофлуран) до 1,3–1,5 минимальной альвеолярной концентрации;
- увеличением дозы симпатолитиков (нитроглицерин) на 0,1 мкг/кг/мин с титрованием до целевого уровня управляемой гипотонии.

Все операции выполнялись 2 хирургами.

Исследование было одобрено этическим комитетом клиники, все пациенты подписали информированное добровольное согласие перед оперативным вмешательством.

Пациенты обеих групп проходили лечение в рамках протокола ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, ранняя реабилитация после операции) [8]. К основным пунктам данного протокола можно отнести следующие: беседа перед операцией, в ходе которой пациент получал всю информацию о предстоящем лечении

и принципах ранней реабилитации; до вмешательства не проводится механическая подготовка кишечника, последний прием пищи у пациента не менее чем за 6 ч; введение раствора глюкозы за 2 ч до операции; антибиотико- и тромбопрофилактика. Во время операции используют анестетики короткого действия, рутинно не применяют дренажи, а также поддерживается нормотермия организма. В послеоперационном периоде не используют назогастральные зонды, выполняют раннее удаление катетеров, происходит ранняя мобилизация пациентов, применяют неопиоидные анальгетики, раннее пероральное питание.

У всех пациентов оценивали такие хирургические показатели, как продолжительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации.

Для оценки почечной функции до операции использовали формулу расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) СКД-EPI [9]. Наличие острого почечного повреждения (ОПП) в течение первых 48 ч после операции определяли согласно классификации KDIGO 2012 как увеличение уровня креатинина сыворотки более чем на 26,5 мкмоль/л от исходного значения [10].

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению применяли критерий Шапиро—Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, описывали как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); переменные, распределение которых отличалось от нормального, — с помощью значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1—Q3). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна—Уитни. Сравнение номинальных данных проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона. В случаях, когда число наблюдений в любой из ячеек 4-польной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий применяли точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатели относительного риска и отношения шансов (ОШ) с расчетом границ 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проводили с применением программы GraphPad v. 8. Оценивали двусторонний уровень значимости. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были сопоставимы по демографическим показателям (табл. 1). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 57 (46,8–63,8) лет, 2-й — 62,5

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 24) 1 st group (n = 24)	2-я группа (n = 21) 2 nd group (n = 21)	p
Возраст*, лет Age*, years	57 (46,8–63,8)	62,5 (57,3–67,8)	0,061
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	16 (66,7) 8 (33,3)	7 (33,3) 14 (66,7)	0,053
Стадия TNM, n (%): TNM stage, n (%): T1a T1b T2	16 (66,6) 7 (29,2) 1 (4,2)	14 (66,7) 6 (28,6) 1 (4,7)	0,995
Группа риска по шкале RENAL, n (%): RENAL risk group, n (%): низкий low промежуточный intermediate высокий high	13 (54,2) 10 (41,7) 1 (4,2)	13 (61,9) 7 (33,3) 1 (4,8)	0,848
Уровень креатинина до операции**, мкмоль/л Creatinine level before surgery**, $\mu\text{mol/l}$	97,9 $\pm$ 20,0	102,5 $\pm$ 15,3	0,399
Скорость клубочковой фильтрации до операции**, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate before**, ml/min/1.73 m ²	86,85 $\pm$ 16,6	80,36 $\pm$ 14,9	0,25
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertonic disease, n (%)	19 (79,2)	21 (100)	0,051
Сахарный диабет, n (%) Diabetes, n (%)	8 (33,3)	10 (47,6)	0,502

*Данные представлены в виде медианы (интерквартильный размах). **Данные доступны у 34 пациентов, представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

*Data are presented as median (Q1–Q3). **Data are available in 34 patients, presented as mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$).

(57,3–67,8) года ($p = 0,061$). В 1-й группе было 16 (66,7 %) мужчин и 8 (33,3 %) женщин, во 2-й — 7 (33,3 %) мужчин и 14 (66,7 %) женщин ($p = 0,053$). Для распределения пациентов по стадии TNM использовали классификацию AJCC 8. В 1-й группе светлоклеточный рак почки T1a был верифицирован у 16 (66,7 %) пациентов, T1b — у 7 (29,2 %), T2 — у 1 (4,2 %). Во 2-й группе

светлоклеточный рак T1a был верифицирован у 14 (66,7 %) пациентов, T1b – у 6 (28,6 %), T2 – у 1 (4,7 %) ($p = 0,995$).

Пациенты были также равномерно распределены по сложности выполняемой резекции согласно нефрометрической шкале RENAL. Так, в 1-й группе 13 (54,2 %) пациентов относились к группе низкого риска, 10 (41,7 %) – промежуточного риска, 1 (4,2 %) – высокого риска. Во 2-й группе 13 (61,9 %), 7 (33,3 %) и 1 (4,8 %) пациент относились к группам низкого, промежуточного и высокого риска соответственно ($p = 0,848$).

Резекция R0 по данным патоморфологического исследования была описана во всех случаях обеих групп.

До операции уровень креатинина у пациентов 1-й группы составил $97,9 \pm 20,0$ мкмоль/л, у больных 2-й группы – $102,5 \pm 15,3$ мкмоль/л; разница статистически незначима ($p = 0,399$). В 1-й группе дооперационный показатель СКФ был $86,85 \pm 16,6$ мл/мин/1,73 м², во 2-й – $80,36 \pm 14,9$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,25$).

Обе группы были однородны по таким сопутствующим заболеваниям, как гипертоническая болезнь (19 и 21 случай в 1-й и 2-й группах соответственно; $p = 0,051$) и сахарный диабет (8 и 10 случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; $p = 0,502$).

В раннем послеоперационном периоде ОПП развилось у 2 (10,5 %) из 19 пациентов 1-й группы и у 8 (57,0 %) из 14 больных 2-й (табл. 2). Относительный риск развития ОПП в первые 48 ч после операции составил 5,4 (95 % ДИ 1,59–20,55; $p = 0,007$) в 1-й и 2-й группах. При этом не установлено статистически значимой связи предоперационного уровня СКФ с развитием ОПП: медианы значений для пациентов с ОПП и без него составили 79 мл/мин/1,73 м² (интерквартильный размах (ИКР) 71–99 мл/мин/1,73 м²) и 81 мл/мин/1,73 м² (ИКР 67,5–87,75 мл/мин/1,73 м²) соответственно ($p = 0,293$). При сопоставлении групп по возрасту значимых различий также не получено: медианы в группах с ОПП и без него составили 62 года (ИКР 58,5–65,0 года) и 61 год (ИКР 43–66 лет) соответственно ($p = 0,41$). Медиана объема интраоперационной кровопотери составила 150 мл (ИКР 100–300 мл) для пациентов без ОПП и 325 мл (ИКР 200–550 мл) для пациентов с ОПП ($p = 0,0436$). ОПП развилось у 5 пациентов группы низкого риска осложнений по нефрометрической шкале RENAL и у 5 больных групп промежуточного и высокого риска ($p = 0,972$).

В табл. 3 указаны основные хирургические и периоперационные показатели в 2 исследуемых группах. Так, в 1-й группе среднее время операции составило 130 мин (ИКР 110–140 мин), во 2-й – 150 мин (ИКР 115–227,5 мин) ($p = 0,0159$) (рис. 1). Средний объем кровопотери в 1-й группе был значимо меньше, чем во 2-й, и составил 125 мл (ИКР 50–200 мл) и 450 мл (ИКР 200–750 мл) соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Продолжительность госпитализации пациентов 1-й группы была в среднем 3 дня, 2-й группы – 4 дня ($p = 0,188$) (рис. 3).

Таблица 2. Частота развития острого почечного повреждения после операции

Table 2. The incidence of acute kidney injury after surgery

Острое почечное повреждение Acute kidney injury	1-я группа (n = 24) 1st group (n = 24)	2-я группа (n = 21) 2nd group (n = 21)	Всего Total
Есть Yes	2	8	10
Нет No	17	6	23
Всего Total	19	14	33

Таблица 3. Хирургические показатели пациентов

Table 3. Surgical characteristics of patients

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 24) 1st group (n = 24)	2-я группа (n = 21) 2nd group (n = 21)	p
Продолжительность операции, мин Time of surgery, min	130 (110–140)	150 (115–227,5)	0,0159*
Объем кровопотери, мл Blood loss, ml	125 (50–200)	450 (200–750)	<0,0001*
Продолжительность госпитализации, дни Time of hospitalization, days	3 (3–5)	4 (3–5)	0,188
Длительность обезболивания, дни Time of analgesia, days	2 (2–3)	3 (2–3)	0,375

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Данные представлены в виде медианы (интерквартильный размах).

*Differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$).

Note. Data are presented as median (Q1–Q3).

Общее количество осложнений не имело значимых различий и составило 3 для 1-й группы и 2 для 2-й. В каждой группе было по 1 случаю развития мочевого затека, что потребовало длительного дренирования. В 1-й группе в послеоперационном периоде зафиксировано 2 случая кровотечения из зоны резекции, во 2-й – 1 случай.

Обсуждение

Впервые лапароскопическая резекция почки была выполнена в 1993 г. [11]. С тех пор этот вид операции

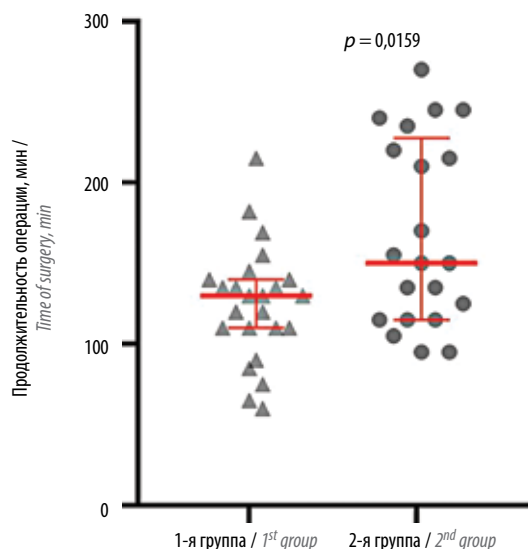


Рис. 1. Средняя продолжительность операции в 1-й и 2-й группах
Fig. 1. The average duration of surgery in 1st and 2nd groups

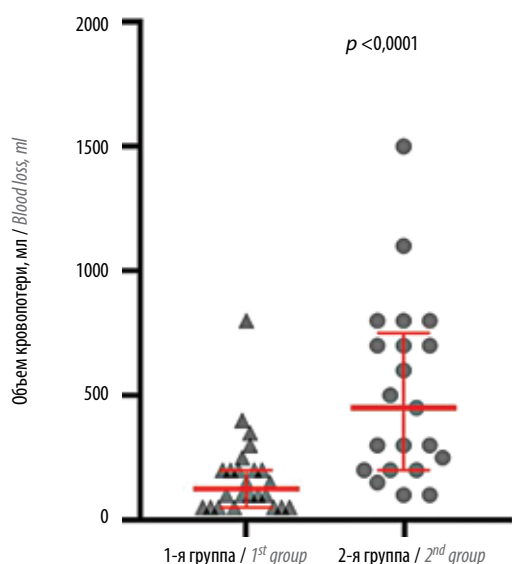


Рис. 2. Объем кровопотери в 1-й и 2-й группах
Fig. 2. The volume of blood loss in 1st and 2nd groups

заслужил широкое признание для лечения небольших опухолей почки. Техника выполнения лапароскопической резекции почки включает большое количество разнообразных операций, имеющих свои преимущества и недостатки.

Один из наиболее частых методов лапароскопической резекции почки — техника с пережатием почечных сосудов на время резекции, или с тепловой ишемией. Эта манипуляция позволяет достичь практически полностью бескровного операционного поля, что значительно облегчает непосредственно этап резекции почки. Одним из явных и обсуждаемых минусов такого

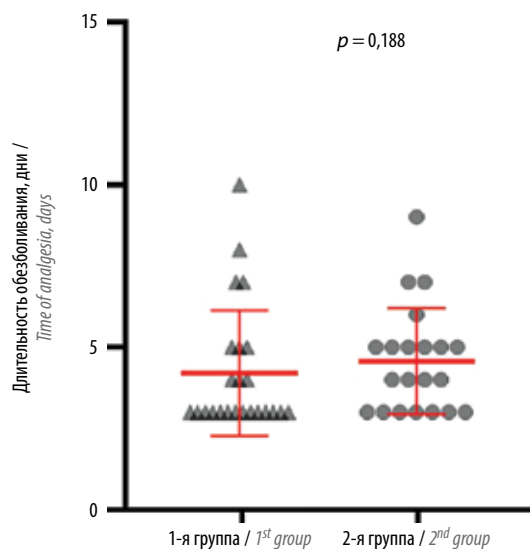


Рис. 3. Длительность госпитализации в 1-й и 2-й группах
Fig. 3. Duration of hospitalization in 1st and 2nd groups

подхода является его отрицательное влияние на функцию почки, подверженной ишемии. В исследовании, в котором основной целью было определение безопасного для почки времени тепловой ишемии при резекции, показано, что основные факторы, ухудшающие функцию почки после операции, — большой размер опухоли, время тепловой ишемии >30 мин и более низкий дооперационный уровень СКФ [12]. В другом исследовании продемонстрировано, что такие характеристики, как возраст, индекс массы тела, интраоперационная кровопотеря >200 мл, время тепловой ишемии >22 мин, значимо влияют на снижение СКФ после хирургического вмешательства [13].

На сегодняшний день многие хирурги помимо преследования высоких онкологических стандартов при резекции пытаются максимально сохранить функцию почек пациентов после хирургического вмешательства. Это желание привело к разработке группы операций, объединенных названием «без ишемии» (zero ischaemia). Одним из эталонных методов этой группы является лапароскопическая гипотоническая резекция почки без ишемии. В исследовании R. Paralia и соавт. был проведен анализ 60 резекций без ишемии при контролируемой гипотонии. САД было на уровне 65 мм рт. ст., а время гипотонии в среднем составило 14 (7–16) мин [14]. При этом дооперационный и послеоперационный уровни СКФ были 87,2 и 75,6 мл/мин/1,73 м² соответственно. Ретроспективный анализ данных 197 пациентов, которым была выполнена открытая ($n = 97$) и лапароскопическая ($n = 100$) гипотоническая резекция почки без ишемии, показал одно из главных ограничений гипотонической резекции почки. В указанном исследовании 26 пациентам экспериментальной группы проведение ятрогенно индуцированной

гипотонии было противопоказано из-за выраженной сопутствующей патологии, и резекцию почки без ишемии выполняли при нормальном уровне артериального давления [15].

Помимо противопоказаний к проведению операции из-за сопутствующей патологии гипотония может приводить к нежелательным явлениям со стороны почек и других жизненно важных органов. В недавнем метаанализе, проведенном группой китайских исследователей, было показано, что интраоперационная гипотония повышает риск 30-дневной летальности (ОШ 1,29; 95 % ДИ 1,19–1,41; $p < 0,001$), тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,23–2,05; $p < 0,001$), в частности повреждения миокарда (ОШ 1,67; 95 % ДИ 1,31–2,13; $p < 0,001$), и ОПП (ОШ 1,39; 95 % ДИ 1,09–1,77; $p = 0,009$) [16].

Интраоперационная гипотония — один из основных факторов риска развития послеоперационного ОПП. С патофизиологической точки зрения в основе его развития лежит нарушение механизмов ауторегуляции кровотока в почках при снижении САД ниже критического значения 60–65 мм рт. ст. [17]. В крупном ретроспективном когортном исследовании, включившем 5127 пациентов некардиохирургического профиля, ОПП в послеоперационном периоде было диагностировано у 324 (6,3 %) больных с уровнем САД менее 60 мм рт. ст. в течение 11–20 мин и САД менее 55 мм рт. ст. в течение 10 мин и более [18].

Развитие ОПП увеличивает продолжительность госпитализации и стоимость лечения, а также независимо ассоциировано с повышением смертности на госпитальном этапе [19, 20]. Любой перенесенный эпизод ОПП является прогностически неблагоприятным и для отдаленного периода: последствия включают прогрессирование хронической болезни почек, повышение риска смертности и развития сердечно-сосудистых заболеваний [21–24]. ОПП любой стадии увеличивает риск развития сердечной недостаточности в ближайшие 3 года, II–III стадий — риск острого инфаркта миокарда в ближайшие 3 года даже в случае частичного или полного восстановления почечной функции к моменту выписки [25]. Таким образом, выбор тактики поддержания интраоперационной нормотонии может способствовать профилактике развития ОПП и связанных с ним рисков нежелательных явлений в будущем.

В связи с указанными ограничениями и недостатками существующих в настоящее время методик резекции почки была выдвинута идея о разработке более безопасной для почек и организма операции, а именно лапароскопической нормотонической резекции почки без ишемии.

В нашем исследовании по данным статистического анализа продолжительность операции и объем кровопотери были значимо меньше в 1-й группе

(см. рис 1, 2). Длительность госпитализации и обезболивания не отличались в обеих группах.

Норма САД — от 65 до 110 мм рт. ст. Гипотонической считалась резекция, при которой САД было менее 65 мм рт. ст. Этот уровень установлен на основании результатов исследования, в котором говорится о возможном ухудшении микроциркуляции и обменных процессов в тканях на фоне снижения САД менее 65 мм рт. ст. [26].

В нашем исследовании частота развития ОПП во 2-й группе оказалась существенно выше по сравнению с таковой в 1-й группе. Во всех случаях ОПП соответствовало I стадии по критериям KDIGO 2012, протекало без развития олигурии, ввиду чего не сопровождалось увеличением сроков пребывания в стационаре. Примечательно, что развитие ОПП не зависело от СКФ до операции, хотя общеизвестно, что пациенты с исходно сниженной почечной функцией находятся в группе высокого риска развития данного осложнения в послеоперационном периоде [9]. Возраст пациентов, включенных в исследование, а также сложность резекции по шкале RENAL не оказали влияния на развитие ОПП. Более того, у обоих пациентов с высоким риском по шкале RENAL не отмечено развития ОПП, несмотря на то, что у одного из них кровопотеря составила 1500 мл. Еще один хорошо известный фактор риска ОПП — интраоперационная кровопотеря. При анализе влияния объема кровопотери на риск развития ОПП уровень значимости оказался пограничным, что позволяет предположить наличие более сильных (и поэтому более важных) факторов, влияющих на ухудшение почечной функции. Ввиду малого размера выборки нам не удалось отдельно проанализировать влияние продолжительности гипотонии на риск развития ОПП, хотя нет оснований предполагать, что данные существенно отличались бы от результатов, полученных в крупных эпидемиологических исследованиях [18].

Таким образом, можно утверждать, что в рамках нашего исследования медикаментозно индуцируемая интраоперационная гипотония являлась единственным фактором риска развития ОПП в послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнялась лапароскопическая резекция почки.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Основные — его ретроспективный характер и сравнительно небольшой объем выборки.

Все ограничения данной работы привели к необходимости инициировать рандомизированное одноцентровое исследование NORPN (Normotonic Partial Nephrectomy as Novel Approach in Treating Small Renal Masses) на базе Санкт-Петербургского государственного университета, Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, которое зарегистрировано на clinicaltrials.gov с идентификатором NCT04096534.

Заключение

До сих пор не существует единственно правильной или идеальной техники выполнения лапароскопической резекции почки, которая бы объединяла все необходимые онкологические (отрицательный хирургический край), хирургические (продолжительность операции, кровопотеря, количество ослож-

нений) и функциональные (СКФ, развитие ОПП) характеристики. В нашем исследовании лапароскопическая нормотоническая резекция почки зарекомендовала себя как возможная альтернатива имеющимся на сегодняшний день техникам резекции. Однако для использования данной методики в клинической практике требуются дальнейшее изучение и валидация.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100.
- Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012;79(2):356–60. DOI: 10.1016/j.urol.2011.10.031.
- Simmons M.N., Fergany A.F., Campbell S.C. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. *J Urol* 2011;186(2):405–10. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.154.
- Ficarra V., Rossanesi M., Gnech M. et al. Outcomes and limitations of laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol* 2014;24(5):441–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000095.
- Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.
- Abreu A.L., Gill I.S., Desai M.M. Zero-ischaemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours. *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):948–54. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10552.x.
- Satkunasivam R., Tsai S., Syan S. et al. Robotic unclamped “minimal-margin” partial nephrectomy: ongoing refinement of the anatomic zero-ischemia concept. *Eur Urol* 2015;68(4):705–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.044.
- Ramirez J.M., Blasco J.A., Roig J.V. et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg* 2011;11:9. DOI: 10.1186/1471-2482-11-9.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789.
- Jordan G.H., Winslow B.H. Laparoendoscopic upper pole partial nephrectomy with ureterectomy. *J Urol* 1993;150(3):940–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35656-2.
- Zargar H., Akca O., Ramirez D. et al. The impact of extended warm ischemia time on late renal function after robotic partial nephrectomy. *J Endourol* 2015;29(4):444–8. DOI: 10.1089/end.2014.0557.
- Desai M.M., Gill I.S., Ramani A.P. et al. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 2005;95(3):377–83. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05304.x.
- Papalia R., Simone G., Ferriero M. et al. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes. *J Urol* 2012;187(4):1190–4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.100.
- Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. *Онкоурология* 2019;15(3):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55. [Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):47–55. (In Russ.)].
- Gu W.J., Hou B.L., Kwong J.S.W. et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2018;258:68–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.137.
- Vaara S., Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(5):440–6. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000439.
- Sun L.Y., Wijesundera D.N., Tait G.A., Beattie W.S. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;123(3):515–23. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000765.
- Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–70. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.
- Thakar C., Christianson A., Freyberg R. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2552–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a5906f.
- Bihorac A., Yavas S., Subbiah S. et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg* 2009;249(5):851–8. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a40a0b.
- Brown J.R., Cochran R.P., MacKenzie T.A. et al. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):4–11. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.006.
- Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81(5):442–8. DOI: 10.1038/ki.2011.379.
- Heung M., Steffick D.E., Zivin K. et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of veterans health administration data. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):742–52. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.019.
- Gammelager H., Christiansen C., Johansen M.B. et al. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care* 2014;18(5):492. DOI: 10.1186/s13054-014-0492-2.
- Thooft A., Favory R., Salgado D.R. et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011;15(5):R222. DOI: 10.1186/cc10462.

Вклад авторов

И.Б. Джалилов, Э.М. Мамижев, С.С. Крестьянинов: выполнение хирургических операций, подготовка базы данных;
В.К. Осетник, Е.В. Паршина: написание текста рукописи;
М.А. Алексеев: анестезиологическое пособие, выполнение индуцированной гипотонии, описание метода;
Р.В. Орлова: редактирование рукописи.

Authors' contributions

I.B. Dzhaliyov, E.M. Mamizhev, S.S. Krestyaninov: performing surgical operations, preparing a database;
V.K. Osetnik, E.V. Parshina: article writing;
M.A. Alekseev: anesthetic aid, performance of induced hypotension, method description;
R.V. Orlova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.К. Осетник / V.K. Osetnik: <https://orcid.org/0000-0002-7877-8344>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова. Протокол № 12 от 07.08.2020.

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 Saint Petersburg State University Hospital. Protocol No 12 dated 07.08.2020.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.04.2020. **Принята к публикации:** 27.04.2020.

Article submitted: 01.04.2020. **Accepted for publication:** 27.04.2020.

Рецензия на статью «Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки»

Review of the article “Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy”

Новое слово о старой доброй нормотонии

Онкологические результаты лапароскопических резекций почки давно не уступают результатам открытых операций [1]. В последнее десятилетие многие исследования направлены на улучшение функциональных результатов органосохраняющих операций.

Убедительно показано, что каждая минута тепловой ишемии сопровождается увеличением риска повреждения функции почки [2–4].

Целый ряд методов был предложен для минимизации ишемического повреждения почки при лапароскопических резекциях: half-ischemia, zero-ischemia, local ischemia и др. [5–7].

Безишемическая резекция почки – наиболее щадящий метод с точки зрения уменьшения риска снижения ее функции. Однако при резекции почки в условиях сохраненного кровотока визуализация гораздо хуже и, следовательно, выше риск получения положительного хирургического края. Кроме этого, выполнение операции без прекращения кровотока сопровождается существенно большей кровопотерей [3]. Для уменьшения кровопотери в некоторых центрах прибегали к управляемой артериальной гипотонии, прежде всего при резекциях внутриорганных и центрально расположенных опухолей [6]. Определенное удивление вызывают данные, полученные авторами в отношении кровопотери, которые противоречат результатам ранее опубликованных исследований. Средний объем кровопотери при нормотонической резекции оказался значительно меньше, чем при использовании артериальной гипотензии, и составил 125 и 450 мл соответственно. При отсутствии какого-то логического объяснения этого явления было бы любопытно узнать версию исследователей.

Тем не менее импонирует убежденность авторов в нецелесообразности применения искусственной артериальной гипотензии. Эта убежденность подкреплена результатами представленного исследования.

В частности, показан большой относительный риск развития острого почечного повреждения в первые 48 ч после операции и, соответственно, большее

снижение скорости клубочковой фильтрации в группе пациентов после применения гипотонии. Небольшие группы наблюдения (24 и 21 пациент соответственно) вполне компенсируются безупречной скрупулезной статистической обработкой. Риски интраоперационной гипотонии давно известны и убедительно показаны результатами как относительно старых, так и недавних исследований [8, 9].

В нашей клинике мы параллельно применяем целый ряд методик снижения ишемического повреждения при лапароскопических резекциях почки, в том числе на сохраненном кровотоке, с ранним восстановлением кровотока и использованием посегментной ишемии. При этом прогрессивная техника безишемической энуклеорезекции не смогла полностью вытеснить другие методики. В некоторых случаях временное пережатие ветви или даже ствола почечной артерии бывает необходимо для достижения хорошей визуализации и тем самым помогает добиться радикальности операции.

Как и во многих других центрах, мы никогда не использовали управляемую артериальную гипотензию при лапароскопических органосохраняющих операциях на почке, выполнив более 300 операций. Кстати, Inderbir Gill, автор цитируемой в работе методики резекции zero ischemia [10], в личной беседе признался, что уже давно не использует управляемую артериальную гипотонию. Поэтому единственный момент, который можно посоветовать изменить в этой статье, – название «Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки». В этом случае «новое» – еще не забытое старое.

Тем не менее статья очень импонирует тем, что содержит ценные собственные данные, грамотно статистически обработанные, которые, безусловно, будут полезны урологам, онкологам, анестезиологам и другим специалистам.

Д. В. Перлин

(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gill I., Kavoussi L., Lane B. et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178(1):41–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.038.
2. Becker F., Van Poppel H., Hakenberg O. et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009;56(4):625–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.016.
3. Thompson R., Lane B., Lohse C. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
4. Thompson R., Blute M. At what point does warm ischemia cause permanent renal damage during partial nephrectomy? *Eur Urol* 2007;52(4):961–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.04.051.
5. Benway B., Baca G., Bhayani S. et al. Selective *versus* nonselective arterial clamping during laparoscopic partial nephrectomy: impact upon renal function in the setting of a solitary kidney in a porcine model. *J Endourol* 2009;23(7):1127–33. DOI: 10.1089/end.2008.0605.
6. Ng C., Gill I., Patil M. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040.
7. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol* 2011;59(5):849–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037.
8. Vaara S., Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(5):440–6. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000439.
9. Chertow G., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Je Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–70. DOI: 10.1681/asn.2004090740.
10. Gill I., Eisenberg M., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.

Лапароскопическая резекция почки с использованием тулиевого волоконного лазера без тепловой ишемии

В.Н. Дубровин, А.В. Егошин, А.В. Табаков, Р.Р. Шакиров, О.В. Михайловский

ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33

Контакты: Василий Николаевич Дубровин vndubrovin@mail.ru

Введение. Лапароскопическая резекция почки (ЛРП) при лечении небольших опухолей почки получила большое распространение, однако операция связана с тепловой ишемией почки, что неблагоприятно сказывается на функциональном состоянии оперированного органа. Ведутся исследования методов резекции почки с уменьшением или полным отсутствием тепловой ишемии, в том числе с использованием лазерной энергии.

Материалы и методы. С 2017 г. ЛРП с использованием тулиевого лазера длиной волны 1,94 мкм выполнена 16 пациентам (7 (43,8 %) мужчин и 9 (56,2 %) женщин). Средний возраст больных составил 51 (39–68) год. Средний размер опухоли почки – 24,9 (15–40) мм. Оценку резектабельности проводили по нефрометрической шкале RENAL с использованием трехмерного моделирования. Для уменьшения дымообразования во время операции применяли лапароскопический инструмент – лазерный аспиратор-ирригатор.

Результаты. Среднее время операции составило 97,5 (70–131) мин, время резекции почки с использованием лазера – 25,6 (10–40) мин. Без тепловой ишемии проведено 14 (87,5 %) операций, у 2 (12,5 %) пациентов время тепловой ишемии составило 7,5 (7–8) мин. Средний объем кровопотери во время операции – 111,3 (50–250) мл. При гистологическом обследовании в 14 (87,5 %) случаях обнаружена почечно-клеточная карцинома градации G₁ у 10 (71,4 %) и G₂ у 4 (28,6 %) пациентов, в 2 (12,5 %) случаях – ангиолипома почки. Случаев положительного края резекции не отмечено. Длительность послеоперационного лечения составила 7,1 (5–9) дня. При изучении скорости клубочковой фильтрации прооперированных пациентов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде существенных изменений не наблюдали.

Заключение. Применение волоконного тулиевого лазера для ЛРП позволяет выполнить операцию без тепловой ишемии почки у строго отобранных больных. Использование лазерного аспиратора-ирригатора с капельной подачей воды и одновременной аспирацией позволяет уменьшить дымообразование при лазерной тулиевой резекции, операция проводится в условиях улучшенной визуализации, что предотвращает опасность получения положительного края резекции. Требуется дальнейшее наблюдение за результатами применения метода тулиевой лазерной ЛРП.

Ключевые слова: опухоль почки, лапароскопическая резекция почки, тулиевый волоконный лазер

Для цитирования: Дубровин В.Н., Егошин А.В., Табаков А.В. и др. Лапароскопическая резекция почки с использованием тулиевого волоконного лазера без тепловой ишемии. Онкоурология 2020;16(2):46–51.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-46-51

CC BY 4.0

Лапароскопическая тулиевая фиброволоконная резекция почки без тепловой ишемии

V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov, O.V. Mihaylovskiy

Mari El Republican Clinical Hospital; 33 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia

Background. Laparoscopic partial nephrectomy (LPN) in the treatment of small kidney tumors is widespread, but the operation is associated with warm ischemia, which adversely affects the functional state of the kidney. Research is underway on methods of partial nephrectomy with a reduction of thermal ischemia or zero ischemia. The laser energy is one of the directions in the search for options for LPN. The aim of our work is to improve the LPN using a thulium laser.

Materials and methods. From 2017 to 2019 a LPN was performed for 16 patients with small tumors, using the thulium laser with a wavelength of 1.94 μm. There were men 7 (43.8 %), women – 9 (56.2 %), average age was 51 (39–68) years, average kidney tumor size was 24.9 (15–40) mm. The evaluation of laser resectability on the RENAL scale was carried out using 3D modeling. We used the laparoscopic laser aspirator-irrigator to reduce smoke generation during the procedures.

Results. The average time of LPN using a fiber thulium laser was 97.5 (70–131) min. The time for kidney resection was 25.6 (10–40) min. 14 (87.5 %) procedures performed completely without warm ischemia. The average blood loss during surgery was 111.3 (50–250) ml. The duration of postoperative treatment was 7.1 (5–9) days. A positive surgical margin was not observed. Histological examination revealed renal cell carcinoma in 14 (87.5 %) patients, G₁ – 10 (71.4 %), G₂ – 4 (28.6 %). When examining glomerular filtrate in rare in the operated patients after procedures, no changes were observed.

Conclusion. The use of the thulium laser for LPN allows perform the procedure without warm ischemia in selected patients with a predominantly extrarenal tumor location. The use of a laparoscopic instrument the laser aspirator-irrigator with a drip water supply and simultaneous

aspiration reduced smoke generation during laser thulium resection, the operation performed under conditions of improved visualization, which prevents the danger of a positive surgical edge. Further monitoring of the results of applying the method of thulium laser LPN is required.

Key words: kidney cancer, laparoscopic partial nephrectomy, thulium fiber laser

For citation: Dubrovin V.N., Egoshin A.V., Tabakov A.V. et al. Laparoscopic thulium fiber laser partial nephrectomy without thermal ischemia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):46–51. (In Russ.).

Введение

Общепризнанными методами хирургического лечения локализованного рака почки являются радикальная нефрэктомия и резекция почки, показатели канцер-специфической выживаемости которых при небольших опухолях сравнимы. Отмечается, что результаты лечения локализованного рака почки методом резекции в тех случаях, когда это технически выполнимо, имеют преимущества перед удалением органа, так как уменьшается риск развития хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном послеоперационном периоде [1, 2].

В связи с этим в последнее время большое распространение получил нефронсберегающий подход к лечению злокачественных заболеваний почек открытым или лапароскопическим доступом. Однако выполнение резекции почки с использованием любого хирургического доступа связано с тепловой ишемией почки, от времени которой зависят ближайшие и отдаленные функциональные результаты операции [3–6].

Использование лазерной энергии для пересечения и одновременной коагуляции кровеносных сосудов паренхимы почки позволяет выполнять резекцию почки без пережатия сосудов почечной ножки, но при этом наблюдаются определенные технические сложности, связанные с повышенным дымообразованием и опасностью кровотечения [7, 8].

Усовершенствование техники резекции почки с использованием лазерной техники является актуальной проблемой современной онкоурологии.

Материалы и методы

С 2017 г. в Республиканской клинической больнице Республики Марий Эл выполняется лапароскопическая резекция почки (ЛРП) с использованием тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 мкм, мощностью 120 Вт. Были прооперированы 16 пациентов (7 (43,8 %) мужчин и 9 (56,2 %) женщин). Средний возраст больных составил 51 (39–68) год. Обследование перед операцией включало общеклинические методы исследования, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), компьютерную томографию органов брюшинного пространства на аппарате Philips Brilliance CT64 с контрастным усилением (йопромид 100 мл). Опухоли правой почки обнаружены у 6 (37,5 %), левой – у 10 (62,5 %) пациентов. Размер опухоли

в среднем составлял 24,9 (15–40) мм. Для более детального изучения расположения опухоли и ее взаимосвязи с внутренними структурами почки проводили трехмерное (3D) моделирование с использованием оригинальной компьютерной программы «Волга-М» [9]. По данным предоперационного 3D-моделирования опухоли почки оценивали по нефрометрической шкале RENAL. Пациенты с преимущественно экстраренальным расположением опухоли и установленным средним баллом ≤ 6 по шкале RENAL были отобраны для операции с использованием лазера без применения тепловой ишемии.

Всем пациентам выполнили ЛРП. После установки троакаров и наложения карбоксиперитонеума осуществляли обзорную лапароскопию и ревизию органов брюшной полости, рассекали брюшину по линии Тольдта, выделяли сосуды почечной ножки. Далее освобождали поверхность почки в зоне предполагаемой резекции от паранефральной клетчатки. Резекцию почки проводили с использованием непрерывного тулиевого лазерного излучения длиной волны 1,94 мкм, мощностью 30 Вт и эрбиевого лазерного излучения длиной волны 1,55 мкм, мощностью 10 Вт, которые выводили через 1 световод диаметром 400 нм с использованием специального инструмента – лазерного аспиратора-ирригатора. Через центральный канал инструмента проводили лазерное волокно и выполняли капельную подачу физиологического раствора таким образом, чтобы воздействие на ткани лазерной энергии, излучаемой из торца лазерного волокна, происходило постоянно в водной среде в непосредственной близости от резецируемой ткани (рис. 1). Через наружный канал аспиратора-ирригатора осуществляли аспирацию дыма и избытков жидкости из зоны оперативного вмешательства. Наружный диаметр аспиратора-ирригатора позволял устанавливать его в брюшную полость через 5-миллиметровый троакар.

После окончания резекции проводили лазерную коагуляцию поверхности паренхимы почки дистанционным лазерным воздействием с расстояния 1–1,5 см от поверхности почки. При отсутствии кровотечения из зоны резекции почки гемостатические швы не накладывали (рис. 2). Операцию заканчивали дренированием брюшной полости и ушиванием троакарных ран.

В послеоперационном периоде оценивали длительность операции, выполнения лазерной резекции,

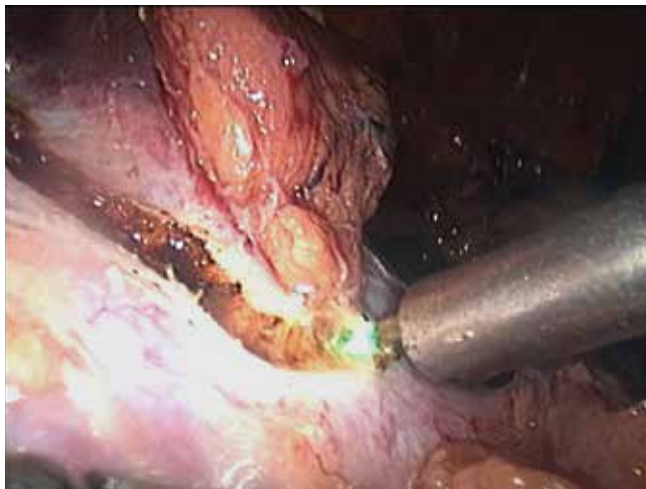


Рис. 1. Резекция почки с использованием тулиевого волоконного лазера. Лазерное волокно диаметром 400 нм проведено через центральный канал аспиратора-ирригатора

Fig. 1. Partial nephrectomy using a thulium fiber laser. 400 nm laser fiber is drawn through the central channel of the aspirator-irrigator

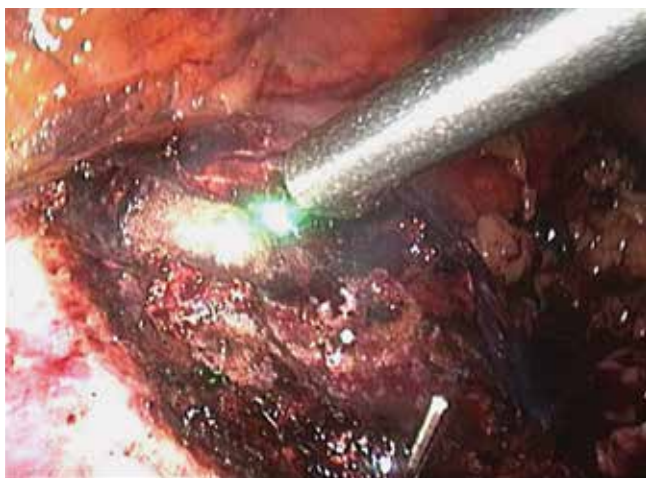


Рис. 2. Лазерная коагуляция раневой поверхности почки после резекции

Fig. 2. Laser coagulation of the wound surface of the kidney after resection

стационарного лечения, интра- и послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo, гистологическое заключение, СКФ в раннем (≤ 28 дней) и позднем (> 28 дней) послеоперационных периодах.

Результаты

Всем больным успешно выполнена ЛРП с применением тулиевого волоконного лазера, конверсий не было. Средняя продолжительность операции составила 97,5 (70–131) мин. В 14 (87,5 %) случаях операция была закончена без тепловой ишемии и ушивания дефекта паренхимы почки. В 2 (12,5 %) случаях при кровотечении из паренхимы почки пережимали сосуды почечной ножки, предварительно взятые на держалку, ушивали дефект паренхимы почки гемостатическим

обвивным швом с использованием 12-миллиметровых клипс Hem-o-lok; время тепловой ишемии почки у этих больных составило 7,5 (7–8) мин. Длительность непосредственно резекции почки с применением тулиевого волоконного лазера составила 25,6 (10–40) мин. Средний объем кровопотери во время операции – 111,3 (50–250) мл, необходимости в гемотрансфузии не было.

Серьезных осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. У 2 (12,5 %) пациентов было проходящее повышение уровня сывороточного креатинина (нежелательное явление I степени тяжести), не потребовавшее специального лечения. У 1 (6,3 %) пациента наблюдалась инфекция мочевыводящего тракта (нежелательное явление II степени тяжести), была назначена антибактериальная терапия. Отсроченных кровотечений не зафиксировано. Длительность послеоперационного лечения составила 7,1 (5–9) дня. Результаты гистологического исследования показали, что в 14 (87,5 %) случаях обнаружена светлоклеточная почечно-клеточная карцинома градации G_1 у 10 (71,4 %) и G_2 у 4 (28,6 %) пациентов, в 2 (12,5 %) случаях – ангиолипома почки. Случаев положительного края резекции не наблюдали.

Показатели СКФ до операции составили в среднем 80,5 (68–99) мл/мин/1,73 м², в раннем послеоперационном периоде – 75,3 (63–94) мл/мин/1,73 м² (снижение по сравнению с дооперационным уровнем 6,5 (0–26,4) %), в позднем послеоперационном периоде – 79,0 (65–97) мл/мин/1,73 м² (снижение по сравнению с дооперационным уровнем 2,0 (0–5,8) %).

Обсуждение

При опухолях почки небольшого размера общепринято выполнение резекции почки с использованием открытого, лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступа. Независимо от варианта хирургического доступа к почке этапы оперативного вмешательства включают выделение сосудов почечной ножки, временное пережатие всех сосудов или изолированно почечной артерии, выполнение непосредственно резекции почки в условиях тепловой ишемии, ушивание дефектов полостной системы почки (при их наличии) и почечной паренхимы.

Создание условий нарушения кровоснабжения почки – вынужденная мера, обусловленная тем, что при отсутствии кровотечения облегчаются диссекция почечной ткани и обнаружение границ опухоли. Однако при превышении определенного временного порога развиваются необратимые изменения почечной паренхимы, следствием которых будет снижение почечной функции вплоть до ее полной потери, что делает бессмысленной попытку сохранить почку. Поэтому наиболее важным прогностическим фактором сохранения функции почки после ее резекции является время тепловой ишемии, от него зависит сохранение

функционального состояния органа в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, так как при нарушении кровоснабжения почки даже на небольшое время происходит ишемическое повреждение, обусловленное гипоперфузией почечной ткани, вазоспазмом, повреждением клеток эндотелия [10–12]. Считается, что необратимые изменения нефронов наступают при времени тепловой ишемии, превышающем 30 мин, причем каждая лишняя минута почечной ишемии ухудшает функциональные результаты [13].

Кроме временного нарушения кровотока в почке само ушивание дефекта паренхимы почки уменьшает число функционирующих нефронов за счет их сдавления лигатурой, и для уменьшения зоны ишемии применяют различные методы наложения швов [14, 15].

В связи с нежелательностью длительной тепловой ишемии почки применяются малотравматичные методы, такие как криоабляция и радиочастотная абляция опухоли почки, проводится операция в условиях управляемой гипотонии без пережатия сосудов почечной ножки, однако это не всегда возможно из-за общесоматического статуса пациента, при таком методе возможно кровотечение, затрудняющее визуализацию и повышающее риск положительного края резекции [16, 17].

В последние годы в связи с развитием лазерной техники для резекции почки применяют различные типы лазеров, преимуществом которых является одновременное рассечение и коагуляция кровеносных сосудов резецируемого органа. Наибольшую популярность получили импульсный гольмиевый лазер длиной волны 2,1 мкм, отличающийся безопасностью применения в водной среде и хорошим гемостазом, и тулиевый лазер длиной волны 1,94 мкм, работающий в режиме непрерывной волны, особенностью которой является равномерное испаряющее воздействие на ткани, что делает разрез более ровным. Кроме этого, излучение тулиевого лазера проникает в ткани на небольшую глубину (0,2–0,3 мм), что предотвращает глубокое повреждение паренхимы, а при резекции почки позволяет сохранить дополнительное количество функционирующих нефронов [18, 19].

В некоторых работах были выявлены общие недостатки применения различных типов лазеров при ЛРП, к которым относятся проблематичный гемостаз при пересечении крупных сосудов, значительная длительность непосредственно резекции почки, образование дыма во время работы лазера [20, 21]. Имеются исследования, результаты которых доказывают, что лазерная коагуляция сосудов паренхимы почки наиболее эффективна при диаметре сосудов не более 1,5 мм. В связи с этим рекомендован отбор пациентов для ЛРП с использованием лазерной техники с наличием преимущественно экстраренально расположенных малых опухолей, когда при пересечении паренхимы крупные сосуды не должны оказаться в зоне резекции [22].

Существенное значение в прогнозировании осложнений при нефронсберегающей хирургии, особенно выполняемой с использованием видеоэндоскопического доступа, имеет применение различных нефрометрических шкал, таких как RENAL, PADUA, C-index [23, 24].

В нашем исследовании при отборе пациентов для лазерной ЛРП применяли нефрометрическую шкалу RENAL и компьютерное 3D-моделирование на этапе предоперационного планирования. Использовали оригинальную компьютерную программу «Волга-М» для формирования модели и изучения расположения опухоли почки. Составление шкалы RENAL на основании 3D-моделирования позволило детально изучить расположение опухоли, оценить возможность ее лазерной резекции. У всех больных средний балл по шкале RENAL составил ≤ 6 , т. е. отобраны пациенты с опухолью легкой степени резектабельности и низким риском осложнений.

Образование дыма при лазерной резекции почки существенно затрудняет визуализацию при видеоэндоскопической операции. Некоторые авторы советуют устанавливать дополнительный троакар для эвакуации дыма, но при этом теряется заданное давление в брюшной полости, что в свою очередь увеличивает длительность операции [25].

Использование тулиевого лазера длиной волны 1,94 мкм для резекции почки имеет преимущество в том, что основным хромофором такого лазерного излучения является вода и лучшие свойства его применения наблюдаются именно в водной среде. С этим связано успешное использование такого типа лазеров при трансуретральных операциях на предстательной железе и мочевом пузыре, когда рассечение и коагуляция ткани в физиологическом растворе проводятся наиболее эффективно [26].

Мы разработали и применили лазерный аспиратор-ирригатор для резекции почки с использованием тулиевого лазера. По центральному каналу аспиратора-ирригатора, в котором устанавливается лазерное волокно, капельно подается физиологический раствор, создающий небольшое водное пространство в зоне воздействия лазерной энергии, что существенно уменьшает дымообразование, а небольшое количество дыма удаляется аспирацией через дополнительный канал инструмента. В результате хирургическое вмешательство проводилось в условиях хорошей визуализации, ни в одном случае не было необходимости устанавливать дополнительный троакар или часто прерывать операцию для эвакуации дыма из брюшной полости.

Среди выполненных ЛРП с использованием тулиевого лазера в 2 (12,5 %) случаях проведены пережатие сосудов почечной ножки и наложение гемостатического шва на паренхиму почки. Эти операции выполнены в числе первых, когда, возможно, не было уверенности в надежности гемостаза с использованием лазерной энергии. Время тепловой ишемии при этом

составило всего 7,5 (7–8) мин, поскольку часть резекции уже была выполнена, оставалось только завершить ее и наложить гемостатический шов. Однако эти случаи доказывают, что превентивное выделение сосудов почечной ножки необходимо при любом методе резекции почки, так как позволяет быстро остановить кровотечение и выполнить окончательный гемостаз тем или иным способом. В остальных случаях лазерная резекция и коагуляция не потребовали ушивания паренхимы почки.

Время непосредственно резекции почки с использованием тулиевого лазера составило 25,6 (10–40) мин, в некоторых случаях оно было больше, чем допустимое время в условиях тепловой ишемии. Однако с учетом отсутствия ограничений во времени, связанных с прекращением кровоснабжения почки, это не имело большого значения.

Повышенное дымообразование при лазерной резекции почки не только увеличивает длительность операции, но и затрудняет визуализацию линии разреза паренхимы почки, что чрезвычайно важно для профилактики положительного края резекции. Использование подачи воды в зону резекции, активной аспирации

дыма и излишков жидкости позволило проводить операцию в условиях хорошей визуализации зоны резекции, когда хирург может четко определять нормальную паренхиму и опухоль почки. Случаев положительного края резекции не наблюдали.

У всех больных, прооперированных с использованием лазерной энергии, существенного нарушения СКФ не отмечено.

Заключение

Применение тулиевого лазера для ЛРП позволяет выполнять операцию без тепловой ишемии почки у строго отобранных больных с преимущественно экстраренальным расположением опухоли. Использование лазерного аспиратора-ирригатора с капельной подачей воды и одновременной аспирацией при воздействии лазерной энергии позволяет уменьшить дымообразование при лазерной тулевой ЛРП, благодаря чему операция проводится в условиях улучшенной визуализации, что предотвращает опасность получения положительного края резекции. Требуется дальнейшее наблюдение за результатами применения метода лазерной тулевой ЛРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51(6):1606–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.013.
2. Lee J.H., You C.H., Min G.E. et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48(7):671–6.
3. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors — is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–61. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
4. Volpe A., Blute M.L., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025.
5. Bigot P., Verhoest G., Dujardin J. Are warm ischemia and ischemia time still predictive factors of poor renal function after partial nephrectomy in the setting of elective indication? *World J Urol* 2014;33:11–5. DOI: 10.1007/s00345-014-1292-7.
6. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58(3): 340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
7. Loertzer H., Strauß A., Ringert R.H., Schneider P. Laser-supported partial laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma without ischaemia time BMC. *Urology* 2013;13:31. DOI: 10.1186/1471-2490-13-31.
8. Lotan Y., Gettman M.T., Ogan K. et al. Clinical use of the holmium: YAG laser in laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2002;16(5):289–92. DOI: 10.1089/089277902760102767.
9. Dubrovin V., Egoshin A., Rozhentsov A. et al. Virtual simulation, preoperative planning and intraoperative navigation during laparoscopic partial nephrectomy. *Cent European J Urol* 2019;3(72):247–51. DOI: 10.5173/cej.2019.1632.
10. Knight S., Johns E.J. Renal functional responses to ischaemia-reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats following non-selective and selective cyclo-oxygenase inhibition with nitric oxide donation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(1):11–6. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04739.x.
11. Barlow L., Korets R., Laudano M. et al. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int* 2010;106(4):489–92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09147.x.
12. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология* 2014;(3):22–30. [Volkova M.I., Skvortsov I.Ya., Klimov A.V. et al. Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):22–30. (In Russ.)].
13. Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M. et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007;177(2):471–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.036.
14. Zhang Z., Ercole C.E., Remer E.M. et al. Analysis of atrophy after clamped partial nephrectomy and potential impact of ischemia. *Urology* 2015;85(6):1417–22. DOI: 10.1016/j.urology.2015.02.040.
15. Baumert H., Ballaro A., Shah N. et al. Reducing warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007;52(4):1164–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.060.
16. Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н., Калпинский А.С. и др. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции: отдаленные

- онкологические и функциональные результаты. Медицинский альманах 2015;2(37):35–41. [Alekseev B.Ya., Andrianov A.N., Kalpinsky A.S. et al. Laparoscopic renal resection with the use of radiofrequency thermoablation: remote oncological and functional results. Meditsinskiy Al'manakh = Medical Almanac 2015;2(37):35–41. (In Russ.)].
17. Gill I., Eisenberg M., Aron M. et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. Eur Urol 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.
 18. Lotan Y., Gettman M.T., Lindberg G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy using holmium laser in a porcine model. JSL 2004;8(1):51–5.
 19. Thomas A., Smyth L., Hennessey D. et al. Zero ischemia laparoscopic partial thulium laser nephrectomy. J Endourol 2013;27(11):1366–70. DOI: 10.1089/end.2012.0527.
 20. Bui M.H., Breda A., Gui D. et al. Less smoke and minimal tissue carbonization using a thulium laser for laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in a porcine model. J Endourol 2007;21(9):1107–11. DOI: 10.1089/end.2006.0440.
 21. Moinzadeh A., Gill I.S., Rubenstein M. et al. Potassium-titanyl-phosphate laser laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the survival calf model. J Urol 2005;174(3):1110–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000168620.36893.6c.
 22. Gruschwitz T., Stein R., Schubert J., Wunderlich H. Laser-supported partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 2008;71(2):334–6. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.060.
 23. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
 24. Аляев Ю.Г., Сирота Е.С., Рапопорт Л.М. и др. Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2018;14(1):36–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-36-46. [Alyev Yu.G., Sirota E.S., Rapoport L.M. et al. Comparison of the significance of the RENAL, PADUA, and C-index nephrometric scales for the prediction of the complexity of laparoscopic nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):36–46. (In Russ.)].
 25. Drerup M., Magdy A., Hager M. et al. Non-ischemic laparoscopic partial nephrectomy using 1318-nm diode laser for small exophytic renal tumors. BMC Urology 2018;18(99):1–6. DOI: 10.1186/s12894-018-0405-9.
 26. Xia S.J., Zhuo J., Sun X.W. et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. Eur Urol 2008;53(2):382–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.019.

Вклад авторов

В.Н. Дубровин: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи; А.В. Егосин, А.В. Табаков, Р.Р. Шакиров, О.В. Михайловский: получение данных для анализа.

Authors' contributions

V.N. Dubrovin: developing the research design, data analysis, article writing; A.V. Egoshin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov, O.V. Mihaylovskiy: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Дубровин / V.N. Dubrovin: <https://orcid.org/0000-0001-5579-554X>

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 ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». 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 Mari El Republican Clinical Hospital. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 31.01.2020. Принята к публикации: 19.05.2020.

Article submitted: 31.01.2020. Accepted for publication: 19.05.2020.

Сравнительный клинко-экономический анализ применения кабозантиниба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов

И.С. Крысанов^{1, 2, 3}, В.С. Крысанова^{1, 4, 5}, Б.Я. Алексеев^{1, 6},
В.Ю. Ермакова^{1, 2, 4}, Е.В. Гамеева⁶

¹Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²ООО «Научно-исследовательский институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

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

⁵ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; Россия, 143403 Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, 4А;

⁶Московский 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

Контакты: Иван Сергеевич Крысанов krysanov-ivan@mail.ru

Введение. В настоящее время существует широкий выбор схем лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР), среди которых в качестве терапии 2-й линии как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях одобрено применение кабозантиниба, который был зарегистрирован на территории России в 2019 г.

Цель исследования — проведение сравнительного клинко-экономического анализа применения кабозантиниба и альтернативных препаратов для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Материалы и методы. В доступных базах данных проведен поиск публикаций по клинической эффективности и безопасности применения различных вариантов 2-й линии терапии распространенного ПКР. Была адаптирована зарубежная модель разделенной выживаемости, отражающая динамику развития распространенного ПКР при применении 4 вариантов 2-й линии терапии (кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус) с учетом 3 последовательных взаимоисключающих состояний (до прогрессирования, после прогрессирования, смерть). Фармакоэкономический анализ проводили методами «затраты—эффективность», «затраты—полезность». Были рассчитаны прямые медицинские затраты на лекарственные препараты 2-й и 3-й линий терапии, поддерживающую терапию (амбулаторное наблюдение и паллиативную помощь). Для расчета затрат на препараты были использованы цены Государственного реестра предельных отпускных цен, для кабозантиниба — цена, представленная фирмой-производителем. Затраты на поддерживающую терапию рассчитывали на основании среднего норматива финансовых затрат согласно Программе государственных гарантий на 2020 г.

Результаты. Анализ эффективности, проведенный на основании построенной модели разделенной выживаемости, показал, что кабозантиниб обладает наиболее высокими показателями как сохраненных лет жизни (3,18 life-years-gained (LYG)), так и сохраненных лет качественной жизни (1,87 quality adjusted life-years (QALY)), по сравнению с ниволумабом (2,53 LYG и 1,6 QALY), акситинибом и эверолимусом (2,21 LYG и 1,31 QALY). Суммарные затраты на терапию пациентов с распространенным ПКР при применении кабозантиниба составили 4,3 млн руб., что на 5 % меньше, чем при использовании ниволумаба (4,5 млн руб.). Суммарные затраты, ассоциированные с применением акситиниба, — 2,1 млн руб., при этом эффективность его использования по сравнению с кабозантинибом ниже. Показатель затрат на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниба составил 1,4 млн руб., что на 25 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении ниволумаба. Затраты на 1 сохраненный год качественной жизни при использовании кабозантиниба составили 2,3 млн руб., что по сравнению с ниволумабом меньше на 19 %.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что применение кабозантиниба в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР на территории России.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, анализ «затраты—эффективность», анализ «затраты—полезность», модель разделенной выживаемости, кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб, эверолимус

Для цитирования: Крысанов И.С., Крысанова В.С., Алексеев Б.Я. и др. Сравнительный клинко-экономический анализ применения кабозантиниба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов. Онкоурология 2020;16(2):52–64.

Comparative clinical and economic analysis of using cabozantinib as second-line therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma

I.S. Krysanov^{1, 2, 3}, V.S. Krysanova^{1, 4, 5}, B. Ya. Alekseev^{1, 6}, V. Yu. Ermakova^{1, 2, 4}, E. V. Gameeva⁶

¹Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics; 21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia;

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

⁵State Budgetary Institution of the Moscow Region "Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry";

4A Karbysheva St., Krasnogorsk, Moscow Region 143403, Russia;

⁶P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. Currently there exists a wide range of advanced renal cell carcinoma (RCC) treatment schemes, among them cabozantinib, registered in Russia in 2019, was approved as a second-line therapy in both foreign and domestic guidelines.

Objective: to conduct a comparative clinical and economic analysis of cabozantinib and alternative drugs in adult patients with advanced RCC after previous systemic therapy.

Materials and methods. A literature review was conducted on clinical efficacy and safety of various second-line therapy drugs for advanced RCC in the available databases. The foreign partitioned survival model, reflecting the development of widespread RCC when using 4 different second-line therapy drugs (cabozantinib, nivolumab, axitinib and everolimus), was adapted considering 3 consecutive mutually exclusive conditions (before progression, after progression, death). Pharmacoeconomic analysis included "cost-effectiveness" and "cost-utility" analysis. We estimated direct medical costs for second- and third-line therapy and maintenance therapy (outpatient monitoring and palliative care). To estimate drug costs we used prices from the State Register of maximum selling prices, for cabozantinib — price presented by the manufacturer. Costs of maintenance therapy were estimated based on the normal standard for financial costs in accordance with the Program of state guarantees for 2020.

Results. Efficacy analysis based on the partitioned survival model showed the highest rates of life-years gained (3.18 life-years-gained (LYG)) and quality adjusted life-years (1.87 quality adjusted life-years (QALY)) for cabozantinib compared with nivolumab (2.53 LYG and 1.6 QALY), axitinib and everolimus (2.21 LYG and 1.31 QALY). Total costs for advanced RCC patients when treated with cabozantinib were 4.3 million rubles, which is 5 % less than when using nivolumab (4.5 million rubles). Total costs for axitinib were 2.1 million rubles, while its effectiveness was lower compared with the cabozantinib one. Costs of 1 life-year saved for cabozantinib were 1.4 million rubles, which is 25 % less compared to those for nivolumab. Costs of 1 quality-life year saved when using cabozantinib amounted 2.3 million rubles, which is 19 % less than those for nivolumab.

Conclusion. The study results showed that using cabozantinib to treat advanced RCC after previous systemic treatment is both clinically and cost-effective for adult patients with advanced RCC in the Russian Federation.

Key words: advanced renal cell carcinoma, "cost-effectiveness" analysis, "cost-utility" analysis, partitioned survival model, cabozantinib, nivolumab, axitinib, everolimus

For citation: Krysanov I.S., Krysanova V.S., Alekseev B. Ya. et al. Comparative clinical and economic analysis of using cabozantinib as second-line therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):52–64. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественная опухоль почки, которая развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек и является наиболее часто встречающимся солидным новообразованием почечной паренхимы (около 90 % всех злокачественных опухолей почки). Данная патология составляет около 2–3 % всех эпителиальных опухолей с наиболее высоким уровнем заболеваемости в западных странах, в среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 210 тыс. новых случаев рака почки [1–3].

По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS), заболеваемость раком почки составляет около 5 % у мужчин и 3 % у женщин от всех онкологических заболеваний взрослого населения, что соответствует 6-му и 8-му месту среди самых распространенных злокачественных новообразований [4]. В целом за последние 2 десятилетия наблюдался ежегодный прирост заболеваемости на уровне около 2 % как в Европе, так и во всем мире [2, 5].

В России в 2018 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак почки занял 10-е место (3,9 %) [6]. Средний возраст больных

с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в 2018 г. составил 62,8 года (для мужчин — 61,4 года, для женщин — 64,5 года). Самый высокий уровень заболеваемости наблюдается в возрастной группе 70–74 лет и составляет 60,06 на 100 тыс. населения («грубый» показатель) [6]. Рак почки за последние 10 лет (2008–2018 гг.) показал один из самых высоких темпов прироста заболеваемости населения России, среднегодовой темп прироста составил 3,18 % («грубый» показатель на 100 тыс. населения) и 1,99 % (стандартизованный показатель на 100 тыс. населения). В 2018 г. стандартизованный показатель общей заболеваемости раком почки был 10,01 на 100 тыс. населения [6], при этом удельный вес больных с распространенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом — 20,0 % [7].

Согласно зарубежным [5, 8, 9] и отечественным [10–12] рекомендациям для лечения распространенного ПКР в настоящее время в качестве лекарственной терапии применяются таргетная терапия и иммунотерапия. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [5], Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [8] и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [9] существует широкий выбор схем лечения ПКР, среди которых в качестве 2-й линии терапии метастатического ПКР одобрено применение кабозантиниб [11].

Кабозантиниб является ингибитором тирозинкиназы нового поколения, который блокирует целый ряд рецепторов, включая VEGFR, MET, AXL, препятствует опухолевому ангиогенезу, инвазивности, метастазированию и позволяет преодолевать резистентность к проводимой ранее антиангиогенной терапии [13]. Препарат был зарегистрирован на территории США и Европы в 2016 г., на территории России — в 2019 г.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы METEOR ($n = 658$) было проведено сравнение эффективности и безопасности применения кабозантиниб (60 мг/сут) и эверолимуса (10 мг/сут) у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей анти-VEGFR-терапии [14]. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1 и стратифицированы в соответствии с числом линий предшествующей терапии и группой риска MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Первичной точкой оценки результатов исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными точками — общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа и безопасность. Было показано, что кабозантиниб достоверно увеличивал ВБП по сравнению с эверолимусом (7,4 мес против 3,9 мес соответственно; $p < 0,001$), снижая риск прогрессирования на 49 %

(отношение рисков (ОР) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,62). Медиана ОВ достигла 21,4 мес в группе исследования, что было достоверно больше, чем 16,5 мес в группе контроля (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,83). Преимущество кабозантиниб в отношении показателей ОВ и ВБП по сравнению с эверолимусом сохранялось во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, группы риска MSKCC, количества предшествующих линий терапии, длительности предшествующей VEGFR-таргетной терапии, вида применявшегося ингибитора тирозинкиназы в 1-й линии, использования PD-L1 и экспрессии MET. Частота объективного ответа в группах кабозантиниб и эверолимуса составила 17 и 3 % соответственно ($p < 0,0001$) [14]. Частота развития нежелательных явлений всех степеней тяжести в группах кабозантиниб и эверолимуса не различалась (100 и 99 % соответственно). Частота развития нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была 71 % в группе кабозантиниб и 60 % в группе эверолимуса. Профиль токсичности кабозантиниб соответствовал результатам исследований I–II фаз [15–17]. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести на фоне терапии кабозантинибом были гипертензия (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); во время лечения эверолимусом — анемия (17 %), слабость (7 %) и гипергликемия (5 %) [18].

В связи с тем, что препарат кабозантиниб был зарегистрирован на территории России только в 2019 г., обзор отечественной литературы продемонстрировал отсутствие публикаций, посвященных клинико-экономическому анализу, что обуславливает актуальность проведения такого анализа для оценки экономической целесообразности различных вариантов 2-й линии терапии распространенного ПКР.

Цель исследования — проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения кабозантиниб и альтернативных препаратов для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Задачи исследования:

- поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения кабозантиниб и альтернативных препаратов у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей терапии;
- разработка и построение модели оказания помощи больным распространенным ПКР, учитывающей применение различных вариантов лекарственной терапии;
- анализ прямых медицинских затрат на 2-ю линию терапии распространенного ПКР;
- проведение сравнительного клинико-экономического анализа различных вариантов терапии пациентов

с распространенным ПКР с учетом данных об их эффективности;

- проведение анализа чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «затраты—эффективность» и «затраты—полезность».

Гипотеза исследования: применение препарата кабозантиниб при распространенном ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии является клинически эффективной и экономически более оправданной стратегией организации помощи больным на территории России.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по эффективности и безопасности применения кабозантинива в качестве 2-й линии терапии распространенного ПКР у взрослых пациентов. Для выполнения обзора литературы определены критерии в соответствии со схемой PICOS [19]: популяция (P) — взрослые пациенты с установленным диагнозом распространенного светлоклеточного ПКР после предшествующей системной терапии; интервенция (I) — кабозантиниб; компаратор (C) — ниволумаб, акситиниб, эверолимус; результаты (O) — ОВ, ВБП, добавленные годы жизни (life-years-gained, LYG) и добавленные годы качественной жизни (quality adjusted life-years, QALY); вид исследований (S) — РКИ, метаанализы, систематические обзоры, не прямые сравнения интервенции с компараторами, сетевой метаанализ.

Поиск литературы был проведен в базах данных Medline и Cochrane с использованием терминов MeSH (Medical Subjects Headings) “cabozantinib”, “renal cell carcinoma” среди статей на английском языке, а также в российской информационно-аналитической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам «кабозантиниб», «почечно-клеточный рак». Были применены фильтры по типу публикации (видам исследований PICOS), а также по ограничению для возраста пациентов (старше 18 лет). Глубина поиска — 5 лет. Поиск публикаций проводили с ноября 2019 г. по январь 2020 г. (дата последнего поиска 25.01.2020). По первоначальному поисковому запросу в базе данных Medline найдено 222 публикаций, в базе данных Cochrane Library — 111. Всего было найдено 333 ссылки.

Для анализа отбирали работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения анализируемых препаратов в качестве 2-й линии для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов. В ходе обзора выявлено, что до настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических исследований для всех анализируемых препаратов, в связи с этим особое внимание уделялось исследова-

ниям с использованием непрямого сравнительного анализа. При обзоре литературы обнаружено несколько сетевых метаанализов [20–23].

В соответствии с гипотезой исследования о том, что применение препарата кабозантиниб при лечении взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии является клинически эффективной и экономически оправданной стратегией организации помощи больным на территории России, в рамках настоящей работы была проведена фармакоэкономическая оценка применения различных препаратов, используемых в рамках данного показания. Для определения лекарственных препаратов сравнения были использованы следующие критерии отбора: показание к применению у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата; наличие в российских клинических рекомендациях лечения пациентов с распространенным ПКР; наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2020 г.; наличие данных о качестве жизни, связанном со здоровьем, при лечении с использованием анализируемого препарата. Несоответствие хотя бы 1 из критериев служило основанием для исключения препарата из дальнейшего анализа; в качестве препаратов сравнения было отобрано 3 препарата. Таким образом, для дальнейшего анализа выбраны 4 препарата, соответствующие всем критериям отбора: кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус.

В соответствии с гипотезой исследования анализ проводили клинико-экономическим методом — «затраты—эффективность» и «затраты—полезность»; данные методы подразумевают соотнесение затрат с полученными результатами эффективности или полезности и сравнение альтернативных медицинских технологий по этим показателям. В настоящем исследовании в качестве показателя эффективности были выбраны сохраненные годы жизни (LYG), а в качестве показателя полезности — сохраненные годы качественной жизни (QALY).

Для оценки показателей эффективности и полезности была адаптирована зарубежная модель разделенной выживаемости [20], которая является распространенным методом моделирования в фармакоэкономике и отражает динамику развития распространенного ПКР при применении 4 альтернативных вариантов 2-й линии терапии: кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус.

Модель разделенной выживаемости предусматривала 3 последовательных взаимоисключающих состояния (до прогрессирования, после прогрессирования и смерть), которые максимально точно отражают состояние здоровья моделируемого пациента в каждый момент времени на протяжении заданного горизонта

исследования (30 лет). Временной интервал моделирования был разделен на равные промежутки времени — циклы, равные 2 нед.

Моделирование проводили из расчета, что пациент начинает с состояния «до прогрессирования», в котором он получает один из вариантов лекарственной терапии (кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб или эверолимус). Начиная с 1-го цикла пациент может перейти в состояние «после прогрессирования» или «смерть» либо остается в состоянии «до прогрессирования». Пациент при попадании в состояние «после прогрессирования» может остаться в данном состоянии либо переместиться в состояние «смерть».

Модель разделенной выживаемости основывается на использовании параметрических кривых выживаемости пациентов, которые строятся по результатам клинических исследований, с применением в качестве критериев эффективности показателей выживаемости (ОВ, ВБП и т. д.). Наиболее распространенной формой представления результатов в РКИ является кривая Каплана—Майера, которая отражает абсолютные значения наблюдаемой в РКИ вероятности смерти или прогрессирования заболевания. Поскольку сравниваемые препараты не подвергались прямому сравнению и требовалось проведение непрямого сравнения с корректировкой результатов по эффективности, было использовано преобразование (оцифровка или дигитализация) кривых из РКИ [14, 24–26]. Оценку ОВ и ВБП выполняли на основании результатов клинических исследований (AXIS [24, 25], METEOR [14], CheckMate 025 [26]) (табл. 1) с учетом ставки дисконтирования 3,5 % годовых.

Настоящий клинико-экономический анализ выполняли с позиции системы здравоохранения России, в связи с этим оценивали только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования.

Оценку затрат на оказание помощи пациентам с распространенным ПКР проводили с учетом прямых медицинских затрат на:

- лекарственные препараты 2-й линии терапии;
- лекарственные препараты 3-й линии терапии;
- поддерживающую помощь (амбулаторно-поликлиническое наблюдение и паллиативная помощь).

Для выполнения клинико-экономического анализа учитывали следующие различные варианты лекарственного лечения распространенного ПКР во 2-й линии терапии (табл. 2):

- кабозантиниб в дозе 20/40/60 мг/сут до прогрессирования;
- ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед до прогрессирования;
- акситиниб в дозе 10 мг/сут до прогрессирования;
- эверолимус в дозе 10 мг/сут до прогрессирования.

Режим дозирования лекарственных препаратов определяли на основании официальной инструкции по применению [13] и данных крупных клинических исследований [14, 24–26]. Затраты на лекарственную терапию рассчитывали на 1 месяц лечения, равный 4 нед или 28 дням. С учетом режима дозирования для каждого препарата определяли необходимое количество единиц на 1 прием. Для лекарственных препаратов с режимом дозирования, зависящим от массы тела пациента, было сделано допущение, что средняя масса тела пациента составляет 80 кг. Продолжительность терапии 2-й линии определяли как медиану ВБП, установленную на основании данных клинических исследований [14, 24–26].

Для всех препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, расчет стоимости 1 упаковки проводили на основании цены, зарегистрированной в Государственном реестре предельных отпускных цен [13], с учетом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки, утвержденной в различных регионах России (с учетом численности населения), и налога на добавленную стоимость [27–29]. Налог на добавленную стоимость для лекарственных препаратов в России составляет 10 % (льготное налогообложение), предельная средневзвешенная оптовая надбавка — 11,845 %. Цена на лекарственный препарат кабозантиниб была предоставлена фирмой-производителем.

Было сделано допущение, что после прогрессирования пациент с распространенным ПКР переходит на 3-ю линию терапии, в качестве препаратов учитывали следующие варианты: акситиниб, эверолимус, сунитиниб и пазопаниб [20]. Частота назначения различных препаратов была определена на основании данных клинических исследований (AXIS [24, 25], METEOR [14], CheckMate 025 [26], TA 463 [30]) (табл. 3). Продолжительность терапии 3-й линии определяли как разницу между медианами ОВ и ВБП, которые были установлены на основании данных клинических исследований [14, 24–26].

При оценке затрат на терапию 3-й линии отдельно рассматривалось оказание поддерживающей терапии, которая включала амбулаторно-поликлиническое наблюдение и паллиативную помощь. Длительность поддерживающей терапии также определяли как разницу между медианами ОВ и ВБП. При этом было сделано допущение, что паллиативная помощь оказывается в течение последних 4 нед, до этого момента пациент наблюдается у врача-специалиста в амбулаторно-поликлинических условиях 1 раз в месяц.

Затраты на 1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях и на 1 койко-день в медицинской организации, оказывающей паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях, рассчитывали на основании среднего норматива финансовых затрат

Таблица 1. Общая характеристика клинических исследований, включенных в анализ
Table 1. Overall characteristics of clinical studies included in the analysis

Иссле- дова- ние Study	Дизайн иссле- дования Study design	Препарат Drug	Число паци- ентов Number of patients	Предшес- твующая терапия Previous therapy	Воз- раст паци- ентов, лет Patients' age, years	Число муж- чин, % Number of men, %	ECOG, %		MSKCC, %			Длитель- ность терапии, мес Therapy duration, months	Медиана ОВ (95 % ДИ), мес Median OS (95 % CI), months	ОР HR	Медиана ВБП (95 % ДИ), мес Median PFS (95 % CI), months	ОР HR	Медиана наблюдения, мес Median observation time, months
							0/1	2	F	I	P						
ME- TEOR [14]	Откры- тое РКИ III фазы Open RCT phase III	Кабозан- тиниб Cabozan- tinib	330	≥1 линий, включая анти- VEGFR ИТК ≥1 lines, including anti-VEG- FR TKI	63	77	100	0	45	42	12	8,3	21,4 (18,7–NE)	0,66 (95 % ДИ 0,53–0,83) p = 0,00026	7,4 (7,3–7,8)	0,54 (95 % ДИ 0,44–0,65) p <0,0001	18,7
		Эвероли- мус Everoli- mus	328		62	73	100	0	46	41	13	4,4	16,5 (14,7– 18,8)	(95 % CI 0,53–0,83) p = 0,00026	5,1 (3,9–5,5)	(95 % CI 0,44–0,65) p <0,0001	18,8
Check- Mate 025 [26]	Откры- тое РКИ III фазы Open RCT phase III	Ниволу- маб Nivo- lumab	410	1–2 линии анти- VEGFR ИТК 1–2 lines of anti- VEGFR TKI	62	77	Н/д N/a	–	35	49	16	5,5	25 (21,8–NE)	0,73 (98,5 % ДИ 0,57– 0,93) p = 0,002	4,6 (3,7–5,4)	0,88 (95 % ДИ 0,75–1,03) p = 0,11	Н/д (мини- мальный период наблюдения 14 мес) N/a (mini- mum observation period is 14 months)
		Эвероли- мус Everoli- mus	411		62	74	Н/д N/a	–	36	49	15	3,7	19,6 (17,6– 23,1)	0,73 (98,5 % ДИ 0,57– 0,93) p = 0,002	4,4 (3,7–5,5)	0,88 (95 % ДИ 0,75–1,03) p = 0,11	
AXIS [24, 25]	Откры- тое РКИ III фазы Open RCT phase III	Аксити- ниб Axitinib	361	1 линия, включая анти- VEGFR ИТК 1 line, including anti-VEG- FR TKI	61	73	99	1	28	37	33	6,4	20,1 (16,7– 23,4)	0,969 (95 % ДИ 0,8–1,174) p = 0,3744	8,3 (6,7–9,2)	0,656 (95 % ДИ 0,552– 0,779) p <0,0001	Н/д N/a
		Сорафе- ниб Sorafenib	362		61	71	100	0	28	36	33	5,0	19,2 (17,5– 22,3)	0,969 (95 % CI 0,8–1,174) p = 0,3744	5,7 (4,7–6,5)	0,656 (95 % ДИ 0,552– 0,779) p <0,0001	Н/д N/a

Примечание. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИТК – ингибитор тирозинкиназы; н/д – нет данных; NE – not estimable.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS – overall survival; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; PFS – progression-free survival; RCT – randomized clinical trial; TKI – tyrosine kinase inhibitor; n/a – data non-available; NE – not estimable.

Таблица 2. Общая характеристика лекарственных препаратов, включенных в анализ затрат на месячный курс терапии

Table 2. Overall characteristics of drugs included in the analysis of monthly treatment costs

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Лекарственная форма Dosage form	Форма выпуска Pharma-ceutical form	Количество единиц в упаковке Number of units per pack	Путь введения Route of administration	Дозировка Dosage	Режим дозирования Dosage regimen	Количество единиц на 1 прием, шт. Number of units per 1 intake	Стоимость 1 упаковки (без НДС и ТН), руб. Cost of 1 package (without VAT and WP), rubles	Стоимость курса (4 нед), руб. (с учетом НДС и ТН) Course cost (4 weeks) (including VAT and WP), rubles
Кабозанти-ниб Cabozantinib	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	20/40/60 мг 20/40/60 mg	30	Внутрь Orally	60 мг 60 mg	1 раз в сутки Once a day	1	328 700*	377 438,10
Ниволумаб Nivolumab	Концентрат для приготовления раствора для инфузий Concentrate for solution for infusion	100 мг 100 mg	1	Внутри-венно Intrave-nously	3 мг/кг 3 mg/kg	1 раз в 2 нед Once in 2 weeks	2	78 988,51	466 459,29
		40 мг 40 mg	1				1	31 595,11	
Эверолимус Everolimus	Таблетки Tablets	2,5/5/10 мг 2.5/5/10 mg	30	Внутрь Orally	10 мг 10 mg	1 раз в сутки Once a day	1	153 272,38	175 998,89
Акситиниб Axitinib	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	1/5 мг 1/5 mg	56	Внутрь Orally	5 мг 5 mg	2 раза в сутки Twice a day	2	113 013	139 039,33

*Расчетная стоимость 1 упаковки препарата после включения его в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2021 г.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — средневзвешенная предельная оптовая надбавка.

*Estimated cost of 1 drug package after its inclusion in the list of vital and most important drugs since 2021.

Note. VAT — value added tax; WP — weighted average wholesale price.

Таблица 3. Частота назначения лекарственных препаратов 3-й линии при лечении распространенного почечно-клеточного рака, % [20]

Table 3. Frequency of prescribing third-line therapy for advanced renal cell cancer, % [20]

Препарат 2-й линии Second-line therapy	Акситиниб Axitinib	Эверолимус Everolimus	Сунитиниб Sunitinib	Пазопаниб Pazopanib	Поддерживающая терапия Maintenance therapy
Кабозантиниб Cabozantinib	17,0	29,0	5,2	0	49,0
Акситиниб Axitinib	0,59	46,38	10,11	10,11	33,30
Эверолимус Everolimus	29,83	0	11,05	7,40	51,92
Ниволумаб Nivolumab	25,83	27,32	7,26	9,61	29,88

Таблица 4. Сопутствующие прямые медицинские затраты на терапию распространенного почечно-клеточного рака (поддерживающая терапия)**Table 4.** Additional direct medical expenses for advanced renal cell carcinoma treatment (maintenance therapy)

Затраты Expenses	Тариф Rate	Стоимость, руб. Cost, rubles	Источник информации Source of information	Частота назначения Frequency of prescription	Затраты на 1 обращение/случай оказания медицинской помощи, руб. Cost of 1 encounter/ case of medical care, rubles
На амбулаторно-поликлиническое наблюдение Clinical outpatient monitoring	1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями 1 encounter for a disease with outpatient care provided by medical organizations	2740,2	Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи на 2020 г. The territorial program of state guarantees of free medical care to citizens for 2020	Контроль терапии и оценка состояния пациента проводится 1 раз в месяц Therapy control and patient's condition assessment are carried out once a month	2740,2
На паллиативную помощь Palliative care	1 койко-день в медицинских организациях, оказывающих паллиативную помощь в стационарных условиях 1 bed-day in medical organizations, providing inpatient palliative care	2099,8	Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи на 2020 г. The territorial program of state guarantees of free medical care to citizens for 2020	Допущение. Паллиативную помощь пациент получает посмертно в течение 4 нед Assumption. A patient receives palliative care posthumously for 4 weeks	58 794,4

согласно Программе государственных гарантий на 2020 г. [31] (табл. 4).

На заключительном этапе исследования проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность результатов к изменению исходных параметров.

Результаты

Обзор литературы продемонстрировал эффективность и безопасность применения кабозантинита, ниволумаба, акситиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного ПКР у взрослых пациентов.

В сетевом метаанализе S.J. Edwards и соавт. было показано преимущество применения кабозантинита в отношении ВБП по сравнению с сунитинибом (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,44–0,95), акситинибом (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,40–0,76), эверолимусом (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,63) и поддерживающей терапией (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,12–0,24). При этом следует отметить, что в отношении ОВ разница между кабозантинибом и ниволумабом оказалась статистически незначимой [20].

В сетевом метаанализе B. Amzal и соавт. было продемонстрировано статистически достоверное преимущество применения кабозантинита в отношении ВБП

по сравнению с акситинибом, эверолимусом, ниволумабом и сорафенибом при применении в качестве терапии 2-й линии. В отношении ОВ было отмечено численное преимущество по сравнению с акситинибом, ниволумабом и сорафенибом и статистически достоверное преимущество по сравнению с эверолимусом [21].

В сетевом метаанализе E. El Rassy и соавт. было показано, что только 3 лекарственных препарата демонстрируют статистически значимое увеличение ВБП по сравнению с эверолимусом — для комбинации ленаватиниб + эверолимус ОР 0,4 (95 % ДИ 0,21–0,75), для кабозантинита ОР 0,58 (95 % ДИ 0,46–0,73), для ниволумаба ОР 0,88 (95 % ДИ 0,79–0,98). В отношении ОВ свое преимущество продемонстрировали 2 лекарственных препарата — темсиrolimus (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,41–0,98) и ниволумаб (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,60–0,89) [22].

В сетевом метаанализе G. Tremblay и соавт. было показано, что препарат кабозантиниб демонстрирует численное преимущество по сравнению с комбинацией ленаватиниб + эверолимус в отношении как ОВ, так и ВБП (ОР 0,77 (0,43–1,38) и 0,69 (0,39–1,23) соответственно) [23].

В ходе настоящей работы на основании построенной модели разделенной выживаемости с учетом

данных ОВ и ВБП было показано, что кабозантиниб превосходит другие анализируемые варианты лечения по показателям эффективности терапии (табл. 5).

Таблица 5. Результаты анализа эффективности по данным моделирования [20]

Table 5. Results of efficacy analysis according to the model data [20]

Препарат Drug	Количество сохранных лет жизни, LYG Life-years gained, LYG	Количество сохранен- ных лет качественной жизни, QALY Quality adjusted life-years, QALY
Кабозантиниб Cabozantinib	3,18	1,87
Эверолимус Everolimus	2,21	1,31
Акситиниб Axitinib	2,21	1,31
Ниволумаб Nivolumab	2,53	1,6

Примечание. Здесь и в табл. 7: LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни.
Note. Here and in the table 7: LYG — life-years-gained; QALY — quality adjusted life-years.

Анализ затрат (табл. 6) продемонстрировал, что максимальные затраты на 2-ю линию терапии ассоциированы с применением кабозантиниб (3032445,55 руб.), минимальные — с использованием эверолимуса (745229,60 руб.). При этом наибольшие затраты на терапию 3-й линии связаны с применением ниволумаба (2203212,98 руб.), минимальные — с использованием акситиниба (770413,28 руб.). Уровень затрат на поддерживающую терапию для всех препаратов находится примерно на одном уровне, разница между максималь-

ным значением при применении кабозантиниб (46264,33 руб.) и минимальным при использовании эверолимуса (30163,38 руб.) составляет всего 16100,95 руб.

Основную долю затрат для всех препаратов, кроме эверолимуса, составили затраты на лекарственные препараты 2-й линии. Применение эверолимуса в связи с высокой вероятностью прогрессирования заболевания ассоциировано с высоким уровнем затрат на терапию 3-й линии и поддерживающую терапию.

Суммарные затраты на лечение пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии при применении кабозантиниб составляют 4311385,80 руб., что на 5 % меньше, чем при использовании ниволумаба (4543306,09 руб.). Наименьшие суммарные затраты ассоциированы с применением акситиниба — 2069247,60 руб.

Показатель затрат на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниб составил 1355781,70 руб., что на 25 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении ниволумаба. Затраты на 1 сохраненный год качественной жизни при использовании кабозантиниб составили 2305553,91 руб., что по сравнению с ниволумабом меньше на 19 % и по сравнению с акситинибом больше на 23 % (табл. 7). Таким образом, применение кабозантиниб по сравнению с ниволумабом является строго предпочтительной альтернативой, так как она демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах.

Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниб относительно акситиниба составили 2311482,68 руб. и относительно эверолимуса — 2209883,32 руб. Дополнительные затраты на 1 сохраненный год качественной жизни для кабозантиниб относительно акситиниба составили 4003818,22 руб. и относительно эверолимуса — 3827833,61 руб. Инкрементальные затраты как за 1 сохраненный год жизни,

Таблица 6. Результаты анализа затрат на терапию пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после предшествующей системной терапии

Table 6. Results of treatment costs analysis for advanced renal cell carcinoma patients after previous systemic therapy

Препарат Drug	Продолжитель- ность терапии 2-й линии, мес Duration of second-line therapy, months	Стоимость курса терапии, руб. Cost of therapy course, rubles	Продолжитель- ность терапии 3-й линии, мес Duration of third-line therapy, months	Затраты на терапию 3-й линии, руб. Third-line therapy costs, rubles	Затраты на поддерживающую терапию, руб. Costs of aintenance herapy, rubles	Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles
Кабозантиниб Cabozantinib	7,4	3032445,55	14	1232675,92	46264,33	4311385,80
Эверолимус Everolimus	3,9	745229,60	12,6	1392406,00	30163,38	2167798,98
Акситиниб Axitinib	8,3	1252942,98	11,8	770413,28	45891,34	2069247,60
Ниволумаб Nivolumab	4,6	2306641,18	20,4	2203212,98	33451,94	4543306,09

Таблица 7. Результаты клинико-экономического анализа применения различных вариантов терапии 2-й линии распространенного почечно-клеточного рака**Table 7.** Results of clinical and economic analysis of various second-line treatment options for advanced renal cell carcinoma

Показатель Parameter	Кабозантиниб Cabozantinib	Ниволумаб Nivolumab	Акситиниб Axitinib	Эверолимус Everolimus
Затраты на лекарственные препараты 2-й линии, руб. Costs of second-line therapy, rubles	3 032 445,55	2 306 641,18	1 252 942,98	745 229,60
Затраты на лекарственные препараты 3-й линии, руб. Costs of third-line therapy, rubles	1 232 675,92	2 203 212,98	770 413,28	1 392 406,00
Затраты на поддерживающую терапию, руб. Costs of maintenance therapy, rubles	46 264,33	33 451,94	45 891,34	30 163,38
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	4 311 385,80	4 543 306,09	2 069 247,60	2 167 798,98
Количество сохраненных лет жизни, LYG Life-years gained, LYG	3,18	2,21	2,21	2,53
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год “Cost–effectiveness” ratio, rubles/year	1 355 781,70	1 795 773,16	936 311,13	980 904,52
Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни, руб/год Additional costs for 1 life-year gained, rubles/year	—	Доминант- ный Dominant	2 311 482,68	2 209 883,32
Количество сохраненных лет качественной жизни, QALY Quality adjusted life-years, QALY	1,87	1,31	1,31	1,6
Коэффициент «затраты–полезность», руб/год “Cost–utility” ratio, rubles/year	2 305 553,91	2 839 566,31	1 579 578,32	1 654 808,38
Дополнительные затраты на 1 сохраненный год качественной жизни, руб/год Additional costs for 1 quality adjusted life-year, rubles/year	—	Доминант- ный Dominant	4 003 818,22	3 827 833,61

так и за 1 сохраненный год качественной жизни значительно выше порога готовности, установленного для России.

Анализ чувствительности выявил, что при увеличении цены лекарственного препарата кабозантиниб на 10 % от изначального значения (инкрементальный показатель затрат на 1 сохраненный год жизни относительно ниволумаба составит 109 729,64 руб., на 1 сохраненный год качественной жизни — 264 163,95 руб.) и уменьшении показателей эффективности (LYG на 20 % и QALY на 10 %) сохраняется его преимущество при терапии распространенного ПКР.

Обсуждение

На сегодняшний день рынок противоопухолевых средств — активно развивающееся направление. Применение препаратов данной группы часто сопряжено с высокими затратами на терапию. В ряде исследований была проведена фармакоэкономическая оценка препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР.

В исследовании E. Swallow и соавт. было показано, что по сравнению с эверолимусом дополнительные затраты на терапию в течение года при применении кабозантиниб составляют 34,141 долларов США,

ниволумаба — 19,371 долларов США, акситиниба — 17,506 долларов США. При этом дополнительные затраты на 1 мес ОВ составляют для кабозантиниб 48,773 долларов США, для ниволумаба — 24,214 долларов США. Сравнение между акситинибом и эверолимусом не проводилось, так как данные препараты обладают схожими значениями ОВ. Дополнительные затраты на 1 мес ВБП для кабозантиниб составили 21,338 долларов США, для ниволумаба — 64,570 долларов США, для акситиниба — 35,012 долларов США [32].

В работе B. Deniz и соавт. проводили оценку затрат на 1-ю и 2-ю линии терапии распространенного ПКР. В качестве 1-й линии были использованы сунитиниб или пазопаниб, в качестве 2-й линии — ниволумаб, кабозантиниб, акситиниб, пазопаниб или эверолимус. Было показано, что наименьшие средние затраты на 1 год жизни будут ассоциированы с применением во 2-й линии терапии ниволумаба как после сунитиниба (75,268 долларов США), так и после пазопаниба (84,459 долларов США) по сравнению с акситинибом, пазопанибом, эверолимусом и кабозантинибом [33].

В исследовании J. Guilani и соавт. проводился анализ затрат на лекарственную терапию 2-й линии на основании данных 5 крупных клинических исследований

III фазы в отношении ОВ и ВБП. Было показано, что наименьшие затраты за 1 мес ВБП и ОВ связаны с применением кабозантиниб (2,006 и 1,473 евро соответственно), наибольшие затраты за 1 мес ОВ ассоциированы с использованием эверолимуса (28,590 евро) [34].

В работе J. Meng и соавт. выполнялась оценка показателей «затраты—эффективность» для препарата кабозантиниб по сравнению со стандартами оказания медицинской помощи во 2-й линии терапии распространенного ПКР, принятыми в Англии, — эверолимус, ниволумаб, акситиниб. Было показано, что применение кабозантиниб по сравнению с ниволумабом является более эффективным и менее затратным (разница в инкрементальных затратах составила —6,742 фунтов стерлингов, а в показателе QALY — 0,18). Инкрементальные показатели затрат на 1 сохраненный год качественной жизни при применении кабозантиниб по сравнению с акситинибом и эверолимусом составили 98,967 и 137,450 фунтов стерлингов соответственно [35].

Отличия полученных результатов клинико-экономической оценки в представленных исследованиях

можно обосновать применением различных методов моделирования, источников о клинической эффективности и безопасности, а также различными подходами к оценке затрат на терапию.

Обзор отечественной литературы продемонстрировал, что на сегодняшний день не было опубликовано результатов клинико-экономического анализа с участием препарата кабозантиниб.

В настоящем исследовании было показано, что применение кабозантиниб по сравнению с ниволумабом является строго предпочтительной альтернативой, так как оно демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что применение кабозантиниб в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР на территории России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке. М., 2010. [Minimum clinical guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO clinical guidelines for renal cell carcinoma diagnosis, treatment and follow-up. Moscow, 2010. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. и др. Рекомендации по почечно-клеточному раку Европейской ассоциации урологов. Перевод Ю. Сиромолот. Науч. ред.: В.Б. Матвеев. 2014 [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-RCC-2014-Russian-%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D0%BF%D0%BE-%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83-%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%83.pdf> (дата последнего обращения 18.01.2020). [Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma. Translated by Yu. Siromolot. Scientific ed.: V.B. Matveev. 2014 [Online version]. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-RCC-2014-Russian-%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D0%BF%D0%BE-%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83-%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%83.pdf> (last access on 01.18.2020). (In Russ.)].
3. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin 2019;69:7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.
6. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал
7. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, Version 2.2020. 2019.
10. Albiges L., Powles T., Staehler M. et al. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2019;76(2):151–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022>.

10. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. «Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России, М., 2014 [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf> (дата последнего обращения 18.01.2020). [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinsky A.S. et al. Association of Oncologists of Russia. Clinical guidelines on kidney cancer diagnosis and treatment. Approved at the board meeting of Association of Oncologists of Russia, Moscow, 2014 [Online version]. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf> (last access on 01.18.2020). (In Russ.)].
11. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2019;3s2(9):498–506. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-498-506 [Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Volkova M.I. et al. Practical guidelines on renal cell carcinoma treatment. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines 2019;3s2(9):498–506. (In Russ.)].
12. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки. Российское общество урологов, Российское общество онкологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. 2018 [Электронный ресурс]. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf (дата последнего обращения 18.01.2020). [Clinical recommendations. Carcinoma of renal parenchyma. Russian Society of Urologists, Russian Society of Oncurologists, Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. 2018 [Online source]. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf (last access 01.18.2020). (In Russ.)].
13. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата последнего обращения 05.02.2020). [State Register of Pharmaceutical Products for Medical Purposes. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
14. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
15. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145.
16. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25(8):1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu184.
17. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
18. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. *Онкоурология* 2019;15(3):28–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(3):28–41. (In Russ.)].
19. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0.
20. Edwards S.J., Wakefield V., Cain P. et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(6):1–278. DOI: 10.3310/hta22060.
21. Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.
22. El Rassy E., Aoun F., Sleilaty G. et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future Oncol* 2017;13(29):2709–17. DOI: 10.2217/fon-2017-0268.
23. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T. et al. Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2019;14(3):e0212899. DOI: 10.1371/journal.pone.0212899.
24. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
25. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2013;14(7):e254]. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
26. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
27. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. Сайт Федеральной антимонопольной службы России. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> (дата последнего обращения 05.02.2020). [Maximum wholesale and retail markups to the prices of vital and essential medicines established in the federal subjects of the Russian Federation. Website of the Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. Available at: <https://fas.gov.ru/documents/684978> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
28. Данные Федеральной службы государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2018 года. Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/12781> (дата последнего обращения 05.02.2020). [Data of the Federal State Statistics Service. Estimated resident population as of January 1, 2018. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
29. Налоговый кодекс Российской Федерации (часть 2) от 05.08.2000 № 117-ФЗ (ред. от 29.09.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.11.2019). Статья 164. Налоговые ставки. П. 2. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c9cfd42516d068/ (дата последнего обращения 05.02.2020). [The Tax Code of the Russian Federation (part 2) of 05.08.2000 No. 117 – FZ (as amended on 09.29.2019) (as amended and supplemented, entered into force on 01.01.2019). Article 164. Tax rates. P. 2. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c9cfd42516d068/ (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
30. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: Cabozantinib for Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma [ID931]. Committee Papers. London: NICE, 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10075/documents/committee-papers (last contact date 05.02.2020)

31. Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021–2022 годов» от 7 декабря 2019 г. № 1610. [Order of the Government of the Russian Federation “About the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens for 2020 and for planning period of 2021 and 2022” of December 7, 2019 No. 1610. (In Russ.)].
32. Swallow E., Messali A., Ghate S. et al. The additional costs per month of progression-free survival and overall survival: an economic model comparing everolimus with cabozantinib, nivolumab, and axitinib for second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Manag Care Special Pharm* 2018;24(4):335–43. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.4.335.
33. Deniz B., Ambavane A., Yang S. et al. Treatment sequences for advanced renal cell carcinoma: a health economic assessment. *PLoS One* 2019;14(8):e0215761. DOI: 10.1371/journal.pone.0215761.
34. Giuliani J., Bonetti A. Cost–effectiveness of second-line treatments for metastatic renal-cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):e258–62. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.11.010.
35. Meng J., Lister J., Vataire A.L. et al. Cost–effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:243–50. DOI: 10.2147/CEOR.S159833.

Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка дизайна исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
 В.С. Крысанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Б.Я. Алексеев: редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 В.Ю. Ермакова: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.В. Гамеева: разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

I.S. Krysanov: study design development, scientific advice, article editing;
 V.S. Krysanova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 B.Ya. Alekseev: article editing, reviewing of publications of the article's theme;
 V.Yu. Ermakova: reviewing of publications of the article's theme;
 E.V. Gameeva: study concept development, scientific advice, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <http://orcid.org/0000-0002-3541-1120>
 В.С. Крысанова / V.S. Krysanova: <http://orcid.org/0000-0002-0547-2088>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 В.Ю. Ермакова / V.Yu. Ermakova: <http://orcid.org/0000-0002-4822-7226>
 Е.В. Гамеева / E.V. Gameeva: <http://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

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.

Статья поступила: 16.05.2020. Принята к публикации: 13.06.2020.

Article submitted: 16.05.2020. Accepted for publication: 13.06.2020.

Диагностическая значимость *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы

А.А. Мусаелян¹, В.Д. Назаров¹, С.В. Лапин¹, А.Г. Борискин¹, С.А. Рева¹, Д.Г. Лебедев², В.Д. Яковлев¹,
Д.А. Виктор³, А.Н. Тороповский³, В.Л. Эмануэль¹, С.Х. Аль-Шукри¹, С.Б. Петров¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, проспект Солидарности, 4;

³ООО «ТестГен»; Россия, 432072 Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, 9

Контакты: Арам Ашотович Мусаелян a.musaelyan8@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Традиционным маркером в лабораторной диагностике РПЖ является простатический специфический антиген (ПСА). Однако низкая специфичность данного маркера приводит к проведению большого числа ненужных биопсий. Появление различных модификаций ПСА и опухолевоспецифических генетических маркеров, таких как *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*, позволило улучшить диагностику РПЖ.

Цель исследования — определение диагностической значимости молекулярно-генетических маркеров *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* и их сравнение с маркерами на основе изоформ ПСА: отношением уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (%свПСА) и индексом здоровья предстательной железы (ИЗП).

Материалы и методы. В исследование были включены 58 мужчин с подозрением на РПЖ. У всех пациентов определены индекс *PCA3* и наличие транскрипта *TMPRSS2:ERG* в осадке мочи. Также определен ИЗП и %свПСА у 48 и 51 мужчин соответственно.

Результаты. Площадь под ROC-кривой вне зависимости от значения ПСА оказалась больше для индекса *PCA3* (0,773; $p < 0,001$), чем для %свПСА (0,625; $p = 0,131$) и ИЗП (0,735; $p = 0,006$). При клинической чувствительности $>95\%$ индекс *PCA3* обладал наибольшими специфичностью, прогностической ценностью положительного результата и прогностической ценностью отрицательного результата у мужчин вне зависимости от уровня общего ПСА — 65,22; 80,95 и 93,75 % соответственно. У мужчин с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл площадь под ROC-кривой для индекса *PCA3*, %свПСА и ИЗП составила 0,776 ($p = 0,001$), 0,629 ($p = 0,144$) и 0,729 ($p = 0,009$) соответственно. При чувствительности $>95\%$ операционные характеристики диагностического теста *PCA3* у мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг/мл также превосходили эти показатели у ИЗП и %свПСА. Прогностическая ценность отрицательного результата индекса *PCA3* у данной группы мужчин составила 100 %. Чувствительность обнаружения транскрипта *TMPRSS2:ERG* в моче составила 37,14 %, специфичность — 86,96 %, прогностическая ценность положительного результата — 81,25 %.

Заключение. Применение индекса *PCA3* в комбинации с определением химерного гена *TMPRSS2:ERG* позволит улучшить оценку риска РПЖ у мужчин с уровнем общего ПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика рака предстательной железы, генетический маркер рака предстательной железы, *PCA3*, *TMPRSS2:ERG*, простатический специфический антиген, дериваты ПСА, индекс здоровья предстательной железы

Для цитирования: Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Диагностическая значимость *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(2):65–73.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73



Diagnostic value of *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer

A.A. Musaelyan¹, V.D. Nazarov¹, S.V. Lapin¹, A.G. Boriskin¹, S.A. Reva¹, D.G. Lebedev², V.D. Yakovlev¹,
D.A. Viktor³, A.N. Toropovskiy³, V.L. Emanuel¹, S.Kh. Al-Shukri¹, S.B. Petrov¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St.,
Saint Petersburg 197022, Russia;

²Alexander Hospital; 4 Prospekt Solidarnosti, Saint Petersburg 193312, Russia;

³TestGen; 9 44th Inzhenernyy Proyezd, Ulyanovsk 432072, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancy in men. A traditional marker in the laboratory diagnosis of PCa is the prostatic specific antigen (PSA). However, the low specificity of this marker leads to a large number of unnecessary biopsies. The emergence of various modifications of PSA and tumor-specific genetic markers such as *PCA3* and *TMPRSS2:ERG*, have improved the diagnosis of PCa.

Objective. Investigation of the diagnostic significance of molecular genetic markers, *PCA3* and *TMPRSS2:ERG*, and their comparison with markers based on PSA isoforms: free/total PSA ratio (%fPSA) and prostate health index (PHI).

Materials and methods. The study included 58 men with suspected PCa. All patients were defined *PCA3* score and the presence of *TMPRSS2:ERG* fusion transcript in the urine sediment. Also, PHI and %fPSA were determined in 48 and 51 men, respectively.

Results. The area under the ROC-curve regardless of the value of PSA was higher for *PCA3* score (0.773, $p < 0.001$), than for %fPSA and PHI: 0.625 ($p = 0.131$) and 0.735 ($p = 0.006$), respectively. At clinical sensitivity $>95\%$ *PCA3* score had the highest specificity, positive and negative predictive values in men, regardless of the level of PSA: 65.22, 80.95, and 93.75 %, respectively. In men with PSA level of 2–10 ng/ml the area under the ROC-curve for *PCA3*, %fPSA and PHI was 0.776 ($p = 0.001$), 0.629 ($p = 0.144$) and 0.729 ($p = 0.009$), respectively. At high sensitivity ($>95\%$) characteristics of the diagnostic test *PCA3* in men with a PSA level of 2–10 ng/ml also exceeded those for PHI and %fPSA. The negative predictive value for *PCA3* score in this group of men was 100 %. The sensitivity of detection of the *TMPRSS2:ERG* fusion transcript in urine was 37.14 %, specificity 86.96 %, and the positive predictive value was 81.25 %.

Conclusion. The use of the *PCA3* score in combination with the detection of *TMPRSS2:ERG* fusion will improve the assessment of PCa risk in men with PSA levels between 2 and 10 ng/ml (the “grey zone”).

Key words: prostate cancer, prostate cancer early detection, genetic marker of prostate cancer, *PCA3*, *TMPRSS2:ERG*, prostatic specific antigen, PSA derivatives, prostate health index

For citation: Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Diagnostic value of *PCA3*, *TMPRSS2:ERG* and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):65–73. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [1]. «Золотой стандарт» диагностики – патоморфологическая оценка материала биопсии предстательной железы [2]. Основными показаниями для проведения биопсии являются данные об уровне сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ), а также трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или магнитно-резонансной томографии [2]. ПСА является наиболее широко используемым биомаркером РПЖ. Уровень ПСА $>4,0$ нг/мл обычно применяется в качестве порогового значения для проведения биопсии предстательной железы [3]. Однако вероятность обнаружения РПЖ в ходе биопсии при таком пороговом уровне составляет 25–40 % [4]. Это обусловлено тем, что ПСА является не опухолевоспецифическим, а органоспецифическим маркером. Помимо низкой специфичности было показано, что до 15 % мужчин с РПЖ имеют уровень ПСА $<4,0$ нг/мл [4]. Появление различных модификаций определения уровня ПСА, таких как отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (%свПСА), плотность ПСА, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), не позволило в значительной степени улучшить диагностику РПЖ. Ввиду отсутствия адекватной оценки риска РПЖ 60–70 % первичных и повторных биопсий имеют отрицательный результат гистологического исследования [5].

С учетом того что биопсия ассоциирована с наличием осложнений, существует острая необходимость поиска новых биомаркеров для ранней диагностики РПЖ. Возможным решением данной проблемы стало появление в последнее десятилетие молекулярно-генетических маркеров, таких как *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*.

Большим преимуществом является возможность определения данных маркеров в моче мужчин с подозрением на РПЖ. Так, *PCA3* представляет собой длинную некодирующую РНК, экспрессия которой модулирует активность сигнального пути андрогенного рецептора, что способствует клеточной выживаемости РПЖ [6]. В свою очередь, *TMPRSS2:ERG* играет ключевую роль в развитии РПЖ путем появления химерного белка, который приводит к аберрантной активности ERG, что способствует клеточной миграции, инвазии и метастазированию [7]. Таким образом, данные маркеры являются опухолевоспецифическими и отражают механизм развития РПЖ [8].

Цель исследования – изучение диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* и их сравнение с маркерами на основе ПСА (%свПСА, ИЗП).

Материалы и методы

В исследование были включены 58 мужчин с подозрением на РПЖ с учетом данных об уровне ПСА, ПРИ и ТРУЗИ. Критериями включения были возраст 55–85 лет, значение ПСА >2 нг/мл, патологические изменения, выявленные при ПРИ или ТРУЗИ. Всем пациентам, включенным в исследование, до проведения биопсии были определены индекс *PCA3* и наличие транскрипта *TMPRSS2:ERG*. Для сравнительного анализа у 48 пациентов также был определен ИЗП, а у 51 пациента – %свПСА. На основании данных базисной диагностики всем пациентам из 3 групп проведена мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала и клинических данных, проведение молекулярно-генетического исследования,

трансректальной мультифокальной биопсии. Клинико-эпидемиологические данные пациентов представлены в табл. 1.

Экстракция РНК. Для выявления уровня экспрессии *PCA3* и наличия транскрипта *TMPRSS2:ERG* проводили забор первой порции мочи объемом 30–50 мл. Забор осуществляли после массажа предстательной железы в целях слущивания клеток в простатическую часть уретры. Образцы мочи хранили не более 2 ч при температуре +4 °С. Далее проводили центрифугирование для получения осадка мочи с последующей стабилизацией нуклеиновых кислот с помощью фиксатора IntactRNA для дальнейшего хранения клинического материала в течение 7 дней при температуре +4 °С. РНК из фиксированных образцов выделяли с помощью набора РеалБест экстракция согласно инструкции производителя.

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Количественное определение матричной РНК (мРНК) *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* осуществляли с использованием двухэтапной ОТ-ПЦР. Первый этап, обратная транскрипция в комплементарную ДНК (кДНК), проводили с помощью комплекта Проста-Тест ОТ согласно инструкции производителя.

Второй этап обнаружения экспрессии *PCA3* с последующим определением индекса *PCA3* осуществляли с использованием набора Проста-Тест ПЦР в соответствии со спецификацией производителя.

Второй этап для детекции наличия экспрессии транскрипта *TMPRSS2:ERG* проводили с применением TaqMan® проб (Thermo Fisher Scientific, США): Hs03063375_ft (определение мРНК *TMPRSS2:ERG*) и Hs02758991_g1 (определение мРНК GAPDH). Последняя проба была использована в качестве внутреннего контроля. Реакцию проводили в дублях с контрольными образцами в объеме 10 мкл, содержащем 5 мкл TaqMan® Gene Expression Master Mix, 0,5 мкл TaqMan® пробы *TMPRSS2:ERG/GAPDH*, 1 мкл воды с отсутствием нуклеаз и 3,5 мкл кДНК. Данный этап осуществляли путем однократного нагревания до температуры 50 °С в течение 120 с, затем до 95 °С в течение 120 с и далее следовали 45 циклов амплификации с изменениями температуры: 95 °С – 3 с, 60 °С – 30 с. Реакцию считали валидной при пороговом цикле внутреннего контроля (гена GAPDH) <40 в 2 повторениях. Экспрессия транскрипта в исследуемом образце считалась положительной, если отмечалась амплификация в дублях; при условии наличия амплификации в положительном контрольном образце и отсутствии амплификации в отрицательном контрольном образце.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы GraphPad Prism 8.2 (GraphPad Software Inc., США). Для каждой исследуемой группы были определены медиана и интерквартильный размах следующих

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические данные о пациентах с подозрением на рак предстательной железы, включенных в исследование (n = 58)

Table 1. Clinical and epidemiological features of the patients with suspected prostate cancer included in the study (n = 58)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (ИКР), лет Age median (IQR), years	68,5 (62,5–72)
Медиана уровня простатического специфического антигена (ИКР), нг/мл Prostatic specific antigen median (IQR), ng/ml	6,34 (3,93–11,12)
Простатический специфический антиген, n: Prostatic specific antigen, n: 2–10 нг/мл >10 нг/мл	46 12
Медиана объема предстательной железы (по данным ТРУЗИ) (ИКР), см ³ Prostate volume median (according to TRUS) (IQR), cm ³	51,96 (40,54–75,99)
Объем предстательной железы, n: Prostate volume, n: <50 см ³ >50 см ³	30 28
PI-RADS v2 (по данным магнитно-резонансной томографии), n: PI-RADS v2 (according to magnetic resonance imaging), n:	
1	1
2	7
3	20
4	18
5	7
данные отсутствуют no data	5
Результат гистологического исследования, n: Result of histological study, n:	
аденокарцинома adenocarcinoma	35
ASAP	4
ПИН низкой и высокой степени Low or high grade PIN	7
доброкачественная гиперплазия предстательной железы benign prostatic hyperplasia	9
воспалительные изменения inflammatory alterations	3
Градация дифференцировки (по шкале Глисона), n: ISUP grade (Gleason score), n:	
1 (3 + 3)	9
2 (3 + 4)	12
3 (4 + 3)	8
4 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	1
5 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	5

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; ASAP – мелкоацинарная атипическая пролиферация; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия.

Note. IQR – interquartile range; TRUS – transrectal ultrasound; ASAP – atypical small acinar proliferation; PIN – prostatic intraepithelial neoplasia.

количественных характеристик: возраст, уровень сывороточного ПСА и объем предстательной железы по данным ТРУЗИ. Тест χ^2 использовали для определения наличия статистически значимых различий значений исследуемых маркеров у пациентов с РПЖ и у пациентов с отсутствием злокачественного процесса. Критерий Манна–Уитни применяли для определения наличия взаимосвязи различия значений изучаемых маркеров у пациентов с группой градации РПЖ 1 и у пациентов с группой градации РПЖ ≥ 2 . Диагностическую значимость исследуемых маркеров исследовали с помощью ROC-анализа. Ввиду важности раннего выявления РПЖ для изучаемых маркеров были определены значения пороговых показателей, специфичности, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической ценности положительного результата при высокой чувствительности теста ($>95\%$). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам гистологического исследования материала биопсии все пациенты, которым определен уровень экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2:ERG*, были разделены на 2 группы: верифицированный РПЖ ($n = 35$) и отсутствие злокачественного процесса в столбиках ($n = 23$). Во 2-ю группу помимо образцов с доброкачественной гиперплазией и хроническим простатитом были также включены простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) различной степени и мелкоацинарная атипическая пролиферация (ASAP). Аналогичным образом были разделены пациенты, которым дополнительно определено %свПСА и/или ИЗП. Дополнительно проведена оценка диагностической значимости исследуемых маркеров в 2 группах у пациен-

тов со значением общего ПСА (общПСА) 2–10 нг/мл (рис. 1).

Индекс PCA3. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного маркера вне зависимости от значения общПСА составила 0,773 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,627–0,920; $p < 0,001$) (табл. 2). В свою очередь, AUC для PCA3 у мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл составила 0,776 (95 % ДИ 0,619–0,933; $p = 0,001$). Данные о показателях AUC для 3 исследуемых маркеров представлены в табл. 2. При чувствительности $>95\%$ пороговое значение индекса PCA3 составило 35. При этом у мужчин со значением общПСА >2 нг/мл при заданной чувствительности специфичность оказалась равной 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %), а прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата – 80,95 % (95 % ДИ 65,88–91,40 %) и 93,75 % (95 % ДИ 69,77–99,84 %) соответственно. В когорте мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг/мл при клинической чувствительности $>95\%$ специфичность составила 66,67 % (95 % ДИ 45,37–82,81 %), прогностическая ценность положительного результата – 78,13 % (95 % ДИ 61,25–88,98 %), а прогностическая ценность отрицательного результата – 100 % (95 % ДИ 78,47–100 %). Результаты ROC-анализа для 3 исследуемых маркеров представлены в табл. 3. Также увеличение индекса PCA3 у пациентов с РПЖ не было ассоциировано с наличием градацией дифференцировки ≥ 2 ($p = 0,53$).

Маркер TMPRSS2:ERG. Наличие экспрессии транскрипта *TMPRSS2:ERG* в образцах мочи выявлено у 13 (37,14 %) пациентов с РПЖ. Также химерный ген обнаружен у 2 (66,7 %) пациентов с ПИН высокой степени и у 1 (25 %) пациента с ASAP. Чувствительность определения данного маркера в образцах мочи составляет 37,14 % (95 % ДИ 21,47–55,08 %), специфичность –

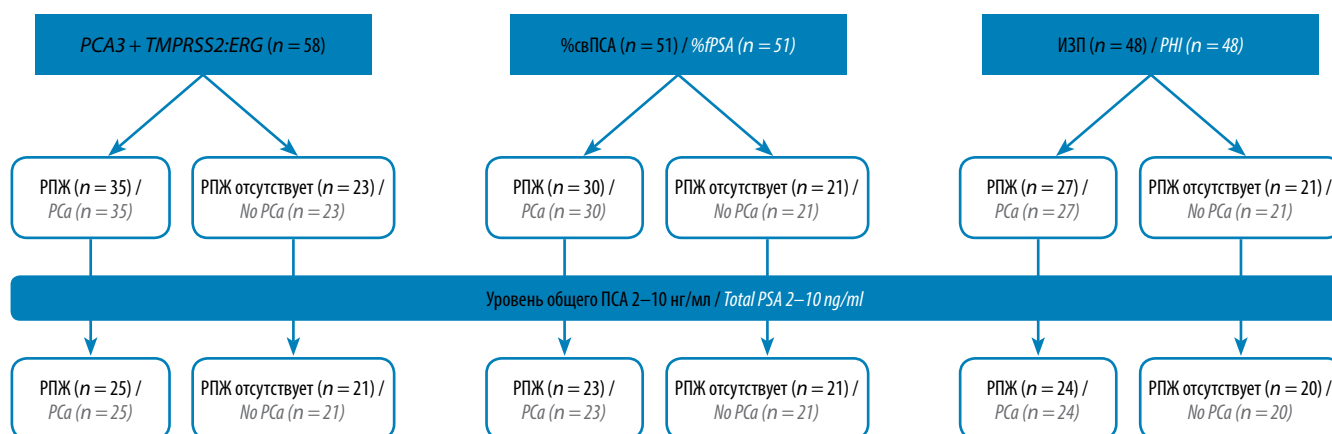


Рис. 1. Разделение 3 исследуемых маркеров на группы в зависимости от результата патоморфологического исследования. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 2: ПСА – простатический специфический антиген; %свПСА – отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА; ИЗП – индекс здоровья предстательной железы; РПЖ – рак предстательной железы

Fig. 1. Dividing the three markers into groups depending on the pathological diagnosis. Here, in the tables 2, 3 and fig. 2: PSA – prostatic specific antigen; %fPSA – free/total PSA ratio; PHI – prostate health index; Pc – prostate cancer

86,96 % (95 % ДИ 66,41–97,22 %), прогностическая ценность положительного результата – 81,25 % (95 % ДИ 58,09–93,13 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 47,62 % (95 % ДИ 40,25–55,10 %). Не показано наличие взаимосвязи *TMPSRSS2:ERG* с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 ($p = 0,07$).

Показатель %свПСА. В группе мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл AUC для данного деривата ПСА составила 0,625 (95 % ДИ 0,472–0,778). В когорте мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл AUC %свПСА оказалась равной 0,629 (95 % ДИ 0,464–0,794). При этом не показано статистически значимых различий показателя %свПСА у пациентов с РПЖ и у мужчин с отсутствием злокачественного процесса в группах общПСА >2 и 2–10 нг/мл ($p = 0,131$ и $p = 0,144$ соответственно). При высокой чувствительности (>95 %) пороговое значение составило 29 % как в группе общПСА >2 нг/мл, так и в группе общПСА 2–10 нг/мл. При заданной чувствительности у мужчин с уровнем

общПСА >2 нг/мл специфичность составила 4,35 % (95 % ДИ 0,11–21,95 %), прогностическая ценность положительного результата – 50 % (95 % ДИ 1,26–98,74 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 40,82 % (95 % ДИ 27,00–55,79 %). В свою очередь, в когорте мужчин со значением общПСА 2–10 нг/мл при клинической чувствительности >95 % специфичность составила 5 % (95 % ДИ 0,26–23,61 %), прогностическая ценность положительного результата – 50 % (95 % ДИ 2,57–97,44 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 44,19 % (95 % ДИ 30,43–58,89 %). Значение %свПСА не было ассоциировано с агрессивной градацией дифференцировки ($p = 0,76$).

Индекс здоровья предстательной железы. Показатель AUC для данного маркера в когортах мужчин с уровнями общПСА >2 и 2–10 нг/мл оказался равным 0,735 (95 % ДИ 0,592–0,877; $p = 0,006$) и 0,729 (95 % ДИ 0,579–0,879; $p = 0,009$) соответственно. При чувствительности >95 % пороговое значение ИЗП составило

Таблица 2. AUC для индекса PCA3, %свПСА, ИЗП

Table 2. AUC of PCA3 score, %fPSA, PHI

Маркер Marker	n	Значение общего ПСА, нг/мл Total PSA level, ng/ml	AUC (95 % ДИ) AUC (95 % CI)	p
PCA3	58	>2	0,7733 (0,6266–0,9200)	$<0,001$
	46	2–10	0,7762 (0,6193–0,9331)	0,001
%свПСА %fPSA	51	>2	0,6254 (0,4724–0,7784)	0,131
	44	2–10	0,6292 (0,4643–0,7940)	0,144
ИЗП PHI	48	>2	0,7346 (0,5918–0,8773)	0,006
	44	2–10	0,7288 (0,5787–0,8789)	0,009

Примечание. Здесь и в табл. 3: AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in the table 3: AUC – area under curve; CI – confidence interval.

Таблица 3. Пороговые значения и операционные характеристики тестов PCA3, %свПСА, ИЗП при чувствительности >95 % в зависимости от значения общего ПСА

Table 3. Threshold values and characteristics of tests of PCA3, %fPSA, PHI at sensitivity >95 % depending on the value of total PSA

Маркер Marker	Значение общего ПСА, нг/мл Total PSA level, ng/ml	Пороговое значение Threshold value	Специфичность (95 % ДИ), % Specificity (95 % CI), %	Прогностическая ценность положительного результата (95 % ДИ), % Positive predictive value (95 % CI), %	Прогностическая ценность отрицательного результата (95 % ДИ), % Negative predictive value (95 % CI), %
PCA3	>2	35	65,22 (42,73–83,62)	80,95 (65,88–91,40)	93,75 (69,77–99,84)
	2–10		66,67 (45,37–82,81)	78,13 (61,25–88,98)	100 (78,47–100)
%свПСА %fPSA	>2	29	4,348 (0,11–21,95)	50 (1,26–98,74)	40,82 (27,00–55,79)
	2–10		5 (0,26–23,61)	50 (2,57–97,44)	44,19 (30,43–58,89)
ИЗП PHI	>2	24	23,81 (8,22–47,17)	58,14 (42,13–72,99)	83,33 (35,88–99,58)
	2–10		23,81 (10,63–45,09)	56,41 (40,98–70,70)	83,33 (43,65–99,15)

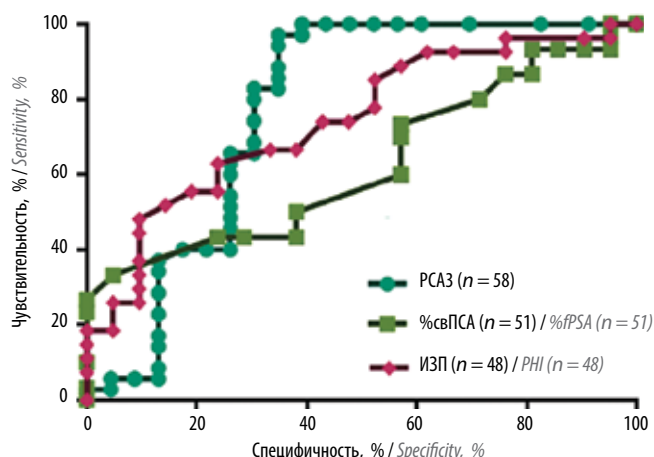


Рис. 2. ROC-кривые исследуемых лабораторных маркеров: индекса PCA3, %свПСА, ИЗП

Fig. 2. ROC-curves of the studied markers: PCA3 score, %fPSA, PHI

24 в 2 когортах мужчин. В группе мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл при заданной клинической чувствительности специфичность составила 23,81 % (95 % ДИ 8,22–47,17 %), прогностическая ценность положительного результата – 58,14 % (95 % ДИ 42,13–72,99 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 83,33 % (95 % ДИ 35,88–99,58 %). В свою очередь, в группе мужчин с уровнем общПСА 2–10 нг/мл при чувствительности >95 % специфичность оказалась равной 23,81 % (95 % ДИ 10,63–45,09 %), прогностическая ценность положительного результата – 56,41 % (95 % ДИ 40,98–70,70 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 83,33 % (95 % ДИ 43,65–99,15 %). ROC-кривые для ИЗП, %свПСА и индекса PCA3 представлены на рис. 2. Также ИЗП не был ассоциирован с грацией дифференцировки ≥ 2 ($p = 0,18$).

Обсуждение

Лабораторная диагностика является одним из ключевых аспектов оценки риска РПЖ. Традиционным маркером, включенным в базисную диагностику РПЖ совместно с ПРИ и ТРУЗИ, является определение уровня общего ПСА в крови. Однако низкая специфичность данного теста, приводящая к большому числу ненужных биопсий у пациентов с уровнем ПСА в так называемой серой зоне 2–10 нг/мл [9], диктует необходимость применения дополнительных методов диагностики. Одним из путей решения данной проблемы было внедрение в клиническую практику тестов на основе кинетических изменений ПСА (скорость прироста ПСА, возрастные нормы, плотность ПСА), а также его дериватов (%свПСА, ИЗП). Однако эти модификации не позволяют в значительной степени увеличить диагностическую точность данного маркера [10]. Расширение знаний о молекулярной биологии и генетике РПЖ привело к появлению большого ко-

личества новых опухолевоспецифических биомаркеров.

На базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова были проведены оценка диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров у пациентов с уровнем ПСА >2 нг/мл, а также их сравнение с основными маркерами, применяемыми в рутинной практике, для вспомогательной оценки риска РПЖ.

Одним из опухолевоспецифических маркеров, наиболее хорошо изученных в настоящее время, является PCA3. Он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического применения у пациентов старше 50 лет с одним или несколькими отрицательными результатами биопсий для решения вопроса о необходимости проведения повторной [11].

В ходе исследования продемонстрирована высокая диагностическая значимость теста PCA3 у пациентов с уровнем общПСА >2 нг/мл: AUC составила 0,773. Схожие результаты были показаны в метаанализе Y. Cui и соавт., в котором в ходе обобщенного ROC-анализа AUC данного маркера оказалась равной 0,75 [12]. Значения индекса PCA3 в группе с наличием РПЖ и в группе с отсутствием злокачественного процесса были достоверно различимыми ($p < 0,001$). Для возможности использования индекса PCA3 в качестве маркера определения показаний к первичной биопсии вне зависимости от уровня общПСА были идентифицированы пороговые значения, специфичность, прогностическая ценность отрицательного результата и прогностическая ценность положительного результата при высокой клинической чувствительности >95 %. По результатам исследования специфичность при данной чувствительности составила 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %). Так, по результатам валидации производителем используемой в исследовании тест-системы чувствительность и специфичность составили 68,4 и 73,1 % соответственно [13]. Также в ряде зарубежных работ операционные характеристики оказались ниже, что может быть обусловлено многоцентровым характером данных исследований ввиду особенностей преаналитического этапа [12]. Важность соблюдения этого этапа, условия забора, транспортировки и хранения образцов обусловлена неустойчивостью мРНК в моче.

При использовании данного маркера немаловажным остается вопрос о пороговом значении. В ходе исследования показано, что при высокой чувствительности данное значение составляет >35. FDA было установлено пороговое значение индекса PCA3 >25, однако согласно практическим рекомендациям NCCN по ранней диагностике РПЖ оптимальным является значение >35. В свою очередь, по данным К.А. Павлова и соавт. было показано, что при пороговом значении индекса PCA3 >50 чувствительность и специфичность составили 75,0 и 87,5 % соответственно [14]. У мужчин

с уровнем ПСА >2 нг/мл был также продемонстрирован высокий уровень прогностической ценности отрицательного результата 93,75 % (95 % ДИ 69,77–99,84 %), а в когорте мужчин с уровнем общПСА в «серой зоне» данный статистический показатель достигал 100 %. Таким образом, низкий индекс PCA3 позволяет в значительной степени снизить вероятность обнаружения РПЖ, что служит основанием для использования этого маркера при определении необходимости проведения повторной биопсии [15].

Другой опухолевоспецифический маркер, также обнаруживаемый в моче, — химерный ген *TMPRSS2:ERG*. Этот ген является наиболее частой абберацией при РПЖ. Распространенность *TMPRSS2:ERG* по результатам исследования составила 37,14 %, что сопоставимо с данными по определению этого транскрипта в ткани РПЖ в российской популяции [16]. Была показана высокая специфичность данного маркера — 86,96 % (95 % ДИ 66,41–97,22 %). Химерный ген *TMPRSS2:ERG* помимо пациентов с РПЖ обнаружен у 2 пациентов с ПИН высокой степени и у 1 пациента с ASAP. K. Park и соавт. было показано, что у пациентов с ПИН высокой степени и наличием транскрипта *TMPRSS2:ERG* статистически значимо выше риск обнаружения РПЖ в ходе наблюдения, чем у пациентов с отсутствием данной абберации [17]. Это обусловлено тем, что *TMPRSS2:ERG* является ранним клональным событием в канцерогенезе и, как следствие, способствует развитию РПЖ [18]. В свою очередь, ASAP отражает лишь неясность диагноза и требует проведения повторной биопсии. Низкая чувствительность и высокая специфичность данного маркера обуславливают необходимость его использования в комбинации с индексом PCA3, что позволяет увеличить диагностическую точность последнего [6]. Было показано, что применение *TMPRSS2:ERG* в комбинации с индексом PCA3 позволяет значительно увеличить диагностическую точность выявления РПЖ [19]. В ходе проспективного исследования было продемонстрировано, что использование 2 маркеров позволяет снизить до 42 % количество ненужных первичных биопсий [20].

Диагностическая значимость %свПСА у мужчин с уровнем общПСА >2 нг/мл значительно уступает таковой индекса PCA3 (AUC 0,625 (95 % ДИ 0,472–0,779)), что также согласуется с данными литературы [21]. При этом в ходе исследования не продемонстрировано статистически значимых различий данного показателя у пациентов с наличием РПЖ и у пациентов с отсутствием злокачественного процесса ($p = 0,131$). При ROC-анализе показано, что индекс PCA3 также превосходит ИЗП. Так, AUC последнего составила 0,735 (95 % ДИ 0,592–0,877; $p = 0,006$). По данным R.J. Hendriks и соавт., при сравнительном анализе ин-

декса PCA3 и ИЗП нет единого мнения о преимуществе в диагностической значимости одного из маркеров при проведении первичной биопсии [4]. Однако при высокой клинической чувствительности специфичность ИЗП оказалась значительно ниже, чем у индекса PCA3 — 23,81 % (95 % ДИ 8,22–47,17 %). W.J. Catalona и соавт. показали, что при чувствительности >95 % специфичность ИЗП составила 16 % [9]. Такое различие, возможно, обусловлено числом пациентов, включенных в группу сравнения.

Немногочисленные работы были посвящены исследованию диагностической значимости опухолевоспецифических маркеров и маркеров на основе ПСА у мужчин с уровнем общПСА в диапазоне 2–10 нг/мл. У данной когорты мужчин оценка риска РПЖ представляет наибольшие трудности. Так, в ходе исследования AUC индекса PCA3 (0,776 (95 % ДИ 0,619–0,933; $p = 0,001$)) превзошла данный показатель для %свПСА и ИЗП, который составил 0,629 (95 % ДИ 0,464–0,794; $p = 0,144$) и 0,729 (95 % ДИ 0,579–0,879; $p = 0,009$) соответственно. S. Perdonà и соавт. также было показано преимущество индекса PCA3 и ИЗП над %свПСА [22]. Однако AUC ИЗП оказалась больше AUC индекса PCA3: 0,77 против 0,73 соответственно. При высокой клинической чувствительности (>95 %) специфичность теста PCA3 (66,67 % (95 % ДИ 45,37–82,81 %)) была значительно выше, чем у %свПСА и ИЗП: 5 % (95 % ДИ 0,26–23,61 %) и 23,81 % (95 % ДИ 10,63–45,09 %) соответственно.

Рак предстательной железы является крайне гетерогенным заболеванием, которое варьирует от индолентных форм до быстро прогрессирующего кастрационно-резистентного РПЖ. Таким образом, другим требованием, предъявляемым к лабораторным диагностическим маркерам, является возможность дифференциации агрессивных форм РПЖ. В ходе исследования не показано ассоциации значений индекса PCA3, ИЗП, %свПСА, а также наличия химерного гена *TMPRSS2:ERG* со степенью дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7). Так, согласно ряду исследований были показаны противоречивые данные о значении PCA3 и *TMPRSS2:ERG* в предсказании агрессивного патоморфологического фенотипа [4]. При этом, по данным C. de la Calle и соавт., ИЗП является маркером определения агрессивным форм РПЖ (группа градации ≥ 2) [23].

Заключение

Использование молекулярно-генетического маркера PCA3 в комбинации с высокоспецифическим маркером *TMPRSS2:ERG* позволит улучшить оценку риска РПЖ для определения необходимости проведения первичной биопсии предстательной железы, в частности у мужчин со значением общПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
3. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A. et al. Prospective multicentre evaluation of *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(3):534–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.014.
4. Hendriks R.J., Van Oort I.M., Schalken J.A. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: A review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):12–9. DOI: 10.1038/pcan.2016.59.
5. Scattoni V., Lazzeri M., Lughezzani G. et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary *PCA3* for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol* 2013;190(2):496–501. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.3184.
6. Yang Z., Yu L., Wang Z. *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chinese J Cancer Res* 2016;28(1):65–71. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05.
7. Zhou F., Gao S., Han D. et al. *TMPRSS2:ERG* activates NO-cGMP signaling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2019;38(22):4397–411. DOI: 10.1038/s41388-019-0730-9.
8. Martignano F., Rossi L., Maugeri A. et al. Urinary RNA-based biomarkers for prostate cancer detection. *Clin Chim Acta* 2017;473:96–105. DOI: 10.1016/j.cca.2017.08.009.
9. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multicenter study of [-2]prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
10. Koo K.M., Mainwaring P.N., Tomlins S.A., Trau M. Merging new-age biomarkers and nanodiagnostics for precision prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2019;16(5):302–17. DOI: 10.1038/s41585-019-0178-2.
11. Carroll P.H., Mohler J.L. NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:620–3. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0036.
12. Cui Y., Cao W., Li Q. et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25776. DOI: 10.1038/srep25776.
13. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Гордиев М.Г. и др. Результаты испытания набора реагентов для выявления мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР-ПВ (Проста-Тест) для диагностики рака предстательной железы *in vitro* в клинической практике. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» 2018;1:126–36. [Toropovskiy A.N., Nikitin A.G., Gordiev M.G. et al. Results of validation of the Prosta-Test kit designed for mRNA *PCA3* detection using twosteps RT-real time PCR in clinical diagnostics of prostate cancer. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" = Journal of the REAVIZ Medical Institution* 2018;1:126–36. (In Russ.)].
14. Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В. и др. Разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака простаты, основанной на количественной детекции мРНК гена *PCA3* в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Вестник РАМН 2013;(5):45–51. [Pavlov K.A., Shkoporov A.N., Khokhlova E.V. et al. Development of a diagnostic test system for early non-invasive detection of prostate cancer based on *PCA3* mRNA levels in urine sediment using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). *Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS* 2013;(5):45–51. (In Russ.)].
15. Merola R., Tomao L., Antenucci A. et al. *PCA3* in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: A National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34(1):15. DOI: 10.1186/s13046-015-0127-8.
16. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России. Экспериментальная клиническая урология 2015;(2):30–5. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. The first Russian experience of using *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* for prostate cancer diagnosis. *Experimental Clinical Urology* 2015;(2):30–5. (In Russ.)].
17. Park K., Dalton J.T., Narayanan R. et al. *TMPRSS2:ERG* gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2014;32(3):206–11. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8386.
18. Wang Z., Wang Y., Zhang J. et al. Significance of the *TMPRSS2:ERG* gene fusion in prostate cancer. *Mol Med Rep* 2017;16(4):5450–8. DOI: 10.3892/mmr.2017.7281.
19. Fujita K., Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol* 2018;25(9):770–9. DOI: 10.1111/iju.13734.
20. Sanda M.G., Feng Z., Howard D.H. et al. Association between combined *TMPRSS2:ERG* and *PCA3* RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1085–93. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0177.
21. Van Hoof A., Bunn W., Klein A., Albala D. Role of molecular diagnostics in prostate cancer. *Surg Proced Core Urol Trainees* 2018:151–77. DOI: 10.1007/978-3-319-57442-4_17.
22. Perdonà S., Bruzzese D., Ferro M. et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (*PCA3*) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate* 2013;73(3):227–35. DOI: 10.1002/pros.22561.
23. De la Calle C., Patil D., Wei J.T. et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol* 2015;194(1):65–72. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.091.

Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, статистический анализ, написание текста рукописи;

В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

С.В. Лапин, С.А. Рева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

А.Г. Борискин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.Г. Лебедев, В.Д. Яковлев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

В.Л. Эмануэль, С.Х. Аль-Шукри, С.Б. Петров: разработка идеи и дизайна исследования, научное редактирование текста, руководство исследованием.

Authors' contributions

A.A. Musaelyan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, statistical analysis, article writing;

V.D. Nazarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

S.V. Lapin, S.A. Reva: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific article editing;

A.G. Borisкин: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.G. Lebedev, V.D. Yakovlev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.A. Viktorov, A.N. Toropovskiy: analysis of the obtained data, scientific article editing;

V.L. Emanuel, S.Kh. Al-Shukri, S.B. Petrov: developing the research idea and design, scientific article editing, research lead.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>

В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

В.Л. Эмануэль / V.L. Emanuel: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

С.Х. Аль-Шукри / S.Kh. Al-Shukri: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

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 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 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 I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 30.12.2019. **Принята к публикации:** 19.03.2020.

Article submitted: 30.12.2019. **Accepted for publication:** 19.03.2020.

Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники

Е.А. Соколов^{1,2}, Е.И. Велиев^{1,2}, Р.А. Велиев¹, Д.А. Гончарук¹, Е.Н. Голубцова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Егор Андреевич Соколов sokolov.yegor@yandex.ru

Введение. Селекция пациентов для радикальной простатэктомии (РПЭ) с применением нервосберегающей техники (НСТ) является принципиально важным вопросом оптимизации онкологических и функциональных результатов. Соотношение данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с результатами РПЭ остается недостаточно исследованным, а предложенные к настоящему моменту прогностические инструменты и номограммы показывают умеренную эффективность при сторонней валидации и не лишены недостатков.

Цель исследования — изучить патоморфологические результаты и оценить безрецидивную выживаемость пациентов после РПЭ в зависимости от данных мпМРТ; разработать алгоритм селекции пациентов для НСТ.

Материалы и методы. В исследование были включены 95 пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ), перенесших РПЭ в период с 2012 по 2017 г. Все серии мпМРТ ретроспективно пересмотрены и оценены по системе Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 2 (v2) одним лучевым диагностом, не имевшим доступ к базе данных и клинической информации о пациентах, не принимавшем участие в сборе и статистическом анализе информации. Пациенты были разделены на 2 группы: низкая вероятность РПЖ и подозрение на РПЖ (PI-RADS 2–3; $n = 43$); высокая и очень высокая вероятность РПЖ (PI-RADS 4–5; $n = 52$). Оценивали наличие положительных хирургических краев, экстракапсулярной экстензии, безрецидивную выживаемость. Разработан алгоритм селекции пациентов для РПЭ с НСТ на основании категории PI-RADS по данным мпМРТ.

Результаты. В группе PI-RADS 2–3 по сравнению с группой PI-RADS 4–5 значительно реже отмечены положительные хирургические края (2,3 % против 21,2 %; $p = 0,025$), а также не выявлено ни одного случая экстракапсулярной экстензии со стороны очага против 36,5 % в группе PI-RADS 4–5 ($p < 0,001$). Среди пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 после биопсии данные тенденции сохранялись: экстракапсулярная экстензия со стороны очага наблюдалась в 0 и 33,3 % случаев ($p < 0,001$), положительные хирургические края — в 2,4 и 15,2 % случаев ($p = 0,046$) соответственно. Увеличение суммы баллов по шкале Глисона после РПЭ отмечено у 12,2 % пациентов в группе PI-RADS 2–3 и у 30,3 % в группе PI-RADS 4–5 ($p = 0,04$). Через 60 мес безрецидивная выживаемость составила 93,0 и 71,1 % соответственно ($p = 0,015$).

Заключение. Категории риска РПЖ по данным мпМРТ связаны с патоморфологическими результатами и безрецидивной выживаемостью после РПЭ. Использование категорий PI-RADS v2 в алгоритме селекции пациентов для НСТ способно оптимизировать оценку онкологической безопасности и позволяет выделить группу пациентов для тщательного индивидуального анализа профиля польза/риск.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, магнитно-резонансная томография, нервосберегающая техника, экстракапсулярная экстензия, хирургический край, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. и др. Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники. Онкоурология 2020;16(2):74–81.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-74-81



Oncological results of radical prostatectomy depending on the data of multiparametric magnetic resonance imaging and patient selection for nerve-sparing technique

E.A. Sokolov^{1,2}, E.I. Veliev^{1,2}, R.A. Veliev¹, D.A. Goncharuk¹, E.N. Golubtsova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. Selecting patients for radical prostatectomy (RP) using nerve-sparing technique (NST) is crucial to optimize oncological and functional results. Correlation of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) data with RP results remains insufficiently studied, at the same time existing prognostic tools and nomograms show moderate effectiveness during third-party validation and have some drawbacks.

Objective: to study pathomorphological results and evaluate the recurrence-free survival of patients after RP, depending on mpMRI data; develop a patient selection algorithm for NST.

Materials and methods. The study included 95 patients with clinically localized prostate cancer (PCa), who underwent RP within 2012–2017. All mpMRI series were retrospectively reviewed and evaluated using the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 2 (v2) by one radiologist diagnostician who neither had access to database and clinical information about patients nor participated in data collection and statistical analysis. Patients were divided into 2 groups: low probability of PCa and suspected PCa (PI-RADS 2–3; $n = 43$); high and very high probability of PCa (PI-RADS 4–5; $n = 52$). We assessed the presence of positive surgical margins, as well as extracapsular extension and relapse-free survival. We also developed an algorithm to select patients for nerve-sparing PCa based on the PI-RADS category according to mpMRI data.

Results. PI-RADS 2–3 group showed less positive surgical margins as compared to PI-RADS 4–5 group (2.3 % versus 21.2 %; $p = 0.025$), as well as no cases of tumor extracapsular extension versus 36.5 % in PI-RADS 4–5 group ($p < 0.001$). Patients with Gleason score 6 after demonstrated the same trends: extracapsular extension on the tumor side was observed in 0 and 33.3 % of cases ($p < 0.001$), positive surgical margins – in 2.4 and 15.2 % of cases ($p = 0.046$), respectively. An increase of the Gleason score after RP was observed in 12.2 % of patients of PI-RADS 2–3 group and in 30.3 % of PI-RADS 4–5 group ($p = 0.04$). Recurrence-free survival after 60 months was 93.0 and 71.1 %, respectively ($p = 0.015$).

Conclusion. Risk categories for PCa according to mpMRI data are associated with pathomorphological results and recurrence-free survival after RP. Using PI-RADS v2 categories in the patient selection algorithm for NST optimizes the assessment of oncological safety and allows selecting a group of patients for a thorough individual analysis of the benefit/risk profile.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, magnetic resonance imaging, nerve-sparing technique, extracapsular extension, surgical margin, disease-free survival

For citation: Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. et al. Oncological results of radical prostatectomy depending on the data of multiparametric magnetic resonance imaging and patient selection for nerve-sparing technique. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):74–81. (In Russ.).

Введение

Несмотря на существенный прогресс в понимании молекулярной биологии и прогнозировании естественного течения рака предстательной железы (РПЖ), а также широкое внедрение тактики активного наблюдения и разработку малоинвазивных методик, радикальная простатэктомия (РПЭ) остается одним из основных вариантов лечения пациентов с локализованным РПЖ, особенно групп промежуточного и высокого риска [1]. Выполнение РПЭ обеспечивает хорошие онкологические результаты, однако может приводить к целому ряду побочных эффектов в отношении сексуальной функции и функции мочеиспускания, снижая качество жизни пациентов [2, 3]. Сохранение сосудисто-нервных пучков (СНП) при РПЭ позволяет минимизировать отрицательное влияние операции на эректильную и оргазмическую функцию, но при этом может увеличивать онкологические риски. Так, T.F. W. Soeterik и соавт. выявили повышенный риск ипсилатеральных положительных хирургических краев (ПХК) при использовании нервосберегающей техники (НСТ) РПЭ, а E.X. Keller и соавт. продемонстрировали особую прогностическую ценность ПХК в отношении развития биохимического рецидива в случае уни- или билатеральной НСТ [4, 5].

Таким образом, помимо интраоперационных методик и техник, уменьшающих риск ПХК, принципиально важным вопросом является предоперационная селекция пациентов для РПЭ с применением НСТ. Необходимо отметить, что в настоящий момент отсутствуют однозначные и четкие критерии отбора пациентов для НСТ: клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, в частности, достаточно расплывчато указывают на возможность сохранения СНП у пациентов с низким риском экстракапсулярной экстензии (ЭКЭ), а некоторые работы демонстрируют относительную безопасность избирательной НСТ у пациентов с РПЖ группы высокого риска [6, 7].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) активно интегрируется во все этапы диагностики и стадирования РПЖ, в том числе при оценке риска ЭКЭ и планировании радикального хирургического лечения [8, 9]. В то же время соотношение данных мпМРТ с результатами оперативного лечения остается недостаточно исследованным, а предложенные к настоящему моменту прогностические инструменты и номограммы, обычно включающие радиологические и клинические характеристики, показывают среднюю эффективность при сторонней

валидации и не лишены недостатков [10]. Данные обстоятельства указывают на потенциальную ценность и интерес к изучению мпМРТ в прогнозировании результатов РПЭ и разработке альтернативных алгоритмов предоперационной селекции пациентов для РПЭ с НСТ.

Цель исследования — изучить патоморфологические результаты и оценить безрецидивную выживаемость (БРВ) пациентов после РПЭ в зависимости от данных мпМРТ; разработать алгоритм селекции пациентов для НСТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациентов, перенесших робот-ассистированную или позадилодную РПЭ по поводу локализованного РПЖ в ГКБ им. С.П. Боткина в период с апреля 2012 г. по декабрь 2017 г. Обязательными критериями включения явились наличие информации о всех пред- и послеоперационных клинических характеристиках, послеоперационный период наблюдения ≥ 24 мес, наличие и доступ к электронной версии выполненной мпМРТ органов малого таза.

Все исследования выполняли в одном диагностическом центре на одном томографе (Siemens Magnetom Verio 3 Тл). В целях систематизации отчета и стандартизации полученных данных все серии мпМРТ включенных в исследование пациентов были ретроспективно пересмотрены и оценены по шкале Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 2 (v2) [11] (табл. 1) одним лучевым диагностом, не имевшим доступ к базе данных и клинической информации о пациентах, не принимавшем участие в написании настоящей работы, сборе и статистическом анализе информации.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1) низкая вероятность РПЖ и подозрение на РПЖ (PI-RADS 2–3; $n = 43$);
- 2) высокая и очень высокая вероятность РПЖ (PI-RADS 4–5; $n = 52$).

Гистологическое исследование макропрепаратов после РПЭ проводили в патологоанатомическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина. Наличие опухолевой ткани в окрашенном крае резекции определяли как ПХК; биохимический рецидив заболевания — как повышение уровня простатического специфического антигена после оперативного лечения выше 0,2 нг/мл как минимум в 2 последовательных измерениях.

Для сравнительного анализа характеристик 2 групп использовали следующие статистические методы: t-тест Стьюдента, тест Манна–Уитни, χ^2 -тест. БРВ в зависимости от категории PI-RADS v2 оценивали по методу Каплана–Майера и сравнивали с применением *log-rank*-теста. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Для статистической обработки информации использовали программные обеспечения WizardMac

(Evan Miller, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США).

Таблица 1. Категории PI-RADS v2 для оценки риска рака предстательной железы [11]

Table 1. PI-RADS v2 categories to assess the risk of prostate cancer [11]

Категория PI-RADS PI-RADS category	Риск клинически значимого рака предстательной железы Risk of clinically significant prostate cancer
1	Очень низкий Very low
2	Низкий Low
3	Промежуточный (подозрение) Intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)
4	Высокий High
5	Очень высокий Very high

Результаты

Клинические характеристики обеих групп представлены в табл. 2.

В группе PI-RADS 2–3 по сравнению с группой PI-RADS 4–5 значительно реже отмечены ПХК (2,3 % против 21,2 %; $p = 0,025$), также не отмечено ни одного случая ЭКЭ со стороны очага против 36,5 % в группе PI-RADS 4–5 ($p < 0,001$) (табл. 3).

При анализе неблагоприятных гистологических находок среди пациентов с клинической суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 (табл. 4) данные тенденции сохранялись: ЭКЭ со стороны очага наблюдалась в 0 и 33,3 % случаев ($p < 0,001$), ПХК — в 2,4 и 15,2 % случаев ($p = 0,046$) соответственно. Увеличение индекса Глисона после РПЭ отмечено у 12,2 % пациентов в группе PI-RADS 2–3 и 30,3 % в группе PI-RADS 4–5 ($p = 0,04$).

В группе PI-RADS 2–3 медиана наблюдения составила 34 мес, в группе PI-RADS 4–5 — 36 мес. В целом биохимический рецидив выявлен у 4 (9,3 %) из 43 и у 15 (28,8 %) из 52 пациентов, БРВ через 60 мес составила 93,0 и 71,1 % соответственно ($p = 0,015$) (рис. 1).

Обсуждение

В последние годы мпМРТ активно интегрируется в клиническую практику ведения пациентов с РПЖ. Наиболее актуальная область применения — диагностика клинически значимых опухолей предстательной железы, их дифференцировка от новообразований, которые не требуют немедленного радикального лечения. Результаты мпМРТ имеют принципиальное значение при принятии решения о выполнении биопсии и выборе тактики активного наблюдения [12].

Таблица 2. Клинические характеристики групп

Table 2. Clinical characteristics of groups

Характеристика Characteristic	PI-RADS 2–3 (n = 43)	PI-RADS 4–5 (n = 52)	p
Возраст на момент РПЭ (среднее значение $\pm$ отклонение), лет Age at RP (mean $\pm$ deviation), years	62,58 $\pm$ 6,95	63,46 $\pm$ 6,94	0,48
Медиана уровня простатического специфического антигена перед РПЭ (ИКР), нг/мл Median level of prostatic specific antigen before RP (IR), ng/ml	7,2 (5,94–9,5)	10,05 (6,1–14,8)	0,03
Медиана объема предстательной железы (ИКР), см ³ Median prostate volume (IR), ml	43 (31–60)	38,5 (30–52,75)	0,37
Индекс массы тела (среднее значение $\pm$ отклонение), кг/м ² Body mass index (mean $\pm$ deviation), kg/m ²	27,49 $\pm$ 3,35	27,81 $\pm$ 3,93	0,76
Стадия заболевания по классификации TNM, n (%): Disease stage according to TNM classification, n (%): cT1bN0M0 cT1cN0M0 cT2aN0M0 cT2bN0M0 cT2cN0M0	2 (4,7) 18 (41,9) 4 (9,2) 9 (20,9) 10 (23,3)	— 5 (9,6) 4 (7,7) 24 (46,2) 19 (36,5)	0,001
Grade Group после биопсии, n (%): Grade Group after biopsy, n (%): 1 (индекс Глисона 6) 1 (Gleason score 6) 2 (индекс Глисона 7 (3 + 4)) 2 (Gleason score 7 (3 + 4)) 3 (индекс Глисона 7 (4 + 3)) 3 (Gleason score 7 (4 + 3)) 4 (индекс Глисона 8) 4 (Gleason score 8) 5 (индекс Глисона 9) 5 (Gleason score 9)	41 (95,3) 1 (2,35) 1 (2,35) — —	33 (63,5) 12 (23,1) 2 (3,8) 4 (7,7) 1 (1,9)	0,005
Хирургический доступ, n (%): Surgical access, n (%): робот-ассистированная РПЭ robot-assisted RP позадилонная РПЭ retropubic RP	18 (41,9) 25 (58,1)	27 (51,9) 25 (48,1)	>0,05

Нервосберегающая техника, n (%): Nerve-sparing technique, n (%): нет no односторонняя unilateral двусторонняя bilateral	24 (55,8) 4 (9,3) 15 (34,9)	34 (65,4) 11 (21,2) 7 (13,4)	0,03
Тазовая лимфаденэктомия, n (%): Pelvic lymphadenectomy, n (%): нет no да yes	34 (79,1) 9 (20,9)	28 (53,8) 24 (46,2)	0,01

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; ИКР – интерквартильный размах; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона.

Note. RP – radical prostatectomy; IR – interquartile range; Gleason score – total score according to the Gleason grading system.

Таблица 3. Неблагоприятные патоморфологические находки после радикальной простатэктомии

Table 3. Adverse pathomorphological findings after radical prostatectomy

Характеристика Characteristic	PI-RADS 2–3 (n = 43), n (%)	PI-RADS 4–5 (n = 52), n (%)	p
Экстракапсулярная экстензия (повышение стадии до pT3) Extracapsular extension (stage increases to pT3)	—	19 (44,2)	0,001
Положительные хирургические края Positive surgical margins	1 (2,3)	11 (21,2)	0,025

Таблица 4. Неблагоприятные патоморфологические находки после радикальной простатэктомии у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 (Grade 1) по данным биопсии предстательной железы

Table 4. Adverse pathological findings after radical prostatectomy in patients with Gleason score 6 (Grade 1) according to prostate biopsy data

Характеристика Characteristic	PI-RADS 2–3 (n = 41), n (%)	PI-RADS 4–5 (n = 33), n (%)	p
Экстракапсулярная экстензия (повышение стадии до pT3) Extracapsular extension (stage increases to pT3)	—	11 (33,3)	0,001
Повышение Grade Group Grade Group increase	5 (12,2)	10 (30,3)	0,04
Положительные хирургические края Positive surgical margins	1 (2,4)	5 (15,2)	0,046

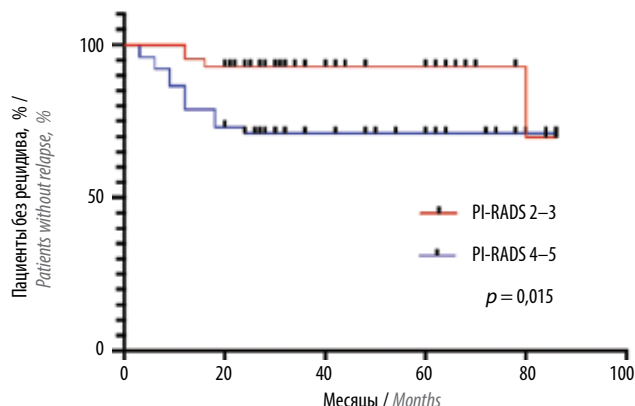


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость после радикальной простатэктомии

Fig. 1. Recurrence-free survival after radical prostatectomy

Менее изученным, но не менее актуальным, является вопрос применения мпМРТ в стадировании заболевания и планировании лечения, в том числе РПЭ. Изменение подходов к широкому скринингу привело к увеличению числа пациентов с РПЖ высокого риска, хирургическое лечение которых требует большей радикальности при сохранении императива на обеспечение лучших возможных функциональных исходов [13]. Доступные к настоящему моменту работы демонстрируют различные результаты в отношении эффективности определения ЭКЭ. Так, U.G. Falagarío и соавт. отметили высокую прогностическую ценность мпМРТ при стадировании РПЖ и ее зависимость от группы риска РПЖ; F. Russo и соавт. указали на относительно низкую диагностическую точность (зависящую, однако, от опыта «читающего» магнитно-резонансные томограммы); S. Mehravivand и соавт. выявили улучшение оценки риска ЭКЭ при совместном использовании других клинических характеристик заболевания [14–17]. Схожая неоднозначность подходов наблюдается и среди предложенных номограмм для оценки ЭКЭ со стороны запланированного сохранения СНП. Разработанная V. Patel и соавт. номограмма отрицает дополнительную ценность предоперационных данных мпМРТ, а J. Nyarangi-Dix и соавт., наоборот, предлагают использовать такие специфические и вариабельные показатели мпМРТ, как объем опухоли и длина контакта опухоли с капсулой [18, 19]. Посередине находится разработанная A. Martini и соавт. номограмма, в которой одним из включаемых в анализ критериев является подозрение на ЭКЭ [20]. Такой подход также вызывает вопросы, ведь признаки ЭКЭ по результатам мпМРТ — уже повод для постановки клинической стадии Т3. Более того, внешняя валидизация не подтвердила клиническую эффективность данных прогностических инструментов [10, 21].

При этом в ряде исследований данные мпМРТ продемонстрировали высокую прогностическую цен-

ность в отношении патоморфологических характеристик и онкологических результатов лечения. Так, N. Tan и соавт. отметили возможность использования объема опухоли на мпМРТ для прогнозирования стадии, индекса Глисона, ПХК и БРВ после РПЭ [22]. В другом исследовании A. Stabile и соавт. выявили связь категории PI-RADS 4–5 с наличием дополнительных клинически значимых образований помимо основной опухоли [23].

Полученные нами результаты подтверждают высокую прогностическую значимость категорий PI-RADS при мпМРТ в отношении повышения индекса Глисона, а также обнаружения ПХК и ЭКЭ со стороны опухоли после РПЭ. Существенные различия отмечены и в показателях БРВ пациентов с различными категориями PI-RADS. Важно, что данные наблюдения сохраняются и среди пациентов с постбиопсийным индексом Глисона 6. Результаты некоторых исследований указывают на относительно благоприятное течение таких опухолей и преимущества тактики активного наблюдения при отсутствии других факторов риска. При этом в реальной клинической практике пациенты с индексом Глисона 6 представляют собой разнообразную группу: большинство имеют мультифокальный процесс, нельзя исключить риск недооценки гистологического строения по данным биопсии, и даже «чистый» индекс Глисона 6 все же обладает способностью к ЭКЭ [24].

Неоднозначный характер доступной информации, потенциальные проблемы использования номограмм в реальной клинической практике (временные затраты, возможное отсутствие всех необходимых клинических характеристик, низкая специфичность в «пограничных» случаях) побудили нас предложить более прямой алгоритм селекции пациентов для РПЭ с НСТ, основанный на результатах собственного анализа (рис. 2). Безусловно, данный алгоритм может быть эффективно интегрирован в практику только в случае доступности качественного исследования и трактовки мпМРТ, в идеале — при возможности постоянной работы с конкретным диагностическим отделением. Тем не менее, по нашему мнению, в настоящий момент алгоритм позволяет наиболее адекватно консультировать пациентов о потенциальных преимуществах и рисках. Случаи низкого («зеленый») и очень высокого («красный») риска имеют ясный профиль безопасности НСТ. Таким образом, ответ на вопрос о возможности НСТ в данных ситуациях не требует глубокого анализа, использования множества прогностических факторов и номограмм. В свою очередь, каждый конкретный случай высокого риска («желтый») требует индивидуального подхода и ставит задачи, найти однозначные ответы, на которые прогностические инструменты в настоящий момент не способны. В этом случае необходима индивидуальная совокупная оценка

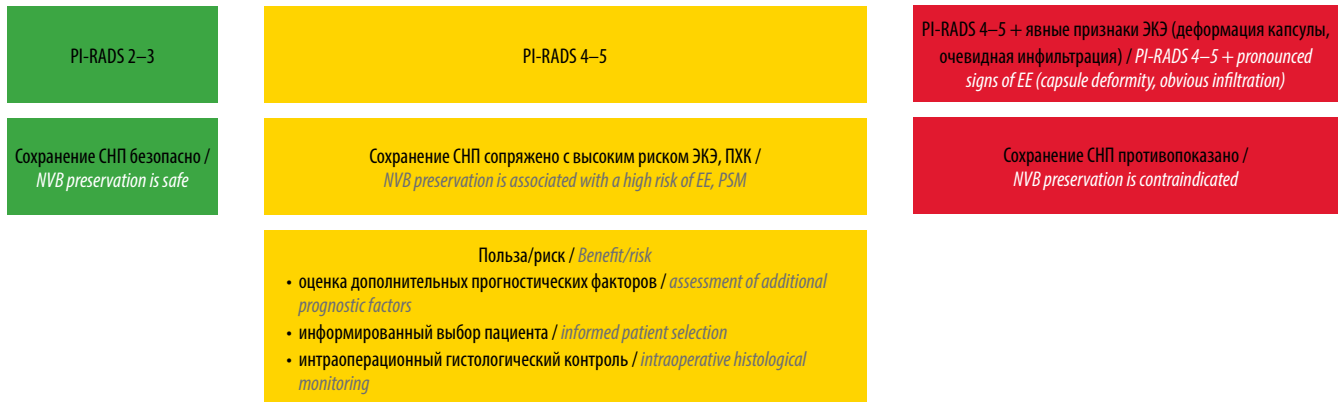


Рис. 2. Алгоритм определения безопасности сохранения сосудисто-нервных пучков (СНП) при радикальной простатэктомии с изучаемой стороны предстательной железы. ЭКЭ — экстракапсулярная экстензия; ПХК — положительные хирургические края

Fig. 2. Algorithm to determine safety of neurovascular bundles (NVB) preservation during radical prostatectomy of the studied prostate side. EE — extracapsular extension; PSM — positive surgical margins

клинических характеристик, данных биопсии, радиологических параметров (объем опухоли, контакт с капсулой, расстояние от капсулы, измеряемый коэффициент диффузии). При этом принятие решения о выполнении НСТ возможно только после максимально возможной оценки соотношения польза/риск, индивидуального обсуждения рисков с пациентом. При принятии совместного решения о попытке НСТ в данной ситуации целесообразно использование интраоперационного гистологического исследования латеральных областей предстательной железы [25].

Необходимо отметить, что дальнейшее развитие прогностических инструментов, разработка новых критериев оценки и накопление достаточного опыта могут в будущем значительно оптимизировать

процесс селекции пациентов и планирования РПЭ с НСТ.

Заключение

Категории оценки риска РПЖ по данным мпМРТ (система PI-RADS v2) связаны с патоморфологическими результатами и БРВ после РПЭ. Использование категорий PI-RADS v2 в алгоритме селекции пациентов для сохранения СНП с конкретной стороны предстательной железы облегчает оценку профиля безопасности и позволяет выделить группу пациентов, у которых решение о сохранении СНП требует индивидуального анализа профиля польза/риск, применения дополнительных прогностических факторов и методов интраоперационного контроля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Costello A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 2020;17(3):177–88. DOI: 10.1038/s41585-020-0287.
- Neal D.E., Metcalfe C., Donovan J.L. et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised controlled trial according to treatment received. *Eur Urol* 2020;77(3):320–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.030.
- Van Stam M.A., Aaronson N.K., Bosch J.L.H.R. et al. Patient-reported outcomes following treatment of localised prostate cancer and their association with regret about treatment choices. *Eur Urol* 2020;3(1):21–31. DOI: 10.1016/j.euo.2018.12.004.
- Soeterik T.F.W., van Melick H.H.E., Dijkstra L.M. et al. Nerve-sparing during robot-assisted radical prostatectomy increases the risk of ipsilateral positive surgical margins. *J Urol*. DOI: 10.1097/JU.0000000000000760. (In press).
- Keller E.X., Bachofner J., Britschgi A.J. et al. Prognostic value of unifocal and multifocal positive surgical margins in a large series of robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol* 2019;37(9):1837–44. DOI: 10.1007/s00345-018-2578-y.
- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- Takahara K., Sumitomo M., Fukaya K. et al. Clinical and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy with nerve sparing vs. non-nerve sparing for high-risk prostate cancer cases. *Oncol Lett* 2019;18(4):3896–902. DOI: 10.3892/ol.2019.10692.
- Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И. и др. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2017;13(1):122–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-122-133. [Kossov Ph.A., Chernyaev V.A., Akhverdieva G.I. et al. Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnostics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):122–33. (In Russ.)].
- Marenco J., Orczyk C., Collins T. et al. Role of MRI in planning radical prostatectomy: what is the added value? *World J Urol* 2019;37(7):1289–92. DOI: 10.1007/s00345-019-02762-2.

10. Rocco B., Sighinolfi M.C., Sandri M. et al. Is extraprostatic extension of cancer predictable? A review of predictive tools and an external validation based on a large and a single center cohort of prostate cancer patients. *Urology* 2019;129:8–20. DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.019.
11. Israel B., van der Leest M., Sedelaar M. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer: what urologists need to know. Part 2: Interpretation. *Eur Urol* 2020;77(4):469–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.024.
12. O'Connor L., Wang A., Walker S.M. et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in localized prostate cancer. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(5):435–42. DOI: 10.1080/17434440.2020.1755257.
13. Seetharam Bhat K.R., Moschovas M.C., Onol F.F. et al. Trends in clinical and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy before and after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation against PSA screening: a decade of experience. *BJU Int* 2020. DOI: 10.1111/bju.15051.
14. Falagario U., Ratnani P., Lantz A. et al. Staging accuracy of multiparametric MRI in Caucasian and African American Patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2020. DOI: 10.1097/JU.0000000000000774. (Online ahead of print).
15. Falagario U.G., Jambor I., Ratnani P. et al. Performance of prostate multiparametric MRI for prediction of prostate cancer extraprostatic extension according to NCCN risk categories: implication for surgical planning. *Minerva Urol Nefrol* 2020. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03688-7.
16. Russo F., Manfredi M., Panebianco V. et al. Radiological wheeler staging system: a retrospective cohort analysis to improve the local staging of prostate cancer with multiparametric MRI. *Minerva Urol Nefrol* 2019;71(3):264–72. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03248-X.
17. Mehrhaviand S., Shih J.H., Harmon S. et al. Performance of prostate multiparametric MRI for prediction of prostate cancer extraprostatic extension according to NCCN risk categories: implication for surgical planning. *Radiology* 2019;290(3):709–19. DOI: 10.1148/radiol.2018181278.
18. Patel V.R., Sandri M., Grasso A. et al. A novel tool for predicting extracapsular extension during graded partial nerve sparing in radical prostatectomy. *BJU Int* 2018; 121(3):373–82. DOI: 10.1111/bju.14026.
19. Nyarangi-Dix J., Wiesenfarth M., Bonekamp D. et al. Combined clinical parameters and multiparametric magnetic resonance imaging for the prediction of extraprostatic disease – a risk model for patient-tailored risk stratification when planning radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2018;23. DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.004.
20. Martini A., Gupta A., Lewis S.C. et al. Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer. *BJU Int* 2018; 122(6):1025–33. DOI: 10.1111/bju.14353.
21. Soeteric T.F.W., van Melick H.H.E., Dijkstra L.M. et al. External validation of the martini nomogram for prediction of side-specific extraprostatic extension of prostate cancer in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.12.028.
22. Tan N., Shen L., Khoshnoodi P. et al. Pathological and 3 tesla volumetric magnetic resonance imaging predictors of biochemical recurrence after robotic-assisted radical prostatectomy: correlation with whole mount histopathology. *J Urol* 2018;199(5):1218–23. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.042.
23. Stabile A., Dell'Oglio P., De Cobelli F. et al. Association between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score for the index lesion and multifocal, clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(1):29–36. DOI: 10.1016/j.euo.2018.01.002.
24. Hassan O., Han M., Zhou A. et al. Incidence of extraprostatic extension at radical prostatectomy with pure Gleason score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) cancer: implications for whether Gleason score 6 prostate cancer should be renamed “not cancer” and for selection criteria for active surveillance. *J Urol* 2018;199(6):1482–7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.067.
25. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Паклина О.В., Кнышинский Г.В. Интраоперационное гистологическое исследование замороженных срезов участков предстательной железы, прилегающих к сосудисто-нервному пучку: первичный опыт применения при робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Вестник современной клинической медицины* 2019;12(6):66–71. DOI: 10.20969/VSKM. 2019.12(6).66-71. [Sokolov E.A., Veliev E.I., Paklina O.V., Knyshinsky G.V. Intraoperative histological frozen-section examination of prostate regions adjacent to neurovascular bundle: initial implementation experience during robotic-assisted radical prostatectomy. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* = *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2019;12(6):66–71. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.А. Соколов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.И. Велиев: разработка дизайна исследования;

Р.А. Велиев: получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных;

Д.А. Гончарук, Е.Н. Голубцова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.A. Sokolov: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.I. Veliev: developing the research design;

R.A. Veliev: obtaining data for analysis, statistical analysis of the data;

D.A. Goncharuk, E.N. Golubtsova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

Е.И. Велиев / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

Р.А. Велиев / R.A. Veliev: <https://orcid.org/0000-0001-9811-4628>

Д.А. Гончарук / D.A. Goncharuk: <https://orcid.org/0000-0002-3499-0597>

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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол от 21.01.2020.

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 S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. Protocol date 21.01.2020.

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

Статья поступила: 16.04.2020. **Принята к публикации:** 20.05.2020.

Article submitted: 16.04.2020. **Accepted for publication:** 20.05.2020.

Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, Ю.В. Макарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²Институт социального анализа и прогнозирования ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁴ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Рак предстательной железы относится к числу наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. До недавнего времени основным методом лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ) являлось продолжение начатой ранее гормональной терапии. Энзалутамид — антиандроген 2-го поколения, показанный для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) независимо от наличия метастазов, который позволяет существенно увеличить выживаемость без метастазов у пациентов с нмКРРПЖ по сравнению с андроген-депривационной терапией (АДТ).

Цель исследования — оценить инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с нмКРРПЖ и ICER для абиратерона в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) как препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из одного и того класса МКБ-10 с позиции российской системы здравоохранения.

Материалы и методы. В качестве варианта сравнения для энзалутамида были выбраны стандартные режимы АДТ для лечения нмКРРПЖ, так как это был единственный одобренный вариант лечения данного заболевания в России. Предложена марковская модель прогрессирования КРРПЖ при применении энзалутамида + АДТ (далее энзалутамид) или АДТ на основании данных исследования PROSPER. Модель была использована для расчета числа прожитых лет без прогрессирования и затрат на лечение нмКРРПЖ и КРРПЖ после прогрессирования. Период моделирования составил 5 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес. В ходе анализа «затраты—эффективность» мы оценили инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида по сравнению с АДТ. В дополнение мы оценили ICER для абиратерона + АДТ и преднизолон (далее абиратерон) по сравнению с АДТ + преднизолон в 1-й линии терапии мКРРПЖ в качестве ориентира. При этом в обоих случаях в качестве критерия эффективности использовали время жизни до прогрессирования заболевания за период 5 лет.

Результаты. Согласно результатам марковского моделирования среднее время предстоящей жизни без метастатического прогрессирования за период 5 лет при использовании энзалутамида составило 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ. При терапии энзалутамидом средние расходы составляют 7989475,8 руб. на 1 пациента за 5 лет, что на 5716983,5 руб. выше, чем при использовании АДТ (2272492,3 руб.). Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида для лечения нмКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 4307136,3 руб. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении абиратерона для лечения мКРРПЖ по сравнению с преднизолоном составляет 6191617,4 руб.

Заключение. В условиях российской системы здравоохранения ICER для энзалутамида для лечения нмКРРПЖ составило 4307136,3 руб., для абиратерона для лечения мКРРПЖ — 6191617,4 руб.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты—эффективность»

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(2): 82–96.

¹Research Institute of Finance; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia;

⁴Volgograd Medical Scientific Center; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Background. Prostate cancer is one of the most common malignant diseases among men. Until recently, the most common treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in Russia was to continue previously started hormonal therapy. Enzalutamide is a second-generation anti-androgen indicated for treatment of CRPC, regardless of a patient's metastatic status, which significantly increases metastasis-free survival in nmCRPC compared with androgen deprivation therapy (ADT).

Objective: to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of enzalutamide use in patients with nmCRPC and the ICER of abiraterone as the first-line therapy for mCRPC from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. Standard ADT regimens for nmCRPC were used as a comparator as it was the only approved treatment for nmCRPC in Russia. We proposed a Markov model of CRPC progression on enzalutamide plus ADT (hereinafter enzalutamide) or ADT based on PROSPER trial data. Model was used to calculate progression-free life years and costs of nmCRPC and post-progression CRPC treatment. Simulation period was 5 years with one cycle of 1 month. In the "cost-effectiveness" analysis, we calculated enzalutamide ICER compared to ADT. In addition, we calculated ICER for abiraterone plus ADT and prednisolone (hereinafter abiraterone) vs ADT + prednisolone in the first-line therapy of metastatic CRPC (mCRPC) as a benchmark. In both cases, time to disease progression over a 5-year period was used as an efficacy criteria.

Results. According to the Markov model, progression-free life-years gained for enzalutamide were 3.12 years compared to 1.79 for ADT within a 5-year period. The average enzalutamide therapy costs were 7,989,475.8 rubles/1 patient for 5 years, which were 5,716,983.5 rubles higher than when using ADT (2,272,492.3 rubles). ICER for enzalutamide (vs ADT) was 4,307,136.3 rubles per one progression-free life-year gained. ICER for abiraterone in the first line of mCRPC treatment (vs ADT + prednisolone) was 6,191,617.4 rubles per one progression-free life-year gained.

Conclusion. In the Russian healthcare system, ICER for enzalutamide in nmCRPC was 4,307,136.3 rubles and the ICER for abiraterone in mCRPC was 6,191,617.4 rubles.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, pharmacoeconomic analysis, "cost-effectiveness" analysis

For citation: Avxentyev N.A., Frolov M. Yu., Makarova Yu. V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide for treatment of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):82–96. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы. РПЖ относится к числу наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин: ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн новых случаев данной патологии, для около 366 тыс. мужчин ежегодно РПЖ является причиной смерти [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения России в 2018 г. РПЖ занимал 2-е место — 14,9 % (после 16,9 % для рака трахеи, бронхов и легкого). Всего в 2018 г. было выявлено 42 518 новых случаев РПЖ, что на 4,3 % выше показателей 2017 г., при этом рост числа новых случаев выявления всех злокачественных новообразований составил только 1,5 % [2]. В структуре смертности мужского населения России от злокачественных новообразований в 2018 г. РПЖ занимал 3-е место — 13 007 случаев (после 41 501 случая смерти от рака трахеи, бронхов, легкого и 16 572 случаев смерти от рака желудка) [2].

Рак предстательной железы зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который

блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Препарат применяют 1 раз в день, перорально, в суточной дозе 160 мг. В России энзалутамид показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) независимо от наличия метастазов [3]. Препарат зарегистрирован в России, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в отечественных клинических рекомендациях показан для лечения метастатического и неметастатического КРРПЖ (мКРРПЖ и нмКРРПЖ соответственно) [1].

В настоящее время имеются опубликованные результаты фармакоэкономической оценки применения энзалутамида для лечения мКРРПЖ в России как в 1-й [4–6], так и во 2-й [7, 8] линии терапии. Фармакоэкономический анализ использования данного препарата для лечения нмКРРПЖ в России ранее не проводился.

Цель исследования — оценить инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с нмКРРПЖ и ICER для абиратерона в 1-й линии терапии пациентов с мКРРПЖ как препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из одного и того же класса МКБ-10 с позиции российской системы здравоохранения.

Материалы и методы

Математическая модель исследования

В целях проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная марковская модель применения следующих вариантов терапии нмКРРПЖ:

- энзалутамид (160 мг 1 раз в день) в сочетании со стандартной андроген-депривационной терапией (АДТ) в режимах применения, описанных ниже (далее — вариант «энзалутамид»);
- стандартная АДТ (далее — вариант «АДТ»), включающая следующие варианты лечения:
 - гозерелин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг подкожно 1 раз в 3 мес,
 - трипторелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес,
 - лейпрорелин внутримышечно или подкожно 7,5 мг 1 раз в 28 дней, или 22,5 мг 1 раз в 3 мес, или 45 мг 1 раз в 6 мес,
 - бусерелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней,
 - дегареликс подкожно 240 мг в 1-й месяц, далее 80 мг ежемесячно.

Во всех случаях также предполагалось применение флутамида (перорально 250 мг 3 раза в сутки ежедневно) или бикалутамида (перорально 50 мг 1 раз в сутки ежедневно). Таким образом, всего было рассмотрено 18 альтернативных схем АДТ. Все указанные варианты АДТ предполагались равновероятными (каждая схема в 5,6 % случаев). Режим применения препаратов АДТ соответствует отечественным клиническим рекомендациям [1]*.

Период моделирования составил 5 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес, так как к окончанию данного периода в обеих группах лечения более 70 % пациентов имели прогрессирование. Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты, представлены на рис. 1.

Все пациенты изначально находятся в состоянии «стабильная фаза», где в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия энзалутамидом + АДТ или АДТ. В каждом последующем цикле модели пациенты могут остаться в данном состоянии, перейти к 1-й линии терапии мКРРПЖ доцетакселом (состояние «доцетаксел 1») или абиратероном (состояние «абиратерон 1»).

Во 2-й линии терапии предполагается применение абиратерона, доцетаксела или кабазитаксела в зависимости от 1-й линии терапии. Кроме этого, у части пациентов 2-я линия терапии в модели не проводится (такие пациенты сразу попадают в состояние «паллиатив»).

В 3-й линии терапии в модели возможно применение только 1 лекарственного препарата — кабази-

таксела, однако после завершения 2-й линии терапии часть пациентов напрямую попадают в состояние «паллиатив».

Распределение пациентов между последующими вариантами терапии в модели не зависело от тактики лечения нмКРРПЖ и было определено на основе данных реальной клинической практики лечения больных мКРРПЖ в России [9]. Например, для распределения пациентов, выходящих из состояния «стабильная фаза», между состояниями «абиратерон 1» и «доцетаксел 1» было учтено, что доцетаксел в 1-й линии терапии мКРРПЖ получали 239 из 321 пациента в регистре, абиратерон — 48 из 321. Таким образом, если рассматривать только 2 варианта терапии 1-й линии (абиратерон и доцетаксел), 1-й получают 16,7 % (48 из 287) пациентов, 2-й — 83,3 % (239 из 287). По данным регистра 2-ю линию терапии планировалось провести 135 (42,1 %) из 321 пациента, следовательно, оставшиеся 57,9 % получали паллиативное лечение. Предполагалось, что охват

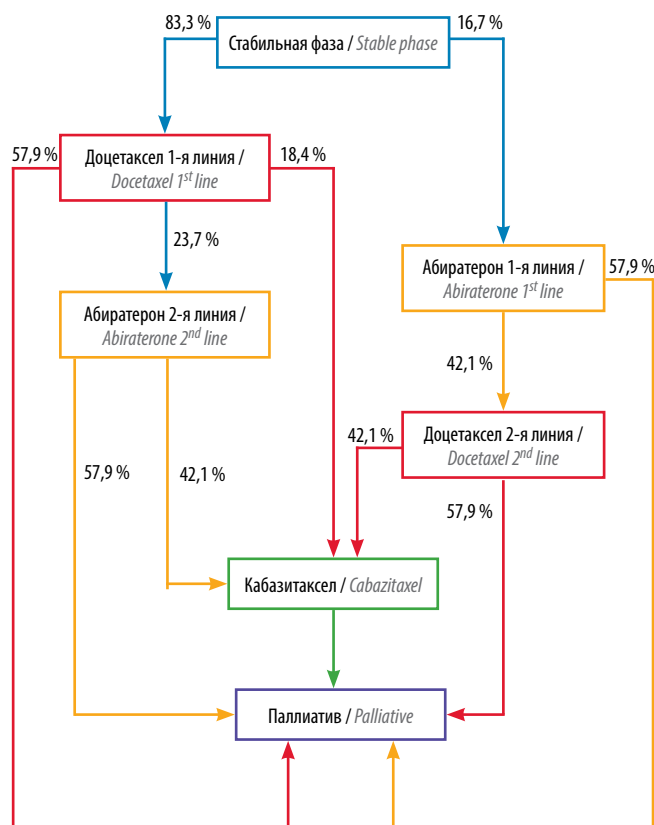


Рис. 1. Модель последовательности лечения, использованная для построения марковской модели прогрессирования неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (составлена на основе данных [9])

Fig. 1. Treatment flow diagram used for Markov model of non-metastatic castration-resistant prostate cancer progression (based on data [9])

*Назначение флутамида и бикалутамида современными клиническими рекомендациями [1] не предусмотрено, однако их применение было рекомендовано в предыдущей версии от 2018 г. [11] и, по экспертному мнению, остается распространенной практикой в России.

3-й линией терапии является таким же. Полная информация о частоте применения каждого из рассматриваемых подходов к терапии мКРРПЖ при окончании каждого варианта предшествующего лечения, которая была учтена в модели, представлена на рис. 1.

Возможность летального исхода в модели реализована только в состоянии «паллиатив».

Оценка вероятностей выхода из состояний модели

В рамках основного клинического исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности применения энзалутамида для терапии нмКРРПЖ — PROSPER [10] — оценивалась выживаемость без метастазов, определяемая как время от рандомизации до радиографического прогрессирования или смерти. В исследование был включен 1401 пациент с нмКРРПЖ с временем удвоения простатического специфического антигена ≤ 10 мес и уровнем простатического специфического антигена ≥ 2 нг/мл при скрининге. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы энзалутамида 160 мг и плацебо. Результаты исследования показали, что энзалутамид статистически достоверно снижал риск метастазирования или смерти по сравнению с плацебо с отношением рисков (ОР) 0,29 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35). В настоящем фармакоэкономическом исследовании эффективность плацебо + АДТ была принята равной АДТ.

Моделирование вероятности выхода пациентов из состояния «стабильная фаза» осуществляли на основе выживаемости без метастазов в соответствующей группе пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PROSPER [10] с использованием обобщенного гамма-распределения, которое было выбрано на основании AIC.

Вероятности выхода из последующих вариантов лечения не зависели от предшествующей терапии. За исключением вероятности выхода из паллиативного лечения такие вероятности рассчитывали на основе данных соответствующих РКИ о медианной длительности терапии с использованием рассматриваемых препаратов для лечения мКРРПЖ. При этом предполагалось, что время терапии подчиняется экспоненциальному распределению*. Например, вероятность выхода из состояния «доцетаксел 1» или «доцетаксел 2» в течение 1 цикла модели оценивали на основании медианной длительности лечения доцетакселом, определенной в РКИ TAX237 [12] — 9,5 циклов, что эквивалентно 7,125 мес. Таким образом, параметр данного экспоненциального распределения может быть оценен по формуле:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{7,125} = 0,097.$$

Для моделирования вероятности прекращения терапии абиратероном использовали медиану длительности терапии этим препаратом в 1-й линии (для состояния «абиратерон 1») по данным РКИ COU-AA-302 [13] — 13,8 мес; и во 2-й линии (для состояния «абиратерон 2») по данным РКИ COU-AA-301 — 8 мес [14]. Для моделирования вероятности прекращения терапии кабазитакселом использовали медиану числа циклов терапии в РКИ TROPIC [15] — 6 циклов, что эквивалентно 4,5 мес.

Вероятность смерти из состояния «паллиатив» оценивали на основании данных по общей выживаемости пациентов в контрольной группе в РКИ TROPIC [15]. Экстраполяцию данных выполняли с помощью обобщенного гамма-распределения.

Учитываемые затраты

Учет затрат осуществляли с позиции российской системы здравоохранения в 2020 г. и в расчете на 1 пациента. Все затраты дисконтировали по ставке 5 % годовых.

Расходы на основную лекарственную терапию (энзалутамид, препараты АДТ, абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел). Режимы применения лекарственных препаратов при нмКРРПЖ соответствовали указанным выше в разделе «Математическая модель исследования». Мы допускали, что все пациенты получают терапию до прогрессирования заболевания. Длительность лекарственной терапии в базовом варианте модели предполагалась равной выживаемости без метастазов при использовании соответствующего варианта сравнения.

Режим применения других лекарственных препаратов для лечения мКРРПЖ, использованный в модели, соответствует клиническим рекомендациям [1]: для абиратерона — 1000 мг/сут, для доцетаксела — 75 мг/м² 1 раз в 21 день, для кабазитаксела — 25 мг/м² 1 раз в 21 день (во всех указанных случаях в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки).

Цены лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 1. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

Учет расходов на лекарственную терапию доцетакселом и кабазитакселом осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного страхования на 2020 г. [16]:

- коэффициент затратоемкости для проведения химиотерапии доцетакселом в режиме 75 мг/м²

*Важным свойством распределения является то, что вероятность исхода в нем не зависит от времени пребывания в состоянии модели. Это позволяет использовать данное распределение для определения вероятности выхода из состояния, в котором различные когорты пациентов пребывают разное количество времени.

Таблица 1. Цены на основные лекарственные препараты

Table 1. Prices for the most used medications

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без НДС), руб. Price (without VAT), rubles	Упаковка Package	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,00	40 мг № 112 40 mg No. 112	Медиана зарегистрированных в ГРЛС цен* Median SRMR price*
Гозерелин Goserelin	3367,47	3,6 мг № 1 3.6 mg No. 1	
Трипторелин Triptorelin	6852,02	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Лейпрорелин Leuprorelin	5668,74	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Бусерелин Buserelin	3399,38	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Дегареликс Degarelix	6420,26	80 мг № 1 80 mg No. 1	
Бикалутамид Bicalutamide	1330,19	50 мг № 28 50 mg No. 28	
Флутамид Flutamide	316,00	250 мг № 20 250 mg No. 20	
Абиратерон Abiraterone	179 700,00	250 мг № 120 250 mg No. 120	
Преднизолон Prednisone	92,96	30 мг/мл № 10 30 mg/ml No. 10	

*Для всех препаратов для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключали), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств.

*To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median SRMR price per 1 mg of active substance for all relevant drug forms (duplicate and irrelevant entries were excluded from the analysis). It was then multiplied by the amount of active substance containing in the package indicated in the corresponding column.

Note. VAT — value added tax; SRMR — State Register of Medicinal Remedies.

1 раз в 3 нед в случае госпитализации в дневной стационар (ДС) составляет 3,34, в круглосуточный стационар (КС) — 2,42;

- коэффициент затратоемкости для проведения химиотерапии кабазитакселом в режиме 25 мг/м² 1 раз в 3 нед в случае госпитализации в ДС составляет 15,87, в КС — 8,91.

При этом предполагалась равная вероятность госпитализации как в ДС, так и в КС. В качестве базовых ставок стоимости оказания медицинской помощи в условиях ДС и КС были использованы соответствующие финансовые нормативы затрат, предусмотренные Программой государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. [17], с дополнительными поправочными коэффициентами, отражающими нижние уровни базовых ставок (средние стоимости законченного случая лечения в условиях ДС и КС, включенных в клинко-статистические группы):

- скорректированный на 60 % норматив 20454,4 руб. для ДС (12 272,64 руб.);

- скорректированный на 65 % норматив 34 713,7 руб. для КС (22 563,91 руб.).

Расходы на лечение наиболее распространенных и дорогостоящих нежелательных явлений III степени тяжести и выше. Затраты на лечение нежелательных явлений (НЯ) при лечении нмКРРПЖ учитывали только в части наиболее дорогостоящих и часто встречающихся НЯ III степени тяжести и выше, возникающих на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом (табл. 2).

Предполагалось, что коррекция НЯ может осуществляться с равной вероятностью в условиях ДС и КС. Для определения стоимости коррекции НЯ использовали коэффициенты затратоемкости, предусмотренные методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2020 г. [17] (табл. 3).

Указанные коэффициенты затратоемкости были умножены на соответствующие базовые ставки госпитализации в КС и ДС, рассчитанные выше.

Таблица 2. Частота возникновения учитываемых в модели нежелательных явлений III–IV степеней тяжести на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом, %

Table 2. Frequency of grade III–IV adverse events taken into account in the model during docetaxel and cabazitaxel therapy, %

Нежелательное явление Adverse event	Доцетаксел Docetaxel	Кабазитаксел Cabazitaxel
Нейтропения Neutropenia	32	82
Анемия Anemia	5	11
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1	4
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	68
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3	8
Источник Source	[12]	[15]

Таблица 3. Коэффициенты затратоемкости госпитализаций для лечения нежелательных явлений III–IV степеней тяжести

Table 3. Service intensity weight to treat III–IV grade adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Коэффициент затратоемкости Service intensity weight		Клинико-статистическая группа Diagnosis related group	
	Дневной стационар Day-patient treatment facility	Круглосуточный стационар All-day patient treatment facility	Дневной стационар Day-patient treatment facility	Круглосуточный стационар All-day patient treatment facility
Анемия Anemia	0,91	0,94	ds05.001	st05.001
Нейтропения Neutropenia	0,91	1,09	ds05.001	st05.004
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,91	2,93	ds05.001	st19.037
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,41	4,50	ds05.002	st05.003
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0,91	1,09	ds05.001	st05.004

Итоговую стоимость лечения 1 случая НЯ III–IV степеней тяжести рассчитывали как произведение со-

Таблица 4. Оценка затрат на лечение нежелательных явлений III–IV степеней тяжести на разных стадиях модели (расчеты авторов), руб.

Table 4. Estimated expenses at different model stages to treat III–IV grade adverse events (authors' calculations), rubles

Нежелательное явление Adverse event	Доцетаксел Docetaxel	Кабазитаксел Cabazitaxel
Нейтропения Neutropenia	1105	4465
Анемия Anemia	107	371
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	82	519
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	3717
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	278	1175
Итого Total	1571	10247

ответствующей базовой ставки госпитализации на соответствующий коэффициент затратоемкости, приведенный в табл. 3. При этом в силу равновероятности госпитализации по каждому из НЯ в условиях ДС или КС полученные значения дополнительно умножали на 0,5. Далее рассчитанные стоимости госпитализации для каждого вида НЯ умножали на частоту возникновения данного НЯ для соответствующего варианта терапии (см. табл. 2).

На следующем этапе полученная взвешенная стоимость лечения НЯ в расчете на 1 пациента была разделена на медиану длительности лечения: 7,125 мес при терапии доцетакселом [12] и 4,5 мес при терапии кабазитакселом [15].

Расходы на лечение НЯ в пересчете на 1 мес терапии (табл. 4) каждый цикл модели начисляли на всех пациентов, находящихся в соответствующем состоянии.

Расходы на прочие лекарственные препараты. К прочим расходам на лекарственные препараты, учитываемым в модели, относятся затраты на терапию костных метастазов, купирование болевого синдрома, необходимые при терапии доцетакселом, кабазитакселом и в состоянии «паллиатив».

Для терапии костных метастазов в 90 % случаев пациенты получают золедроновую кислоту в режиме 4 мг 1 раз в 3 нед, в 10 % случаев – деносумаб в режиме 120 мг 1 раз в 4 нед.

Для купирования болевого синдрома при терапии доцетакселом предполагается назначение препарата трамадол (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно; при лечении кабазитакселом – морфин (в 90 % случаев) или трамадол (в 10 % случаев), режим применения обоих лекарственных средств – по 400 мг/сут,

Таблица 5. Цены на прочие лекарственные препараты

Table 5. Prices for other medications

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без НДС), руб. Price (without VAT), rubles	Упаковка Package	Источник Source
Золедроновая кислота Zoledronic acid	8501,54	0,8 мг/мл, 5 мл № 1 0.8 mg/ml, 5 ml No. 1	Медиана зарегистриро- ванных в ГРЛС цен* Median SRMR price*
Трамадол Tramadol	148,78	50 мг/мл, 2 мл № 10 50 mg/ml, 2 ml No. 10	
Морфин Morphine	225,83	10 мг № 10 10 mg No. 10	
Деносумаб Denosumab	17 800	120 мг № 1 120 mg No. 1	

*Для всех препаратов для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключали), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств.

*To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median SRMR price per 1 mg of active substance for all relevant drug forms (duplicate and irrelevant entries were excluded from the analysis). It was then multiplied by the amount of active substance containing in the package indicated in the corresponding column.

Note. VAT — value added tax; SRMR — State Register of Medicinal Remedies.

длительно. В состоянии «паллиатив» купирование болевого синдрома осуществляется с помощью морфина (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно.

Цены данных лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 5. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

Расходы на амбулаторные посещения онколога в целях мониторинга лечения. Частота амбулаторных посещений врача больными нмКРРПЖ для мониторинга лечения согласно клиническим рекомендациям [1] составляет 1 раз в 3 мес.

Согласно инструкции по применению абиратерона в течение первых 3 мес лечения амбулаторные посещения в целях мониторинга состояния больных необходимы каждые 2 нед, после 3 мес терапии — ежемесячно [18]. Соответственно для пациентов, получающих лечение абиратероном, частота амбулаторных посещений в течение первых 3 мес терапии была принята равной 2,17 раз в месяц, а начиная с 4-го месяца терапии — 1 раз в мес. Для пациентов, получающих терапию доцетакселом и кабацитакселом, и в состоянии «паллиатив» частота амбулаторных посещений была принята равной 3 раза в месяц [4]. Стоимость 1 амбулаторного посещения онколога в модели соответствует среднему финансовому нормативу затрат на 1 посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) за счет средств обязательного медицинского страхования, который предусмотрен ПГГ на 2020 г., — 272,9 руб. [17].

Расходы на паллиативную помощь. В модели был проведен учет расходов на оказание паллиативной помощи в стационарных условиях. Предполагалось, что такую помощь получают 13,4 % пациентов, попадающих в стадию «паллиатив» (отношение общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2018 г. ($n = 39\,362$) [19] к смертности от онкологических заболеваний ($n = 293\,704$) [2]). Величина данных расходов была рассчитана как произведение средней длительности пребывания в стационаре при оказании паллиативной медицинской помощи (10,4 дней [19]) на величину финансового норматива затрат, предусмотренного ПГГ в 2020 г., — 2099,8 руб. [17].

Метод проведения анализа

«затраты—эффективность»

В ходе проведения анализа «затраты—эффективность» для варианта терапии «энзалутамид» было рассчитано инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «АДТ»:

$$ICER = \frac{ICost_5}{IEffect_5},$$

где $ICost_5$ — инкрементальные прямые медицинские расходы, связанные с применением энзалутамида по сравнению с АДТ, в расчете на 1 пациента за 5 лет; $IEffect_5$ — показатель, отражающий инкрементальную эффективность энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ за 5 лет.

При этом для оценки инкрементальной эффективности использовали показатель инкрементального числа прожитых лет жизни без прогрессирования за период моделирования, так как по этому параметру в РКИ PROSPER были выявлены статистически значимые различия [10].

Кроме этого, для каждого варианта сравнения мы также рассчитали соотношение «затраты/эффективность», разделив прямые медицинские расходы на среднее число лет жизни без прогрессирования.

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого оценивали изменение инкрементального соотношения «затраты/эффективность» для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности: число лет жизни без прогрессирования за период моделирования. Параметры, изменение которых оценивали в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены в разделе «Обсуждение».

Энзалутамид является единственным препаратом в своем классе, показанным в отечественных клинических рекомендациях [1] для лечения нмКРРПЖ, и нет аналогичных лекарственных препаратов в перечне ЖНВЛП, которые могут применяться для лечения рассматриваемого заболевания. При этом согласно Правилам формирования перечней [20]: «инкрементный показатель «затраты/эффективность» для предлагаемого препарата сравнивается с инкрементным показателем «затраты/эффективность» для лекарственных препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. Сравниваются инкрементные показатели «затраты/эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение вы-

здоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.)».

В отечественных клинических рекомендациях [1] для лечения мКРРПЖ предусмотрено применение ингибитора биосинтеза андрогенов — абиратерона, входящего в перечень ЖНВЛП. С учетом близости рассматриваемых клинических ситуаций — нмКРРПЖ и мКРРПЖ — для расчета «референтного» соотношения «затраты/эффективность» мы провели исследование клинко-экономической эффективности применения абиратерона в 1-й линии терапии мКРРПЖ.

Прямое сравнение абиратерона + преднизолона с монотерапией преднизолоном для лечения мКРРПЖ в 1-й линии было проведено в РКИ COU-AA-302 [13, 21, 22], в котором показано, что добавление абиратерона к преднизолону позволяет статистически значимо увеличить выживаемость без прогрессирования (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,45–0,61).

Это позволяет провести расчет инкрементального показателя «затраты/эффективность» для применения абиратерона + преднизолона по сравнению с преднизолоном с использованием в качестве инкрементального эффекта разницы во времени до наступления радиографического прогрессирования, а в качестве инкрементальных расходов — разницы в прямых медицинских расходах в расчете на 1 пациента за 5 лет. Отметим, что в таком случае данный показатель будет рассчитан на тот же клинический эффект (среднее число лет жизни без прогрессирования за период 5 лет), как и в случае проведения анализа «затраты—эффективность» при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ для лечения нмКРРПЖ.

Методика моделирования, а также перечень учитываемых медицинских расходов в данной части исследования соответствовали предложенным ранее для случая применения энзалутамида для лечения

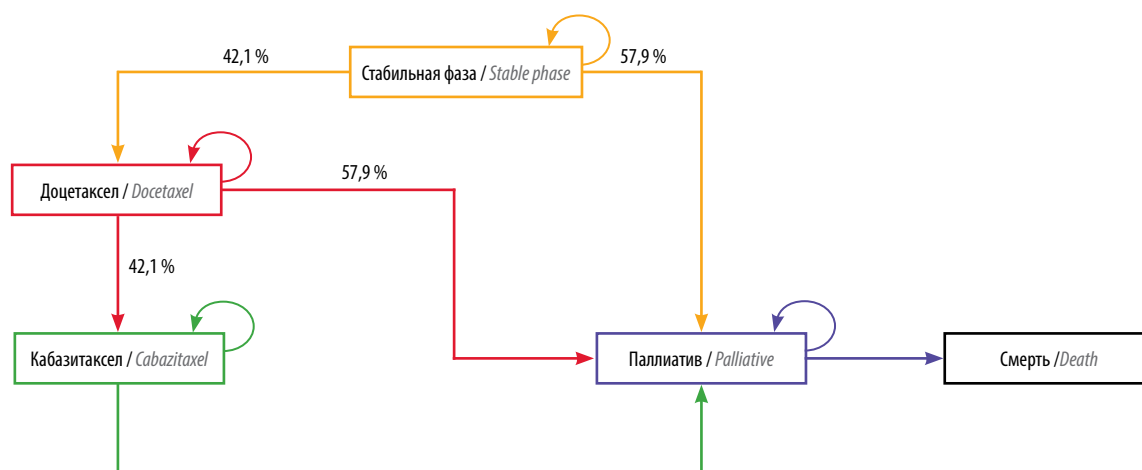


Рис. 2. Марковская модель прогрессирования метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (составлена на основе данных [9])

Fig. 2. Markov model of metastatic castration-resistant prostate cancer progression (based on data [9])

нмКРРПЖ. Структура модели для мКРРПЖ соответствовала предложенной ранее и представлена на рис. 2. По аналогии с предыдущей моделью в состоянии «стабильная фаза» предполагается применение вариантов сравнения: абиратерона (1000 мг/сут) + преднизолона (10 мг/сут) или преднизолона (10 мг/сут).

Основным отличием модели является использование в этой части исследования данных о выживаемости без радиографического прогрессирования при применении абиратерона + преднизолона или преднизолона из исследования COU-AA-302 [13, 21].

Результаты

Согласно полученным результатам терапия энзалутамидом позволяет добиться большего количества прожитых лет без прогрессирования за период моделирования: 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ.

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента при использовании сравниваемых вариантов терапии представлены в табл. 6. При применении энзалутамида расходы составляют 7989475,8 руб. на 1 пациента за 5 лет, что на 5716983,5 руб. выше, чем при использовании АДТ. В структуре затрат в варианте «энзалутамид» доминируют расходы на основную лекарственную терапию в состоянии «стабильная фаза», а в варианте «АДТ» — расходы на лекарственную терапию мКРРПЖ 1-й линии.

Результаты анализа «затраты—эффективность» для энзалутамида по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности — число лет жизни без прогрессирования за период моделирования — представлены в табл. 7. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида по сравнению с АДТ составляет 4 307 136,3 руб./год.

При использовании абиратерона + преднизолона у больных мКРРПЖ в 1-й линии терапии среднее число лет жизни без прогрессирования за период моделирования составило 1,84 года по сравнению с 1,06 года при монотерапии преднизолоном. При этом в первом случае средние прямые медицинские расходы в расчете на 1 пациента за 5 лет составили 5 922 075,4 руб., что на 4 799 347,6 руб. выше, чем в варианте монотерапии преднизолоном (табл. 8).

При применении абиратерона + преднизолона для лечения мКРРПЖ в 1-й линии инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с монотерапией преднизолоном составило 6 191 617,4 руб. на дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования (табл. 9).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к колебанию основных параметров модели (рис. 3). Наиболь-

шая вариативность инкрементального соотношения «затраты/эффективность» наблюдается при изменении цены энзалутамида, эффективности АДТ по критерию выживаемости без метастазов, а также способа моделирования выживаемости без метастазов при использовании энзалутамида. При колебании всех параметров инкрементное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида оставалось ниже ориентировочного значения для абиратерона.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения предложенного нами подхода. Во-первых, для моделирования вариантов лечения мКРРПЖ использовались данные регистра больных мКРРПЖ по состоянию за 2016–2018 гг. За время, прошедшее с публикации указанных данных, подходы к лечению больных в России могли измениться. Кроме этого, в опубликованных данных отсутствовала информация о 3-й линии терапии мКРРПЖ, в результате чего нами было сделано предположение о равной вероятности продолжения активного противоопухолевого лечения у больных после 1-й и 2-й линий терапии (42,1 %). Вместе с тем, как показывает проведенный анализ чувствительности полученных результатов, данные параметры оказывают лишь незначительное влияние на инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» для применения энзалутамида при нмКРРПЖ.

Во-вторых, в отсутствие данных о частоте назначения разных вариантов АДТ мы приняли предпосылку о равновероятном распределении пациентов между ними. В реальности это может оказаться некорректным, однако, как показал проведенный анализ чувствительности, стоимость АДТ практически не влияет на итоговый результат расчетов.

В-третьих, в исследовании предполагалось, что летальный исход может наступить только у пациентов, завершивших активное лечение, т.е. в состоянии «паллиатив». Данный подход позволяет оценить возможные различия в общей выживаемости пациентов, получающих энзалутамид + АДТ или АДТ при лечении нмКРРПЖ, которые не были установлены на момент публикации первых результатов РКИ PROSPER [10] в связи с малым периодом наблюдения. Согласно результатам моделирования по прошествии 5 лет общая выживаемость пациентов, получавших энзалутамид + АДТ для лечения нмКРРПЖ, составила 54 %, а при использовании АДТ — 28 %.

В июне 2020 г. вышло обновление результатов РКИ PROSPER, где было показано, что общая выживаемость при применении энзалутамида + АДТ статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,89) [23]. При этом общая выживаемость пациентов, получающих лечение энзалутамидом + АДТ, через 5 лет составила 59 % (по сравнению с 54 % в нашей модели), а АДТ — 44 % (по сравнению

Таблица 6. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 5 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.
Table 6. Results of assessing 5-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors' calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (энзалутамид) Option 1 (enzalutamide)	Вариант 2 (андроген-депривационная терапия) Option 2 (androgen deprivation therapy)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
<i>Стабильная фаза</i> Stable phase	6637891,0	195901,3	6441989,7
Основная лекарственная терапия Main therapy	6634811,4	194097,5	6440713,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	3079,6	1803,8	1275,8
<i>1-я линия терапии мКРПЖ</i> First-line therapy for mCRPC	721254,3	1056729,5	–335475,2
Основная лекарственная терапия Main therapy	631675,0	928641,2	–296966,1
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	68281,5	97607,2	–29325,7
Купирование болевого синдрома Pain relief	9496,0	13574,4	–4078,4
Амбулаторные посещения Outpatient visits	4312,6	6201,1	–1888,5
Нежелательные явления Adverse events	7489,2	10705,6	–3216,5
<i>2-я линия терапии мКРПЖ</i> Second-line therapy for mCRPC	387937,2	608133,7	–220196,5
Основная лекарственная терапия Main therapy	356610,4	559169,7	–202559,3
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	10804,6	16990,8	–6186,2
Купирование болевого синдрома Pain relief	14140,7	21639,0	–7498,3
Амбулаторные посещения Outpatient visits	884,3	1893,7	–1009,3
Нежелательные явления Adverse events	5497,2	8440,6	–2943,4
<i>3-я линия терапии мКРПЖ</i> Third-line therapy for mCRPC	86503,8	149617,3	–63113,6
Основная лекарственная терапия Main therapy	73053,6	126353,8	–53300,2
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	3648,9	6311,1	–2662,2
Купирование болевого синдрома Pain relief	6983,1	12078,0	–5094,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	208,5	360,6	–152,1
Нежелательные явления Adverse events	2609,7	4513,8	–1904,1
<i>Паллиативное лечение</i> Palliative care	155889,5	262110,4	–37931,6
Лечение в стационаре Inpatient treatment	9442,7	15876,8	–6434,1
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	46225,7	77723,3	–31497,5
Купирование болевого синдрома Pain relief	97579,7	164069,1	–66489,4
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2641,4	4441,3	–1799,8
<i>Всего</i> Total	7989475,8	2272492,3	5716983,5

Примечание. мКРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
Note. mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты–эффективность» для применения энзалутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по сравнению с андроген-депривационной терапией; критерий эффективности — число лет жизни без прогрессирования за период моделирования (расчеты авторов)

Table 7. “Cost–effectiveness” analysis of enzalutamide use to treat non-metastatic castration-resistant prostate cancer compared with androgen-deprivation therapy; efficacy criteria — number of life years without progression during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андроген-депривационная терапия Androgen-deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел Discounted costs, rubles/person	7989475,8	2272492,3
Число прожитых лет без прогрессирования Progression-free life-years gained	3,12	1,79
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни без прогрессирования “Cost/effectiveness” ratio, rubles/progression-free life-years gained	2564429,1	1270847,6
Инкрементальные затраты, руб/чел Incremental costs, rubles/person	5716983,5	
Инкрементальная продолжительность жизни без прогрессирования, лет Incremental life expectancy without progression, years	1,33	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования Incremental “cost/effectiveness” ratio, rubles/additional progression-free life-year gained	4307136,3	

Таблица 8. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 5 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.

Table 8. Assessment of 5-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors’ calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (абиратерон + преднизолон) Option 1 (abiraterone + prednisone)	Вариант 2 (преднизолон) Option 2 (prednisone)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
Стабильная фаза Stable phase	4977429,9	6429,1	4971000,8
Основная лекарственная терапия Main therapy	4969727,8	1770,9	4967956,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	7702,1	4658,2	3043,9
Доцетаксел (прогрессирование 1) Docetaxel (progression 1)	305369,7	348902,3	–43532,6
Лекарственная терапия Drug therapy	240434,9	274710,7	–34275,7
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	49724,3	56812,9	–7088,6
Купирование болевого синдрома Pain relief	6915,2	7901,1	–985,8
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2841,4	3246,4	–405,1
Нежелательные явления Adverse events	5453,8	6231,3	–777,5
Кабазитаксел (прогрессирование 2) Cabazitaxel (progression 2)	299054,2	350070,3	–51016,1

Окончание табл. 8

End of table 8

Расход Cost	Вариант 1 (абирастерон + преднизолон) Option 1 (abiraterone + prednisone)	Вариант 2 (преднизолон) Option 2 (prednisone)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
Лекарственная терапия Drug therapy	251 551,4	294 463,9	–42 912,5
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	13 753,2	16 099,4	–2 346,2
Купирование болевого синдрома Pain relief	24 045,4	28 147,4	–4 101,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	718,0	840,4	–122,5
Нежелательные явления Adverse events	8 986,3	10 519,3	–1 533,0
Паллиативное лечение Palliative care	340 221,6	417 326,1	–77 104,5
Лечение в стационаре Inpatient treatment	20 045,8	24 588,8	–4 543,0
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	107 416,3	131 760,1	–24 343,8
Купирование болевого синдрома Pain relief	207 151,9	254 098,8	–46 946,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	5 607,5	6 878,3	–1 270,8
Всего Total	5 922 075,4	1 122 727,8	4 799 347,6

Таблица 9. Результаты анализа «затраты–эффективность» для абирастерона (расчеты авторов)

Table 9. “Cost–effectiveness” analysis for abiraterone (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Абирастерон + преднизолон Abiraterone + prednisone	Преднизолон Prednisone
Дисконтированные затраты, руб/чел Discounted costs, rubles/person	5 922 075	1 122 728
Число прожитых лет без прогрессирования Progression-free life-years gained	1,84	1,06
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни без прогрессирования “Cost/effectiveness” ratio, rubles/progression-free life-years gained	3 222 691	1 056 703
Инкрементальные затраты, руб/чел Incremental costs, rubles/person	4 799 348	
Инкрементальная продолжительность жизни без прогрессирования, лет Incremental life expectancy without progression, years	0,78	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования Incremental “cost/effectiveness” ratio, rubles/additional progression-free life-year gained	6 191 617,4	

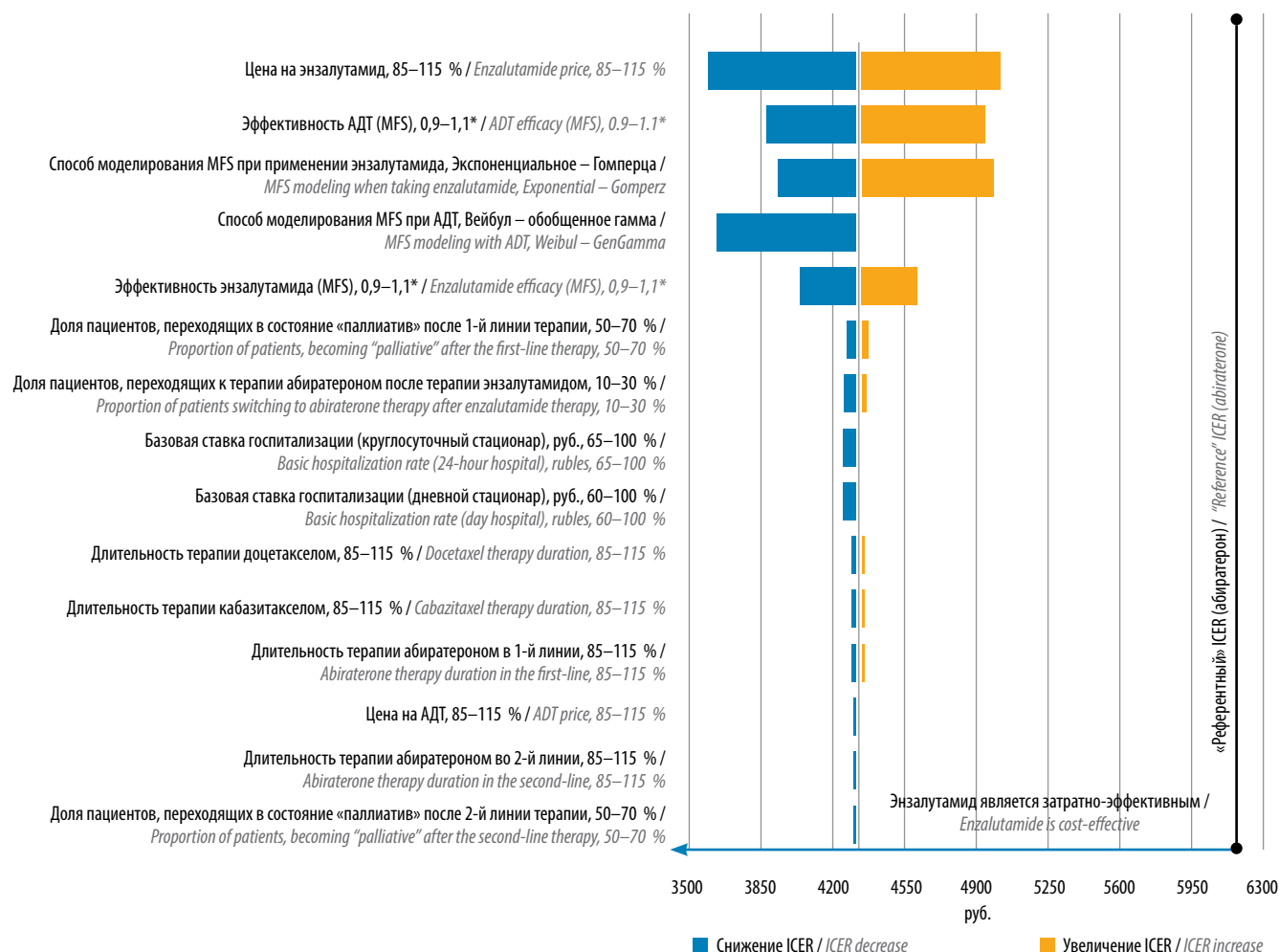


Рис. 3. Результаты анализа чувствительности значения инкрементального соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида по сравнению с андроген-депривационной терапией (АДТ) с использованием критерия эффективности (расчеты авторов), руб./дополнительный год сохраненной жизни без метастатического прогрессирования. *Данные параметры корректируют оценку MFS путем возведения значений в каждый период модели в соответствующую степень. MFS — выживаемость без метастазов

Fig. 3. Results of sensitivity analysis of the incremental "cost/effectiveness" ratio (ICER) for enzalutamide compared with androgen deprivation therapy (ADT) using the efficacy criteria (authors' calculations), rubles/additional progression-free life-year gained. *The parameters adjust the MFS score by appropriately exponentiating values in each period of the model. MFS — metastatic free survival

с 28 % в нашей модели). Таким образом, предложенная нами модель позволила с высокой точностью спрогнозировать общую выживаемость для энзалутамида + АДТ, однако прогноз общей выживаемости для АДТ оказался заниженным. Это может объясняться тем, что в РКИ PROSPER значительная часть пациентов, у которых развивалась метастатическая форма КРРПЖ на фоне АДТ (36 %), получили энзалутамид в последующем лечении мКРРПЖ [23], в то время как в нашей модели назначение данного препарата на поздних стадиях заболевания не рассматривалось.

Появление новых данных о наличии статистически значимых преимуществ энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ для лечения нмКРРПЖ с точки зрения показателей общей выживаемости теоретически

позволяет провести анализ «затраты—эффективность» с применением данного критерия эффективности, причем в ходе такого анализа возможно использовать информацию о различиях в общей выживаемости пациентов непосредственно из РКИ PROSPER [23]. Однако такой подход может не в полной мере учитывать возможные различия между вариантами сравнения, так как часть положительного эффекта от применения энзалутамида для лечения нмКРРПЖ будет «скрыта» из-за кроссовера у пациентов в контрольной группе РКИ PROSPER [23] после прогрессирования заболевания до метастатической формы.

Заключение

- Применение энзалутамида в комбинации с АДТ позволяет статистически значимо увеличить

выживаемость без метастазов у больных нмКРРПЖ по сравнению с АДТ (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35). При этом согласно результатам математического моделирования среднее время предстоящей жизни без метастатического прогрессирования за период 5 лет при использовании энзалутамида + АДТ составляет 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ.

- Средние расходы в расчете на 1 пациента при терапии энзалутамидом + АДТ составляют 7989475,8 руб.

за 5 лет, что на 5 716 983,5 руб. выше, чем при применении АДТ (2 272 492,3 руб.).

- Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида для лечения нмКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 4 307 136,3 руб.
- Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении абиратерона для лечения мКРРПЖ по сравнению с преднизолоном составляет 6 191 617,4 руб.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99> (дата обращения 06.06.2020). [Clinical guidelines “Prostate Cancer”, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99> (accessed 06.06.2020). (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsen – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Кстанди. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t= (дата обращения 14.02.2020). [Instructions for Xtandi medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t= (accessed 02.14.2020). (In Russ.)].
4. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2017;13(3):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):76–86. (In Russ.)].
5. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2019;15(2):86–99. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-86-99. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):86–99. (In Russ.)].
6. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Фролов М.Ю. Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида или абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018;11(4):16–27. [Avksentiev N.A., Makarov A.S., Frolov M.Yu. Calculator of direct medical expenses associated with enzalutamide or abiraterone use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have not previously received chemotherapy. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2018;11(4):16–27. (In Russ.)].
7. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитацела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017;10(3):12–21. [Mazin P.V., Mazina N.K. Comparative pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in postdocetaxel castration-resistant prostate cancer patients. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
8. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения энзалутамида, абиратерона и кабазитацела после химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2018;33(3):62–74. [Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarov A.S. Pharmacoeconomic evaluation of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel for the treatment of post-chemotherapy patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor 2018;33(3):62–74. (In Russ.)].
9. Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2019;15(3):78–88. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-78-88. [Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):78–88. (In Russ.)].
10. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
11. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2018. Доступно

- no: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (дата обращения 14.04.2020). [Clinical guidelines "Prostate cancer", 2018. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (accessed 04.14.2020). (In Russ.)].
12. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisolone or mitoxantrone plus prednisolone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
 13. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
 14. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
 15. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisolone 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.
 16. Письмо Минздрава России № 11-7/и/2-11779, ФФОМС № 17033/26-2/и от 12.12.2019 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 11-7/и/2-11779, ФФОМС No. 17033/26-2/и from 12.12.2019 "On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance." (In Russ.)].
 17. Постановление Правительства России от 07.12.2019 № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 07.12.2019 No. 1610 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2019 and the planned period of 2020 and 2021." (In Russ.)].
 18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Зитига. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t= (дата обращения 15.04.2020). [Instructions for Zytiga medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t= (accessed 04.15.2020). (In Russ.)].
 19. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
 20. Постановление Правительства России от 28.08.2014 № 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Government of the Russian Federation dated August 28, 2014 No. 871 (as amended on November 20, 2018) "On approval of the Rules for the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care". (In Russ.)].
 21. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisolone versus placebo plus prednisolone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
 22. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
 23. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования;
 М.Ю. Фролов: анализ данных;
 Ю.В. Макарова: получение данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev: development of research design;
 M.Yu. Frolov: analysis of data;
 Yu.V. Makarova: obtaining data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>
 М.Ю. Фролов / M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>
 Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Астеллас».

Financing. The study was performed with the financial support of Astellas Pharma.

Статья поступила: 20.08.2020. Принята к публикации: 11.09.2020.

Article submitted: 20.08.2020. Accepted for publication: 11.09.2020.

Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря

М.И. Коган, Ю.Л. Набока, А.В. Рыжкин, О.Н. Васильев

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

Контакты: Михаил Иосифович Коган dept_kogan@mail.ru

Цель обзора — суммарная систематизация имеющихся в мировой литературе свидетельств влияния роли микробиоты и микробиома мочи на развитие рака мочевого пузыря. С учетом постоянного развития медицинских технологий подвергаются пересмотру алгоритмы обследования пациентов, облигатный спектр диагностических средств, а также целесообразность использования новейших лабораторных методик.

Ключевые слова: мочевыводящий путь, микробиота, микробиом, пиросеквенирование, рак мочевого пузыря, микробиологический метод

Для цитирования: Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Васильев О.Н. Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(2):97–103.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103



Microbiota/microbiome urine and bladder cancer

M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, A.V. Ryzhkin, O.N. Vasilyev

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

The aim of the review was to systematize the evidence available in the world literature on the influence of the role of microbiota and urinary microbiome on the development of bladder cancer. Given the constant development of medical technologies, patient examination algorithms, an obligate range of diagnostic tools, and the appropriateness of using the latest laboratory techniques are being reviewed.

Key words: urinary tract, microbiota, microbiome, pyrosequencing, bladder cancer, microbiological method

For citation: Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ryzhkin A.V., Vasilyev O.N. Microbiota/microbiome urine and bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):97–103. (In Russ.).

В России в 2018 г. рак мочевого пузыря (РМП) был диагностирован у 17426 пациентов, среди них 13479 мужчин и 3947 женщин [1]. В последние 10 лет в России растут показатели заболеваемости, но снижаются показатели смертности от данной патологии. При этом в мире имеют место различные тенденции [2]. Поэтому растет актуальность исследований по этиологии и патофизиологии РМП, особенно вследствие того, что известно об этом мало. Тем не менее установлено, что к развитию РМП причастны генетические мутации и эпигеномные факторы риска, такие как курение, химические канцерогены, хлорирование питьевой воды, некоторые химиотерапевтические средства [3]. Эти факторы влияют не только на макроорганизм в целом, но и на его микробиоту, под которой понимают ансамбль эволюционно сложившихся симбиотических взаимоотношений между бактериями, вирусами, грибами и паразитами, населяющими огромные территории эпителиальных барьерных поверхностей и различных биотопов организма человека [4].

Уже более 50 лет хорошо известна роль такого паразитарного поражения мочевого пузыря, как шистосомоз (*Shistosoma haematobium*), в развитии его раковой трансформации. Шистосомоз распространен на Ближнем Востоке и в Африке, преимущественно у молодых мужчин (в среднем 20 лет) и медленно в течение 10–20 лет трансформируется в плоскоклеточный рак [5–7]. Патофизиологическая трансформация заключается в наличии воспалительной реакции в стенке мочевого пузыря, которая сопровождается образованием свободных радикалов, способствующих многочисленным генетическим мутациям и синтезу соединений с высоким канцерогенным потенциалом (N-нитрозаминов и полициклических ароматических углеводородов). Итог данного процесса — злокачественная трансформация уротелия [8]. В настоящее время *Shistosoma haematobium* признана биологическим агентом, входящим в группу биоканцерогенов (Международное агентство по исследованию рака (IARC), 2012) [9].

Другими возможными факторами, вызывающими развитие РМП, являются вирусные патогены, в частности онкогенные типы вирусов папилломы человека (human papillomavirus, HPV) [10]. Данные по верификации различных генотипов HPV относительно их причастности к развитию РМП до сих пор остаются неясными и весьма противоречивыми. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о доминировании HPV16 [11, 12], тогда как в других работах показано наибольшее распространение HPV6 [13, 14]. По данным мета-анализа, основанного на 52 публикациях ($n = 2855$), общая распространенность HPV при РМП составляет 16,88 %, при этом чаще регистрируются генотипы 16, 18, 33, 6 и 31 [15].

В настоящее время изучены некоторые аспекты влияния бактериальной микробиоты и ее генетического материала, называемого микробиомом, на множество физиологических функций макроорганизма, таких как иммунитет, метаболизм, кроветворение и др. [16]. Однако в последнее десятилетие было также убедительно показано, что микробиота играет роль в развитии не только воспалительных, но и раковых заболеваний [17].

Нами проведен систематический поиск текущих публикаций баз данных PubMed, Medline, eLIBRARY, Web of Science с использованием ключевых слов “urinary tract, microbiota, microbiome, pyrosequencing, bladder cancer, microbiological methods”. Таким образом, в обзор включены источники литературы, представляющие собой отечественные и зарубежные фундаментальные обзоры, метаобзоры, оригинальные исследования, в которых отражена динамика представлений и мнений об аспектах настоящего обзора.

C. de Martel и соавт. (2012) пришли к заключению о том, что около 20 % злокачественных опухолей человека так или иначе связаны с определенными таксонами микроорганизмов [18]. IARC определило 10 родов микробов, роль которых в канцерогенезе точно установлена. Однако, несмотря на то, что «эти микробы колонизируют большую когорту человеческой популяции, только у части этой группы развивается рак, поскольку генотипы хозяина и микроба влияют на предрасположенность к раку» [19]. Оказалось, что некоторые микроорганизмы участвуют в развитии злокачественных новообразований в желудочно-кишечном тракте человека. Именно в этом биотопе микробиота и микробиом были тщательно изучены [20]. Так, хорошо известна связь рака желудка и *Helicobacter pylori*. Данный микроорганизм обнаруживают у 70–80 % больных язвенной болезнью желудка и в 60–70 % случаев при раке желудка. Канцерогенез *H. pylori* связан с мощным и разнообразным патогенным потенциалом, в частности с продукцией ферментов патогенности и белковых цитотоксинов VacA и GagA. «Вакуолизирующий» цитотоксин VacA нарушает целостность мем-

браны клетки, способствует образованию в ней вакуолей с последующим апоптозом [21].

Помимо этого были выявлены связи определенных таксонов микробиоты кишечника с колоректальным раком. Дисбиотические изменения в данном биотопе могут инициировать развитие генетических мутаций, связанных с факторами вирулентности *Fusobacterium nucleatum*, в частности адгезина FadA, который связывается с E-кадгерином на эпителиальных клетках, способствуя прикреплению и инвазии этого микроорганизма, что активирует передачу сигналов β -катенина. Данный механизм, подробно описанный в работе M.R. Rubinstein и соавт. (2013), приводит к экспрессии транскрипционных факторов, онкогенов и др., что вызывает стимуляцию роста раковых клеток [22, 23]. Крупные и множественные исследования микробиоты и микробиома кишечника, их взаимосвязи с другими биотопами организма человека (кожа, ротовая полость и глотка, респираторный тракт) не могли не натолкнуть на мысль об ассоциации кишечной микробиоты с органами мочевой системы.

Еще в 90-е годы 20-го века и начале 21-го века были предприняты немногочисленные попытки повлиять на развитие и течение РМП путем использования бактериальных препаратов. Так, в 1995 г. в двойном слепом исследовании показано превентивное влияние перорального приема препарата, содержащего *Lactobacillus casei*, на рецидивы немышечно-инвазивного РМП [24]. Результаты исследования «случай – контроль», проведенного Y. Ohashi и соавт. (2002), показали, что регулярный прием молочнокислых бактерий из штаммов *Lactobacillus casei* Shirota снижает риск развития РМП в здоровой популяции [25]. Позднее в небольших исследованиях были приведены результаты приема (в течение 1 года) оральных пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus casei* Shirota, свидетельствующие о снижении уровня рецидивов немышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря после их трансуретральной резекции [26, 27]. В обзоре M. Monachese и соавт. (2012) была предложена гипотеза о том, что некоторые комменсалы кишечника, в частности представители грампозитивной микробиоты (*Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.), за счет высокого содержания в клеточной стенке пептидогликана и тейхоевых кислот обладают высокой адсорбционной способностью, что позволяет им связывать на своей поверхности вещества, которые провоцируют развитие РМП (тяжелые металлы, кадмий, пестициды) [28].

Таким образом, результаты проанализированных исследований поддерживают гипотезу о том, что микробиота кишечника может быть вовлечена в процессы канцерогенеза и прогрессирования РМП.

Однако конкретные патофизиологические связи кишечной микробиоты со злокачественными поражениями мочевых путей не были предложены [29].

В известной мере это оказалось обусловлено старым мифом о стерильности мочи, до сих пор бытующим в современной научной среде урологов и микробиологов.

Представление о микробиоме мочи/мочевого пузыря

История его открытия началась в 2000-х годах, когда к бактериологическому исследованию мочи был применен расширенный набор питательных сред. Предшествующий бактериологический подход заключался в использовании нескольких питательных сред (Blood Agar, MacConkey Agar) для выявления в моче легкокультивируемых аэробных патогенов, в частности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, вызывающих инфекции мочевых путей [30–33]. В первых публикациях, основанных на мультимедийном анализе микробиоты мочи, показан широкий спектр аэробных и анаэробных бактерий в моче как у здоровых женщин, мужчин, детей, так и при инфекциях мочевых путей [32, 34–38]. Новый прорыв в понимании микробиоты мочи произошел в связи с разработкой методологии геномного секвенирования бактерий. Высокопроизводительное секвенирование ДНК 2-го поколения (NGS) позволило идентифицировать в моче геномные ДНК бактерий и секвенировать ген *16S rRNA*, нуклеотидные последовательности в котором характеризуют определенный вид бактерии. Изучение микробиома мочи во многих позициях подтвердило результаты расширенных бактериологических исследований мочи у здоровых лиц о наличии в ней более 40 видов различных бактерий [39]. В дальнейшем были изучены микробные паттерны при послеоперационных инфекциях мочевых путей, стрессовом недержании мочи, рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, гиперактивном мочевом пузыре у женщин [40–43]. Были показаны гендерные различия микробиоты мочи [44, 45]. Таким образом, догма о стерильности мочи была дезавуирована, но понимание того, что мочевой пузырь обладает своей особенной исконно природной микробиотой, еще не наступило.

Итак, для изучения микробиоты мочевого пузыря/мочи был применен расширенный культуральный подход, заключающийся в использовании питательных сред не только для аэробных микроорганизмов, но и для анаэробных. Аэробы выделяли на средах MacConkey Agar, HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar, а неклостридиальные анаэробы — на Rogosa Agar Modified, Anaerobic Agar, Shaellder Agar, Shaellder Broth, Bacteroides Bile Esculinum Agar [46–48].

Это позволило идентифицировать в моче при уровне бактериурии 10^2 – 10^{10} КОЕ/мл до 15 аэробов и 10–15 анаэробов. В целом расширенная культуральная

программа позволяет определить 30 различных родов и/или видов бактерий и грибов [32, 37].

Исследование микробиома мочи основано на секвенировании гена *16S rRNA*. Данный тест является очень чувствительным и подтверждает наличие в моче ДНК определенных бактерий. Вместе с тем остается неизвестным факт жизнеспособности данных бактерий. Это можно определить исключительно культуральным исследованием мочи. В связи с этим и в научных, и в практических целях эти два метода дополняют, а не исключают друг друга. Культуральный метод однозначно подтверждает жизнеспособность тех бактерий, которые выявлены путем секвенирования *16S rRNA* [37, 49].

Рак мочевого пузыря

Задолго до исследования микробиоты мочи А. Моралес (1972) впервые в мире для лечения немышечно-инвазивного РМП применил введение в мочевой пузырь вакцины бациллы Кальмета–Герена (БЦЖ), произведенной на основе живого аттенуированного штамма бактерии *Mycobacterium bovis* [50]. Благодаря исследованиям А. Morales и его последователей в 1990 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США допустила вакцину БЦЖ для клинического использования при немышечно-инвазивном РМП высокого риска прогрессирования. Таким образом, впервые было показано влияние бактериального субстрата на эффективность лечения РМП, частоту его рецидивов и прогрессирования.

Результаты дальнейших исследований многочисленных биомаркеров для прогнозирования ответа на БЦЖ-терапию позволили утвердиться в необходимости изучения влияния микробиома мочевого пузыря на эффекты БЦЖ-терапии. В частности, было показано, что *Lactobacillus iners* мобилизует фибронектин, который участвует в регуляции активности связывания БЦЖ с уротелием [51]. Также изучены другие виды лактобацилл, в частности *Lactobacillus rhamnosus*, для лечения немышечно-инвазивного РМП в качестве альтернативы БЦЖ-терапии [52].

Однако до сих пор очень мало исследований по изучению микробиоты/микробиома мочи при РМП и основаны они на небольших группах пациентов.

Впервые W. Xu и соавт. (2014) по данным 8 пациентов с РМП и 6 лиц контрольной группы с использованием секвенирования *16S rRNA* средней порции мочи сообщили, что род *Streptococcus* чаще выявляется при РМП и уротелиальная карцинома ассоциирована с альтерацией микробиоты мочевого тракта [53]. Р. Wu и соавт. (2018) провели более масштабное исследование микробиома средней порции мочи у 31 больного РМП и 18 мужчин контрольной группы, установив при РМП повышение количественных показателей для родов *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Sphingobacterium* и снижение для *Serratia*, *Proteus* и *Roseomonas* по сравнению

с контрольной группой. При этом в моче больных группы высокого риска рецидива и прогрессирования было отмечено более высокое содержание *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter* и *Bacteroides*. Это позволило исследователям предположить о том, что данные роды могут быть потенциальными биомаркерами для стратификации риска [54]. Подобно кишечному микробиому в микробиоме мочевого тракта также существует гетерогенность между индивидуальными микробными сообществами, которая зависит от множества генетических факторов и факторов окружающей среды. Однако наличие дисбиотических нарушений может являться благоприятным фоном и в некоторых случаях триггером развития РМП. Еще в 2013 г. R.F. Schwabe и С. Jobin было показано, что изменения состава микробиоты приводят к изменению ее функций, что может способствовать канцерогенезу и прогрессии опухолей в зонах дисбиоза [55]. Однако V. Bucevic Popovic и соавт. (2017) в своем исследовании РМП на малой выборке (12 больных РМП и 11 пациентов без рака) не обнаружили значимых различий в микробиоме мочи исследуемых групп. Тем не менее авторами было определено, что в моче больных РМП по сравнению с контрольной группой увеличено количество *Fusobacterium*, а в контрольной группе возростала частота обнаружения некоторых таксонов: *Veilonella*, *Streptococcus* и *Corynebacterium* [56]. Таким образом, различия микробных паттернов в моче все же были отмечены. Однако пока невозможно ответить на вопрос о том, можно ли считать разнообразие спектра бактерий или их количество биомаркерами в диагностике рака или мишенями для его лечения.

Результаты исследования Н. Vi и соавт. (2019), выполненного в Пекинском университете с участием 29 больных РМП и 26 пациентов без рака, продемонстрировали большое генетическое разнообразие 16S rRNA бактерий в группе больных РМП ($p < 0,015$). Различия были определены для 26 бактериальных родов, при этом 5 родов (*Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Veilonella* и *Actinomyces*) присутствовали во всех образцах, но со значительными различиями в исследуемых группах ($p < 0,05$). Авторы обратили особое внимание на род *Actinomyces europaicus*, который возможно имеет положительную корреляцию с РМП [57]. Результаты этого исследования показали соответствие некоторым данным прежних публикаций Н. Siddigni и соавт. (2011), Е.Е. Niet и соавт. (2014), Р. Wu и соавт. (2018) [32, 39, 54]. В то же время следует отметить отсутствие подобия в результатах анализируемых работ, что может быть связано с различиями в географических точках, возрасте, поле, расе, образе жизни, внешней среде обитания как больных РМП, так и представителей контрольных групп.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что во всех цитированных нами исследованиях авторы проводили геномный анализ микробиоты в средней

порции свежесобранной мочи. В этом смысле результаты данных исследований могут считаться сопоставимыми.

Вместе с тем важно отметить, что большинство исследований характеристики микробиома мочи и его особенностей при доброкачественных урологических состояниях были выполнены с мочой, полученной уретральным катетером и в группах лиц разного пола [41, 49, 53, 58]. В связи с этим сравнение результатов многих публикаций сделать невозможно, так как к настоящему времени убедительно доказано, что характеристика бактериальных ДНК из средней порции мочи и катетерной мочи существенно различается, а бактериальная ДНК катетерной мочи имеет профиль, подобный таковому для мочи, полученной путем надлонной пункции [40, 59]. Поэтому будущие исследования микробиоты и микробиома мочи целесообразно проводить на катетерной моче, поскольку именно она находится в непосредственном контакте с уротелием [29].

Еще один важный аспект роли микробиоты/микробиома заключается в том, что мочепузырную мочу в настоящее время изучают в связи с разработкой и клиническими исследованиями при далеко зашедших и метастатических стадиях опухолей с помощью иммунотерапии, включающей ось PD-1/PD-L1. Самые новые исследования изучают ассоциации микробиома кишечника и эффективность анти-PD-1-терапии [60–62]. Для меланомы эта связь была показана на присутствии в образцах *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Collinsella aerofaciens*. Подобных исследований по микробиоте пузырной мочи и кишечника при метастатическом РМП еще не опубликовано.

Заключение

Текущее время отмечено экспоненциально возрастающим интересом к исследованию микробиоты/микробиома человека в связи с инициацией и прогрессированием различных заболеваний, которые ранее не рассматривались с точки зрения их инфекционной природы. Новые технологии культуральных методик привели к новому пониманию микробиоты, а развитие методологии секвенирования генов — к рождению представлений о микробиоме. Такие подходы только начинают реализовываться относительно злокачественных новообразований урогенитального тракта. Первые шаги сделаны и в исследовании микробиома в развитии и течении РМП. Важно достичь понимания в стандартизации исследований, роли антибиотиков в трансформации мочевого микробиома, а также влияния различных хирургических технологий на ее динамику. Уже сегодня можно обсуждать роль тех или иных бактерий мочевого пузыря в генезе малигнизации уротелия, использование бактерий в качестве биомаркеров рака и возможное их участие в его

иммунотерапии. Интрига в познании микробиоты только начинается, необходимо сконцентрировать

усилия и развить методологию, что позволит повлиять на заболеваемость и смертность от РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol* 2019. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4.
3. 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.
4. Costello E.K., Stagaman K., Dethlefsen L. et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;336(6086):1255–62. DOI: 10.1126/science.1224203.
5. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–44. DOI: 10.1002/ijc.21731.
6. Shiff C., Veltri R., Naples J. et al. Ultrasound verification of bladder damage is associated with known biomarkers of bladder cancer in adults chronically infected with *Schistosoma haematobium* in Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;100(9):847–57. DOI: 10.1016/j.trstmh.2005.10.010.
7. Zaghloul M.S. Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2012;24(4):151–9. DOI: 10.1016/j.jnci.2012.08.002.
8. Bicher K.H., Feil G., Zumbärgel A. et al. Schistosomiasis: a critical review. *Curr Opin Urol* 2001;11(1):97–101. DOI: 10.1097/00042307-200101000-00015.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Biological Agents* 2012;100B:35–44.
10. Jørgensen K.R., Jensen J.B. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS* 2020;128(2):72–9. DOI: 10.1111/apm.13016.
11. Simoneau M., LaRue H., Fradet Y. Low frequency of human papillomavirus infection in initial papillary bladder tumors. *Urol Res* 1999;27(3):180–4. DOI: 10.1007/s002400050107.
12. Shigehara K., Sasagawa T., Kawaguchi S. et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 2011;117(10):2067–76. DOI: 10.1002/cncr.25777.
13. Pichler R., Borena W., Schäfer G. et al. Low prevalence of HPV detection and genotyping in non-muscle invasive bladder cancer using single-step PCR followed by reverse line blot. *World J Urol* 2015;33(12):2145–51. DOI: 10.1007/s00345-015-1539-y.
14. Jørgensen K.R., Høyer S., Jakobsen J.K. et al. Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: DaBlaCa-10 study. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):371–6. DOI: 10.1080/21681805.2018.1531920.
15. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204(2):217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248.
16. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):17–31. DOI: 10.1002/eji.201444972.
17. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17(5):271–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.13.
18. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
19. Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science* 2015;348(6230):80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972.
20. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19(12):2317–23. DOI: 10.1101/gr.096651.109.
21. Brawner K.M., Morrow C.D., Smith P.D. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J* 2014;20(3):211–6. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000043.
22. Arends M.J. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(2):97–102. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31827ea79e.
23. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013;14(2):195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
24. Aso Y., Akaza H., Kotake T. et al. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *BLP Stud Group Eur Urol* 1995;27(2):104–9. DOI: 10.1159/000475138.
25. Ohashi Y., Nakai S., Tsukamoto T. et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int* 2002;68(4):273–80. DOI: 10.1159/000058450.
26. O'Donnell M.A. Does the probiotic *L. casei* help prevent recurrence after transurethral resection for superficial bladder cancer? *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(10):526–7. DOI: 10.1038/ncpuro.1199.
27. Hoesl C.E., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol* 2005;47(3):288–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.011.
28. Monachese M., Burton J.P., Reid G. Bioremediation and tolerance of humans to heavy metals through microbial processes: a potential role for probiotics? *Appl Environ Microbiol* 2012;78(18):6397–404. DOI: 10.1128/AEM.01665-12.
29. Bajic P., Wolfe A.J., Gupta G.N. The urinary microbiome: implications in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. *Urology* 2019;126:10–5. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.12.034.
30. Копейка А.А., Савицкая К.И., Пономарь В.К. и др. Характеристика бактериурии при некоторых урологических заболеваниях. *Урология и нефрология* 1995;(4):12–3. [Kopeyka A.A., Savitskaya K.I., Ponomarev V.K. et al. Characterization of bacteriuria in some urological diseases. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1995;(4):12–3. (In Russ.)].
31. Деревянко И.И., Котлярова Г.А., Кондратьева Е.М. и др. Этиологическая структура воспалительных неспецифических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам. *Урология и нефрология* 1997;(3):3–8. [Derevyanko I.I., Kotlyarova G.A., Kondratyeva E.M. et al. The etiological structure of inflammatory non-specific diseases and the dynamics of their resistance to widely used antibiotics. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1997;(3):3–8. (In Russ.)].
32. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident

- bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):871–6. DOI: 10.1128/JCM.02876-13.
33. Madigan M.T., Martinko J.M., Stahl D. et al. *Brock Biology of Microorganisms* (13th Edition). San Francisco: Pearson education, 2012.
 34. Набока Ю.Л. Характеристика дисбиотических изменений микрофлоры толстого кишечника, небных миндалин и мочевыводящих путей при пиелонефрите у детей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки 2004;10:83–91. [Naboka Yu.L. Characterization of dysbiotic changes in the microflora of the large intestine, palatine tonsils and urinary tract with pyelonephritis in children. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki* = Bulletin of higher educational institutions. North Caucasus region. *Natural Sciences* 2004;10:83–91. (In Russ.)].
 35. Набока Ю.Л. Этиологическая структура острого пиелонефрита у детей. Вестник Оренбургского государственного университета 2005;5:31–4. [Naboka Yu.L. The etiological structure of acute pyelonephritis in children. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* = Bulletin of the Orenburg State University 2005;5:31–4. (In Russ.)].
 36. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. и др. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология* 2013;(6):118–21. [Naboka Yu.L., Kogan M.I., Gudima I.A. et al. The role of non-clostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive organs. *Urologiya* = *Urology* 2013;(6):118–21. (In Russ.)].
 37. Khasriya R., Sathiananthamoorthy S., Ismail S. et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2054–62. DOI: 10.1128/JCM.03314-12.
 38. Зверев В.В., Быков А.С. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. М.: МИА, 2016. 816 с. [Zverev V.V., Bykov A.S. *Medical Microbiology, Virology and Immunology*. Moscow: MIA, 2016. 816 p. (In Russ.)].
 39. Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K. et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11:244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244.
 40. Wolfe A.J., Toh E., Shibata N. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012;50(4):1376–83. DOI: 10.1128/JCM.05852-11.
 41. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B. et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio* 2014;5(4):e01283–14. DOI: 10.1128/mBio.01283-14.
 42. Karstens L., Asquith M., Davin S. et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:78. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00078.
 43. Mulvey M.A., Klumpp D.J., Stapleton A.E. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management*. Washington, 2017. P. 550.
 44. Dong Q., Nelson D.E., Toh E. et al. The microbial communities in male first urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One* 2011;6(5):e19709. DOI: 10.1371/journal.pone.0019709.
 45. Nelson D.E., Dong Q., Van der Pol B. et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One* 2012;7(5):e36298. DOI: 10.1371/journal.pone.0036298.
 46. Набока Ю.Л. Микробный спектр биоптатов почек и интраоперационной мочи у детей с обструктивной урологической патологией. Сибирь-Восток. Всероссийский медицинский научно-производственный журнал 2005;3:17–9. [Naboka Yu.L. Microbial spectrum of biopsy samples of kidneys and intraoperative urine in children with obstructive urological pathology. *Sibir'-Vostok Vserossiyskiy meditsinskiy nauchno-proizvodstvennyy zhurnal* = *Siberia-East All-Russian Medical Scientific and Production Journal* 2005;3:17–9. (In Russ.)].
 47. Коган М.И., Набока Ю.Л., Васильева Л.И. и др. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей острого необструктивного пиелонефрита у детей. *Лечащий врач* 2009;(8):8–11. [Kogan M.I., Naboka Yu.L., Vasilyeva L.I. et al. Etiological structure and antibiotic sensitivity of pathogens of acute non-obstructive pyelonephritis in children. *Lechashchij vrach* = *Attending Doctor* 2009;(8):8–11. (In Russ.)].
 48. Глыбочко П.В., Коган М.И., Набока Ю.Л. *Инфекции и воспаления в урологии*. М.: Медфорум-Альфа, 2019. С. 18–19. [Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Yu.L. *Infections and inflammations in urology*. Moscow: Medforum-Alfa, 2019. Pp. 18–19. (In Russ.)].
 49. Price T.K., Dune T., Hilt E.E. et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J Clin Microbiol* 2016;54(5):1216–22. DOI: 10.1128/JCM.00044-16.
 50. Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette–Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008;179(1):53–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
 51. McMillan A., Macklaim J.M., Burton J.P., Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci* 2013;20(7):791–6. DOI: 10.1177/1933719112466306.
 52. Seow S.W., Rahmat J.N., Bay B.H. et al. Expression of chemokine/cytokine genes and immune cell recruitment following the instillation of *Mycobacterium bovis*, bacillus Calmette–Guerin or *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in the healthy murine bladder. *Immunology* 2008;124(3):419–27. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02792.x.
 53. Xu W., Yang L., Lee P. et al. Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol* 2014;2(1):57–61.
 54. Wu P., Zhang G., Zhao J. et al. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:167. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00167.
 55. Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):800–12. DOI: 10.1038/nrc3610.
 56. Bucevic Popovic V., Situm M., Chow C.T. et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):12157. DOI: 10.1038/s41598-018-29054-w.
 57. Bi H., Tian Y., Huang Y., Zhang Y. Urinary microbiota – a potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2019;18(1):e1462. DOI: 10.1016/s1569-9056(19)31053-x.
 58. Fok C.S., McKinley K., Mueller E.R. et al. Day of surgery urine cultures identify urogynecologic patients at increased risk for postoperative urinary tract infection. *J Urol* 2013;189(5):1721–4. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.167.
 59. Bajic P., van Kuiken M.E., Burge B.K. et al. Male bladder microbiome relates to lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):376–82. DOI: 10.1016/j.euf.2018.08.001.
 60. Matson V., Fessler J., Bao R. et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):104–8. DOI: 10.1126/science.aao3290.
 61. Vetzou M., Trinchieri G. Anti-PD1 in the wonder-gut-land. *Cell Res* 2018;28(3):263–4. DOI: 10.1038/cr.2018.12.
 62. Patel J., Crawford J.M. Microbiota-regulated outcomes of human cancer immunotherapy via the PD-1/PD-L1 axis. *Biochemistry* 2018;57(6):901–3. DOI: 10.1021/acs.biochem.7b01249.

Вклад авторов

М.И. Коган: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, определение структуры статьи;

Ю.Л. Набока: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.В. Рыжкин, О.Н. Васильев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Kogan: reviewing of publications of the article's theme, article writing, article structure;

Yu.L. Naboka: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.V. Ryzhkin, O.N. Vasilyev: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Коган / M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

Ю.Л. Набока / Yu.L. Naboka: <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

А.В. Рыжкин / A.V. Ryzhkin: <https://orcid.org/0000-0001-7035-5665>

О.Н. Васильев / O.N. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-5642-4521>

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: 19.02.2020. Принята к публикации: 28.05.2020.

Article submitted: 19.02.2020. Accepted for publication: 28.05.2020.

Новые возможности терапии распространенного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией

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. Ингибитор PD-L1 атезолизумаб показал эффективность в лечении распространенных форм уротелиального рака как в 1-й линии при невозможности назначения цисплатина (при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 5 % на иммунокомпетентных клетках) и любой платиносодержащей химиотерапии (независимо от экспрессии PD-L1), так и при прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии, а также у пациентов с быстрым прогрессированием заболевания в течение 12 мес после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. В статье приведены результаты исследования III фазы IMvigor130, в котором сравнивали комбинацию атезолизумаба и химиотерапии на основе платины с химиотерапией и с монотерапией атезолизумабом в 1-й линии лечения больных распространенным уротелиальным раком.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, в котором принял участие 221 центр в 35 странах, ранее не леченным пациентам в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком были случайным образом назначены атезолизумаб + химиотерапия на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + химиотерапия на основе платины (группа С). Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла) + либо карбоплатин (площадь под кривой 4,5 мг/мл/мин, внутривенно), либо цисплатин (70 мг/м², внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг, внутривенно, в 1-й день каждого цикла) или с плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба, вводимого внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Первичными конечными точками эффективности лечения были оцененные непосредственно исследователями согласно критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST 1.1) выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) (группа А против группы С), а также ОВ (группа В против группы С) с необходимостью проверки в центральной лаборатории, если ОВ была выше в группе А, чем в группе С. Испытание зарегистрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov — NCT02807636.

Результаты. В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были включены 1213 пациентов. Случайным образом 451 (37 %) пациент распределен в группу А, 362 (30 %) — в группу В, 400 (33 %) — в группу С. Медиана наблюдения составила 11,8 мес (интерквартильный размах 6,1–17,2) для всех больных. Во время окончательного анализа ВБП и промежуточного анализа ОВ (31 мая 2019 г.) медиана ВБП в популяции больных, продолжающих лечение, составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное отношение рисков 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$). Медиана ОВ составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9) в группе А и 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) в группе С (0,03; 95 % ДИ 0,69–1,00; $p = 0,027$). Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8) в группе В и 13,1 мес (95 % ДИ 11,7–15,1) в группе С (1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24). Нежелательные явления, которые привели к отмене какого-либо из препаратов, зарегистрированы у 156 (34 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 132 (34 %) в группе С. Нежелательные явления, которые привели к прекращению приема атезолизумаба или плацебо, наблюдались у 50 (11 %) пациентов в группе А, у 21 (6 %) в группе В, у 27 (7 %) в группе С.

Заключение. Добавление атезолизумаба к химиотерапии на основе платины в качестве терапии распространенного уротелиального рака в 1-й линии увеличивает ВБП пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Профиль безопасности комбинации соответствовал описанному ранее для отдельных препаратов. Полученные результаты демонстрируют возможность применения атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве перспективного варианта лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком в 1-й линии.

Ключевые слова: уротелиальный рак, ингибиторы иммунных контрольных точек, химиотерапия, атезолизумаб

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новые возможности терапии распространенного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией. Онкоурология 2020;16(2):104–117.

New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy

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. Atezolizumab can induce sustained responses in metastatic urothelial carcinoma. We report the results of IMvigor130, a phase III trial that compared atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy versus placebo plus platinum-based chemotherapy in first-line metastatic urothelial carcinoma.

Materials and methods. In this multicentre, phase III, randomised trial, untreated patients aged 18 years or older with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, from 221 sites in 35 countries, were randomly assigned to receive atezolizumab plus platinum-based chemotherapy (group A), atezolizumab monotherapy (group B), or placebo plus platinum-based chemotherapy (group C). Patients received 21-day cycles of gemcitabine (1000 mg/m² body surface area, administered intravenously on days 1 and 8 of each cycle), plus either carboplatin (area under the curve of 4.5 mg/mL per min administered intravenously) or cisplatin (70 mg/m² body surface area administered intravenously) on day 1 of each cycle with either atezolizumab (1200 mg administered intravenously on day 1 of each cycle) or placebo. Group B patients received 1200 mg atezolizumab, administered intravenously on day 1 of each 21-day cycle. The co-primary efficacy endpoints for the intention-to-treat population were investigator-assessed Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1 progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (group A vs group C) and OS (group B vs group C), which was to be formally tested only if OS was positive for group A versus group C. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02807636.

Results. Between July 15, 2016, and July 20, 2018, were enrolled 1213 patients. 451 (37 %) were randomly assigned to group A, 362 (30 %) to group B, and 400 (33 %) to group C. Median follow-up for survival was 11.8 months (interquartile range 6.1–17.2 months) for all patients. At the time of final PFS analysis and interim OS analysis (May 31, 2019), median PFS in the intention-to-treat population was 8.2 months (95 % confidence interval (CI) 6.5–8.3) in group A and 6.3 months (95 % CI 6.2–7.0) in group C (stratified hazard ratio 0.82; 95 % CI 0.70–0.96; one-sided $p = 0.007$). Median OS was 16.0 months (95 % CI 13.9–18.9) in group A and 13.4 months (95 % CI 12.0–15.2) in group C (0.83; 95 % CI 0.69–1.00; one-sided $p = 0.027$). Median OS was 15.7 months (95 % CI 13.1–17.8) for group B and 13.1 months (95 % CI 11.7–15.1) for group C (1.02; 95 % CI 0.83–1.24). Adverse events that led to withdrawal of any agent occurred in 156 (34 %) patients in group A, 22 (6 %) patients in group B, and 132 (34 %) patients in group C. 50 (11 %) patients in group A, 21 (6 %) patients in group B, and 27 (7 %) patients in group C had adverse events that led to discontinuation of atezolizumab or placebo.

Conclusion. Addition of atezolizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment prolonged PFS in patients with metastatic urothelial carcinoma. The safety profile of the combination was consistent with that observed with the individual agents. These results support the use of atezolizumab plus platinum-based chemotherapy as a potential first-line treatment option for metastatic urothelial carcinoma.

Key words: urothelial carcinoma, checkpoint inhibitors, chemotherapy, atezolizumab

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):104–17. (In Russ.).

Введение

Химиотерапия (ХТ) на основе цисплатина стала стандартом 1-й линии лечения метастатического уротелиального рака в 1980-х годах, когда была показана возможность достижения длительных ремиссий примерно у 10 % пациентов [1]. Несмотря на это, как продемонстрировали результаты многочисленных исследований, эффективность цитостатической ХТ у больных уротелиальным раком оставалась невысокой [1, 2]. Кроме этого, около 50 % пациентов с метастатическим уротелиальным раком имеют противопоказания к применению цисплатина из-за плохого соматического статуса, сопутствующих заболеваний или нарушения функции почек [3, 4]. Эти пациенты, как правило, получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина [4].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются первым новым классом препаратов, показавшим большую эффективность в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим уротелиальным раком

с противопоказанием к применению цисплатина и во 2-й линии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ на основе платины [5–12]. Комбинированные схемы, сочетающие ХТ на основе платины и ингибиторы PD-L1 и PD-1, привлекательны по нескольким причинам. Платиносодержащие агенты могут вызывать иммуномодулирующие эффекты, тем самым усиливая эффекты от сопутствующей блокады PD-L1 и PD-1 [13, 14]. Данная комбинация также может быть полезной ввиду отсутствия клинической перекрестной резистентности между этими терапевтическими классами, поскольку доступность ингибиторов контрольных точек иммунитета после терапии 1-й линии минимальна [15, 16].

IMvigor130 – глобальное, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность атезолизумаба в монорежиме или в сочетании с ХТ на основе платины по сравнению с комбинацией плацебо и ХТ на основе платины в 1-й линии лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование проводили в 221 центре в 35 странах. В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатической болезни (адъювантная или неоадъювантная терапия были разрешены, если окончились более 12 мес назад). На выбор исследователя больные получали ХТ на основе платины (цисплатин или карбоплатин с гемцитабином) и должны были иметь измеряемые очаги опухолевого поражения в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST1.1), соматический статус, соответствующий ECOG 2 или менее, а также адекватные гематологические и биохимические показатели.

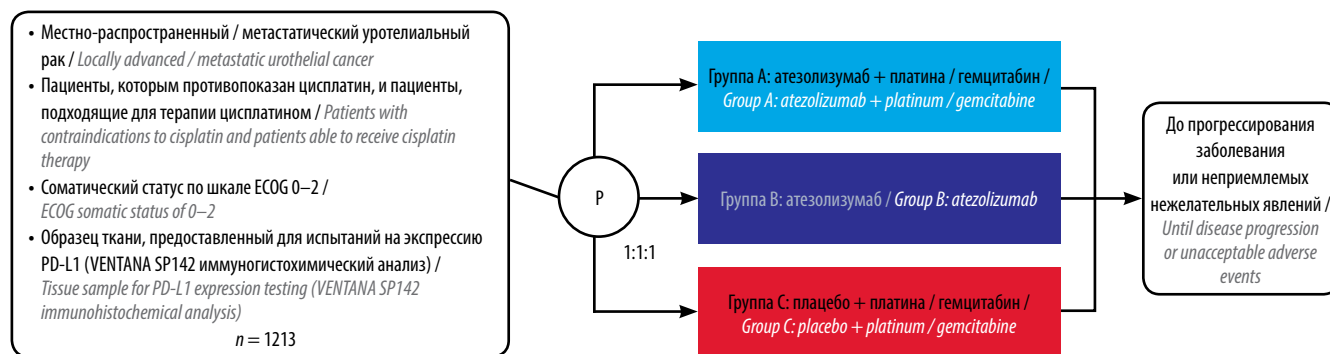
Согласно протоколу противопоказания к назначению цисплатина определяли по критериям Гальского [17], хотя окончательное решение об использовании цисплатина или карбоплатина было на усмотрение исследователя: почечная недостаточность (определяется по расчетному исходному клиренсу креатинина (по формуле Кокрофта—Голта <60 мл/мин) при скрининге пациента или в 1-й день 1-го цикла), снижение слуха, периферическая нейропатия (информация из истории болезни) и соматический статус ECOG 2 и меньше.

Для включения больного в исследование также необходимо было наличие репрезентативного образца опухоли для проспективной оценки экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках в центральной лаборатории (рис. 1).

Рандомизация и заслепление. Больные были рандомизированы случайным образом (1:1:1) на 3 группы:

атезолизумаб + ХТ на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + ХТ (группа С). До рандомизации исследователи уточнили, какой химиопрепарат (цисплатин или карбоплатин) пациенты будут получать, если он будет распределен случайным образом в группу А или группу С. Рандомизация была стратифицирована по уровню экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC0 (<1 %) против IC1 (≥ 1 и <5 %) против IC2/3 (≥ 5 %)), оценке факторов риска Байорина, включая индекс Карновского <80 % против ≥ 80 %, наличию висцеральных метастазов (0 против 1 против 2 и/или пациенты с метастазами в печень) и выбору исследователя в отношении химиотерапевтического агента (цисплатин или карбоплатин) (см. рис. 1).

Методы. Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м² поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла), а также карбоплатина (площадь под кривой $4,5$ мг/мл/мин, внутривенно) или цисплатина (70 мг/м², внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг, внутривенно в 1-й день каждого цикла) или с плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Пациентам разрешалось продолжить терапию атезолизумабом в качестве монотерапии после завершения ХТ. Лечение проводили до регистрации прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1 или до неприемлемой токсичности, в случае развития которой было разрешено расслепление для менеджмента нежелательных явлений (НЯ). При регистрации прогрессирования заболевания, если больным была рекомендована 2-я линия лекарственной терапии с применением ингибиторов контрольных точек или планировалось



Комбинированная первичная конечная точка: ВВП и ОВ по оценке исследователя (группа А против группы С в ИТТ-популяции) и ОВ (группа В против группы С в ИТТ-популяции) / Combined primary endpoint: PFS and OS assessed by the researcher (group A versus group C in the ITT population) and OS (group B versus group C in ITT population)

Ключевые вторичные конечные точки эффективности: ЧОО и длительность ответа, ВВП и ОВ по оценке исследователя (группа В против группы С; подгруппа PD-L1 IC2/3) / Key secondary efficacy endpoints: ORR and response duration, PFS and OS as assessed by the researcher (group B versus group C; subgroup PD-L1 IC2/3)

Факторы стратификации: статус PD-L1 (IC0 против IC1 против IC2/3); оценка факторов риска Байорина, в том числе индекс Карновского <80 % против ≥ 80 % и наличие висцеральных метастазов (0 против 1 против 2 или пациенты с метастазами в печень); выбор химиотерапии исследователем на основе препаратов платины (гемцитабин + карбоплатин или гемцитабин + цисплатин) / Stratification factors: PD-L1 status (IC0 vs IC1 vs IC2/3); assessing Bajorin risk factors, including the Karnowski index <80 % versus ≥ 80 % and the presence of visceral metastases (0 versus 1 versus 2 or patients with liver metastases); researcher choosing platinum-based chemotherapy (gemcitabine + carboplatin or gemcitabine + cisplatin)

Рис. 1. Дизайн исследования. ВВП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа

Fig. 1. Study design. PFS — progression-free survival; OS — overall survival; ORR — objective response rate

участие пациента в последующем клиническом исследовании, также разрешалось расслепление исследования. Тем не менее эти больные находились под наблюдением в отношении оценки показателей общей выживаемости (ОВ).

Контрольные обследования выполняли перед началом терапии и каждые 9 нед проводимого лечения (каждые 12 нед после 54 нед лечения) до прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1 или до развития неприемлемой токсичности, смерти, прекращения исследования, отзыва согласия.

Первичными конечными точками эффективности лечения были оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ (согласно критериям RECIST 1.1) (группа А против группы С), а также ОВ (группа В против группы С).

Дополнительным первичным результатом стала оценка безопасности, включая частоту, характер и тяжесть НЯ или развитие побочных эффектов, представляющих особый интерес и связанных с аутоиммунными явлениями. Вторичными конечными точками были частота объективного ответа (согласно критериям RECIST 1.1); длительность ответа; ВБП по оценке центрального радиологического комитета (согласно критериям RECIST 1.1), ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST 1.1), специфичные для группы В (монотерапия атезолизумабом) по сравнению с группой С (пациенты, получавшие плацебо + платиносодержащую ХТ); ОВ в течение 1 года; ВБП в течение 1 года; время до ухудшения качества жизни пациентов, оцененное с помощью опросников QLQ-C30 по версии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (см. рис. 1).

Статистический анализ. Исследование первоначально планировалось с разделением пациентов на 2 группы терапии (карбоплатин + гемцитабин с атезолизумабом или без него — группы А и С).

Поправка к протоколу (для пациентов с противопоказанием к цисплатину) добавила открытую группу монотерапии атезолизумабом (группа В), которая изменила рандомизацию до 1:1:1. Были расширены критерии отбора, чтобы также включить пациентов, подходящих для цисплатинсодержащей терапии. Это изменение протокола было реализовано после 21 сентября 2016 г., когда набор продолжался. В настоящее время исследование состоит из 2 этапов: пациенты, включенные в исследование до поправки (этап 1), и пациенты, набранные после (этап 2). В окончательный анализ включены обе группы больных. Показатели ВБП и ОВ сравнивали между пробными группами с использованием стратифицированного логарифмического критерия.

Результаты

В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были включены 1213 пациентов. Случайным

образом 451 (37 %) больной распределен в группу А, 362 (30 %) в группу В и 400 (33 %) в группу С (рис. 2).

Медиана наблюдения составила 11,8 (6,1–17,2) мес для всех пациентов. Большинство исходных характеристик были одинаковыми в группах (табл. 1). Доля пациентов, имеющих противопоказания для назначения цисплатина, в группе А, В и С составила 58, 53 и 56 % соответственно. Карбоплатин получали 314 (70 %) пациентов в группе А и 264 (66 %) в группе С. Среди пациентов, подходящих для лечения цисплатином, получали карбоплатин по выбору исследователя 75 (40 %) больных в группе А, 70 (39 %) в группе С. Среди всех 535 пациентов в группах с отсутствием противопоказаний для назначения цисплатина в соответствии с критериями Гальского выбор исследователя был в пользу карбоплатина у 213 (40 %) пациентов, а 86 (13 %) из 677 больных был назначен цисплатин, несмотря на наличие противопоказаний. Число пациентов, получающих лечение в рамках настоящего протокола на момент анализа данных (31 мая 2019 г.), показано на рис. 2.

Последующую противоопухолевую терапию получили 118 (26 %) пациентов в группе А, 144 (40 %) в группе В, 164 (41 %) в группе С. Имели прогрессирование заболевания или умерли на момент анализа данных 334 (74 %) пациента в группе А и 326 (82 %) в группе С. Медиана ВБП составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное отношение рисков (ОР) 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$) (рис. 3).

На момент промежуточного анализа 235 (52 %) пациентов в группе А и 228 (57 %) в группе С умерли. Медиана ОВ составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9) в группе А и 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) в группе С (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,69–1,00; $p = 0,027$) (рис. 4).

Умерли 191 (53 %) пациент в группе В и 198 (55 %) в группе С. Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8) в группе В и 13,1 мес (95 % ДИ 11,7–15,1) в группе С (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24) (рис. 5).

Медиана ОВ не была достигнута (95 % ДИ 17,7 – не достигнута) для подгруппы PD-L1 IC2/3 в группе В против 17,8 мес (95 % ДИ 10,0 – не достигнута) в группе С (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,43–1,08). Медиана ОВ для подгруппы PD-L1 IC0/1 составила 13,5 мес (95 % ДИ 11,1–16,4) в группе В против 12,9 мес (95 % ДИ 11,3–15,0) в группе С (ОР 1,07; 95 % ДИ 0,86–1,33) (рис. 6).

Частота объективного ответа составила 47 % (95 % ДИ 43–52) в группе А, 23 % (95 % ДИ 19–28) в группе В и 44 % (95 % ДИ 39–49) в группе С. Полная регрессия была зарегистрирована у 56 (13 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 27 (7 %) в группе С. Длительность ответа составила 8,5 мес (95 % ДИ 7,2–10,4) в группе А, не была достигнута в группе В (15,9 – не достигнута) и 7,6 мес (95 % ДИ 6,3–8,5) в группе С

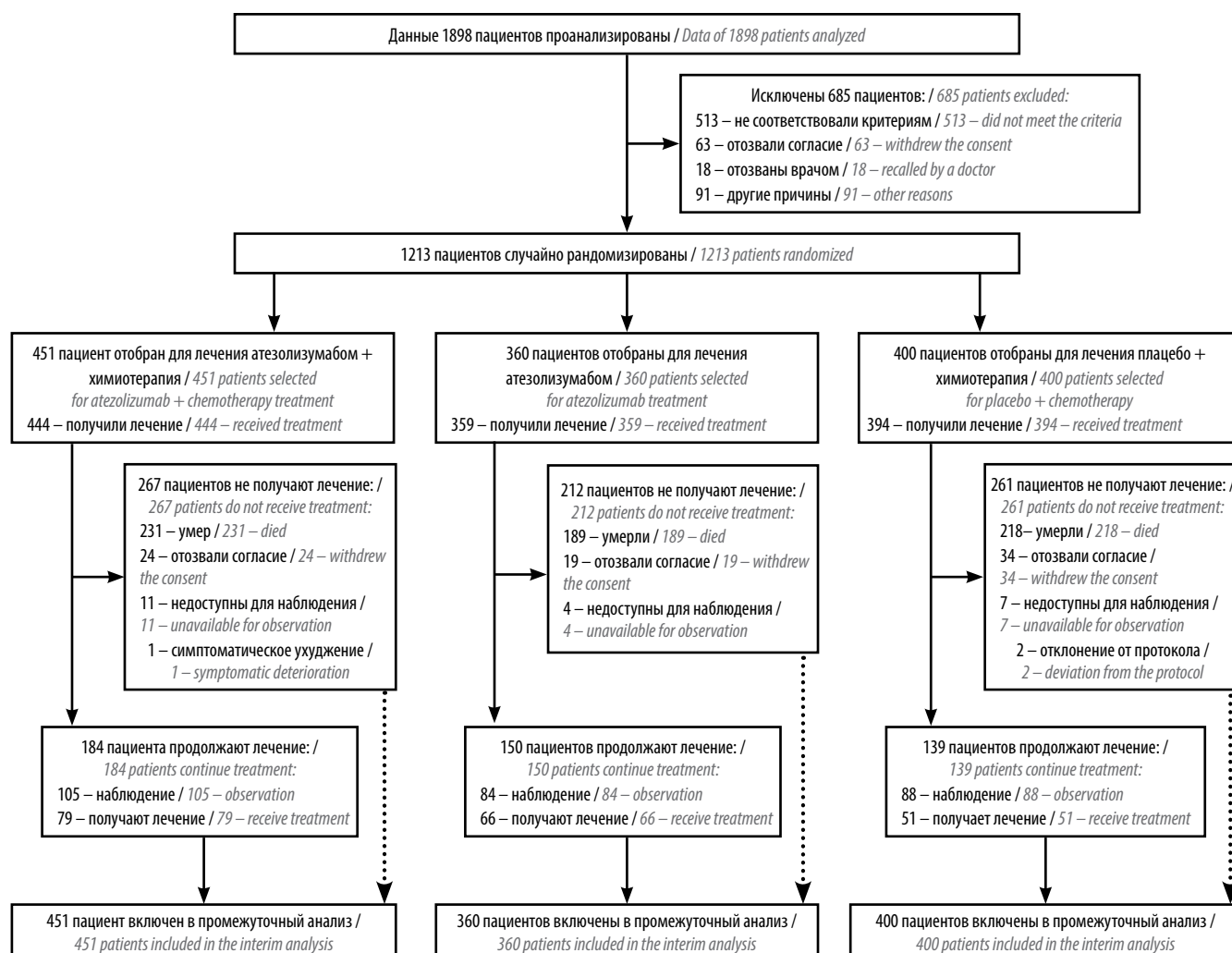


Рис. 2. Число пациентов в исследовании IMvigor130

Fig. 2. Number of patients in the IMvigor130 study

Таблица 1. Характеристики пациентов (1989 пациентов, данные которых доступны для анализа)

Table 1. Patients' characteristics (data of 1989 patients available for the analysis)

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	69 (62–75)	67 (62–74)	67 (61–73)
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%):			
<65 лет under 65	153 (34)	142 (39)	153 (38)
≥65 лет over 65	298 (66)	220 (61)	247 (62)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
женский female	113 (25)	82 (23)	102 (26)
мужской male	338 (75)	280 (77)	298 (75)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Раса/национальность, n (%): Race/nationality, n (%):			
европеоидная caucasian	346 (77)	260 (72)	304 (76)
европеоидная или негроидная caucasian or negroid	6 (1)	1 (<1)	1 (<1)
монголоидная mongoloid	90 (20)	94 (26)	85 (21)
американские индейцы и жители аляски native americans and alaskans	4 (1)	2 (1)	3 (1)
гавайцы hawaiians	0	1 (<1)	0
многорасовые multiracial	0	1 (<1)	0
неизвестно unknown	5 (1)	3 (1)	7 (2)
Табакокурение, n (%): Tobacco smoking, n (%):			
никогда never	150 (33)	134 (37)	157 (39)
текущий current	76 (17)	51 (14)	69 (17)
бывший former	225 (50)	177 (49)	174 (44)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor localization, n (%):			
мочевой пузырь bladder	312 (69)	265 (73)	293 (73)
уретра urethra	10 (2)	6 (2)	5 (1)
почечная лоханка renal pelvis	64 (14)	53 (15)	58 (15)
мочеточник ureter	59 (13)	36 (10)	42 (11)
другое other	2 (<1)	0	1 (<1)
отсутствует absent	4 (1)	2 (1)	1 (<1)
Опухолевый процесс, n (%): Tumor, n (%):			
местно-распространенный locally prevalent	51 (11)*	43 (12)	34 (9)
метастатический metastatic	401 (89)*	319 (88)	366 (92)
Локализация метастазов, n (%): Metastases localization, n (%):			
только лимфатические узлы lymph nodes only	80 (18)	70 (19)	67 (17)
висцеральные метастазы visceral metastases	259 (57)	201 (56)	239 (60)
печень liver	95 (21)	85 (23)	91 (23)
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): ECOG somatic status, n (%):			
0	182 (40)	157 (43)	173 (43)
1	209 (46)	174 (48)	187 (47)
2	60 (13)	31 (9)	40 (10)

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Уровень гемоглобина <100 г/л, n (%) Hemoglobin level <100 g/l, n (%)	53 (12)	38 (11)	53 (13)
Факторы риска Байорина, n (%): Bajorin risk factors, n (%):			
0	176 (39)	151 (42)	162 (41)
1	169 (37)	134 (37)	149 (37)
2	106 (24)	77 (21)	89 (22)
Периоперационная химиотерапия, n (%): Perioperative chemotherapy, n (%):	54 (12)	43 (12)	64 (16)
Экспрессия PD-L1, n (%): PD-L1 expression, n (%):			
IC2/3	108 (24)	88 (24)	91 (23)
IC1	195 (43)	160 (44)	179 (45)
IC0	148 (33)	114 (31)	130 (33)
Противопоказания к цисплатину, n (%): Contraindications to cisplatin, n (%):	263 (58)	192 (53)	222 (56)
почечная недостаточность renal failure	222 (49)	172 (48)	202 (51)
потеря слуха ≥25 dB hearing loss ≥25 dB	16 (4)	11 (3)	8 (2)
периферическая нейропатия grade ≥2 peripheral neuropathy grade ≥2	6 (1)	2 (1)	3 (1)
соматический статус по шкале ECOG 2 ECOG somatic status equal 2	60 (13)	31 (9)	40 (10)
Выбор исследователя, n (%): Researcher's choice, n (%):			
карбоплатин carboplatin	314 (70)	227 (63)	264 (66)
цисплатин cisplatin	137 (30)	135 (37)	136 (34)

*У 1 больного из группы А определялся местно-распространенный опухолевый процесс с отдаленными метастазами.

*One patient from group A had locally advanced tumor with distant metastases.

(табл. 2, рис. 7). В группе С 79 (20 %) пациентов получали иммунотерапию в качестве терапии 2-й линии после завершения участия в настоящем исследовании по сравнению с 21 (5 %) и 9 (2 %) пациентами в группах А и В.

Оценку безопасности провели у 453 пациентов в группе А, у 354 в группе В, у 390 в группе С (табл. 3). Любые НЯ, связанные с применением исследуемых препаратов, зарегистрированы у 434 (96 %) пациентов в группе А, у 211 (60 %) в группе В, у 373 (96 %) в группе С. НЯ III или IV степени токсичности отмечены у 367 (81 %) пациентов в группе А, у 54 (15 %) в группе В, у 315 (81 %) в группе С (см. табл. 3).

Среди НЯ III и IV степеней токсичности чаще наблюдались нейтропения, анемия, тромбоцитопения, независимо от применения атезолизумаба. Серьезные НЯ приведены в табл. 3. НЯ, представляющие особый интерес в отношении атезолизумаба и имевшие,

возможно, аутоиммунный генез развившейся реакции, имели 227 (50 %) пациентов в группе А, 132 (37 %) в группе В, 135 (35 %) в группе С. НЯ, представляющие особый интерес, требующие использования системных кортикостероидов, зарегистрированы у 55 (12 %) пациентов в группе А, у 29 (8 %) в группе В, у 22 (6 %) в группе С. НЯ III или IV степени токсичности, представляющие особый интерес, наблюдались в 34 (8 %) случаях в группе А, в 29 (8 %) в группе В, в 17 (4 %) в группе С. Фатальные НЯ зафиксированы у 29 (6 %) больных в группе А, у 28 (8 %) в группе В, у 20 (5 %) в группе С (см. табл. 3).

Смерть пациентов от развившихся НЯ зарегистрирована в 9 (2 %) случаях в группе А, в 3 (1 %) в группе В, в 4 (1 %) в группе С. НЯ, приведшие к смерти, зафиксированы у 6 больных (по 1 случаю печеночной недостаточности в группах А и В, 1 случай интерстициальной болезни легких в группе В, по 1 случаю гепатита

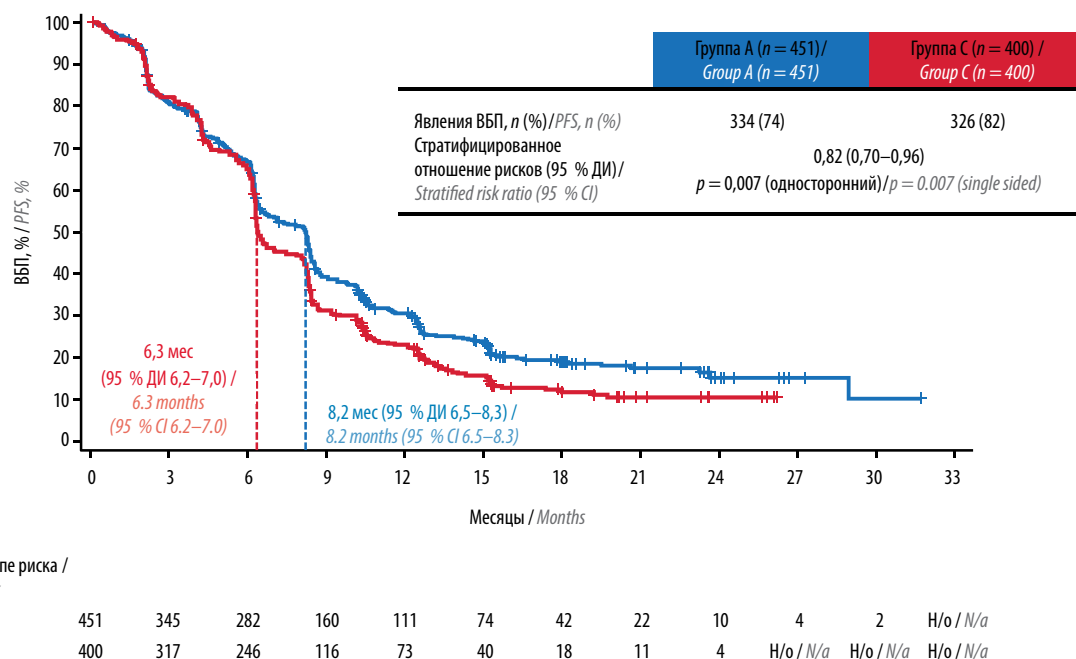


Рис. 3. Итоговая выживаемость без прогрессирования (ВБП) (группа А против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ — доверительный интервал; н/о — не поддается оценке

Fig. 3. Final progression-free survival (PFS) (group A vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI — confidence interval; n/a — not assessable

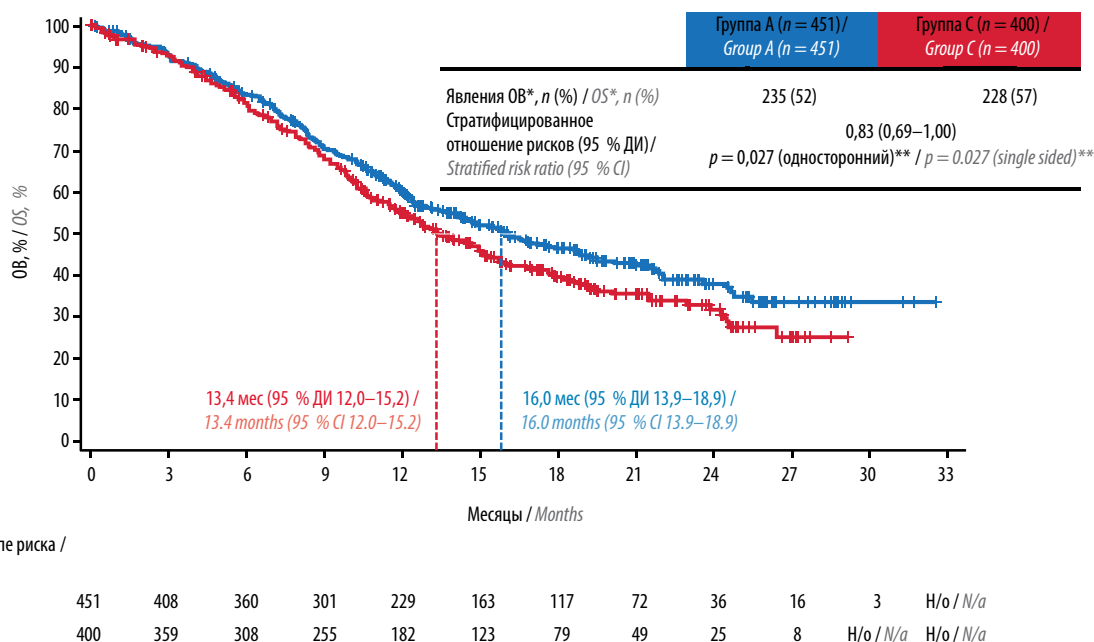


Рис. 4. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа А против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *5 % пациентов из группы А и 20 % пациентов из группы С перешли на иммунотерапию, не предусмотренную протоколом. **Не пересекали промежуточную границу эффективности в 0,007 по затратной альфа-функции О'Брайена—Флеминга. ДИ — доверительный интервал; н/о — не поддается оценке

Fig. 4. Interim analysis of overall survival (OS) (group A vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *5 % of patients from group A and 20 % of patients from group C switched to immunotherapy not included in the protocol. **Didn't cross 0.007 O'Brien—Fleming alpha spending function boundary. CI — confidence interval; n/a — not assessable

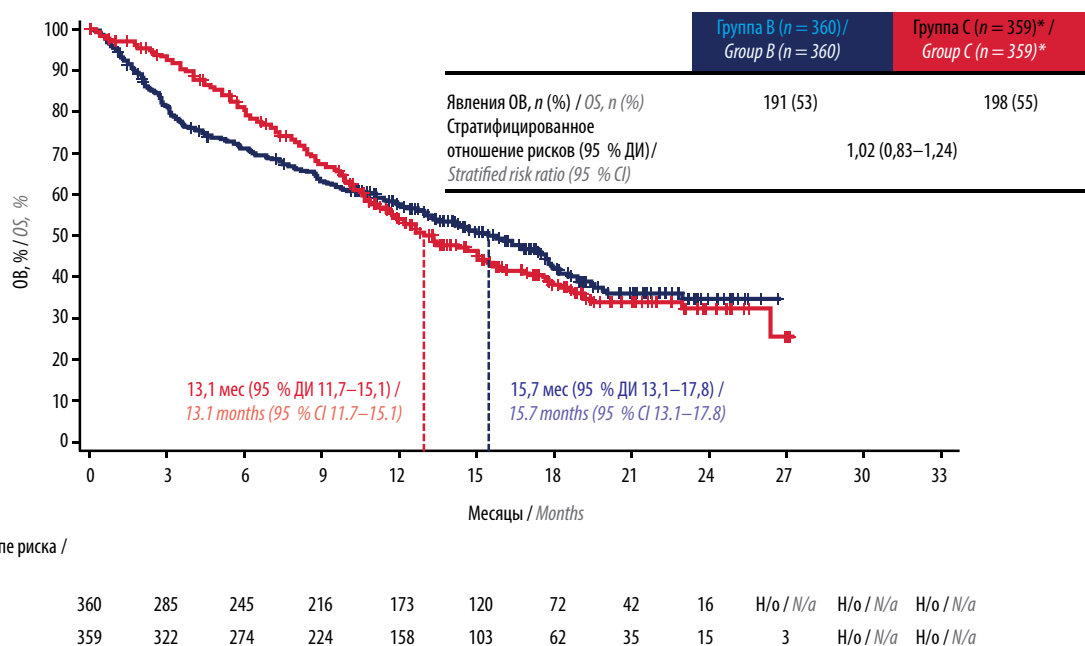


Рис. 5. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) на фоне монотерапии (группа В против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *Сравниваются только пациенты, параллельно включенные в группу В. ДИ — доверительный интервал; н/о — не поддается оценке

Fig. 5. Interim analysis of overall survival (OS) when using monotherapy (group B vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *Only patients concurrently included in group B are compared. CI — confidence interval; n/a — not assessable

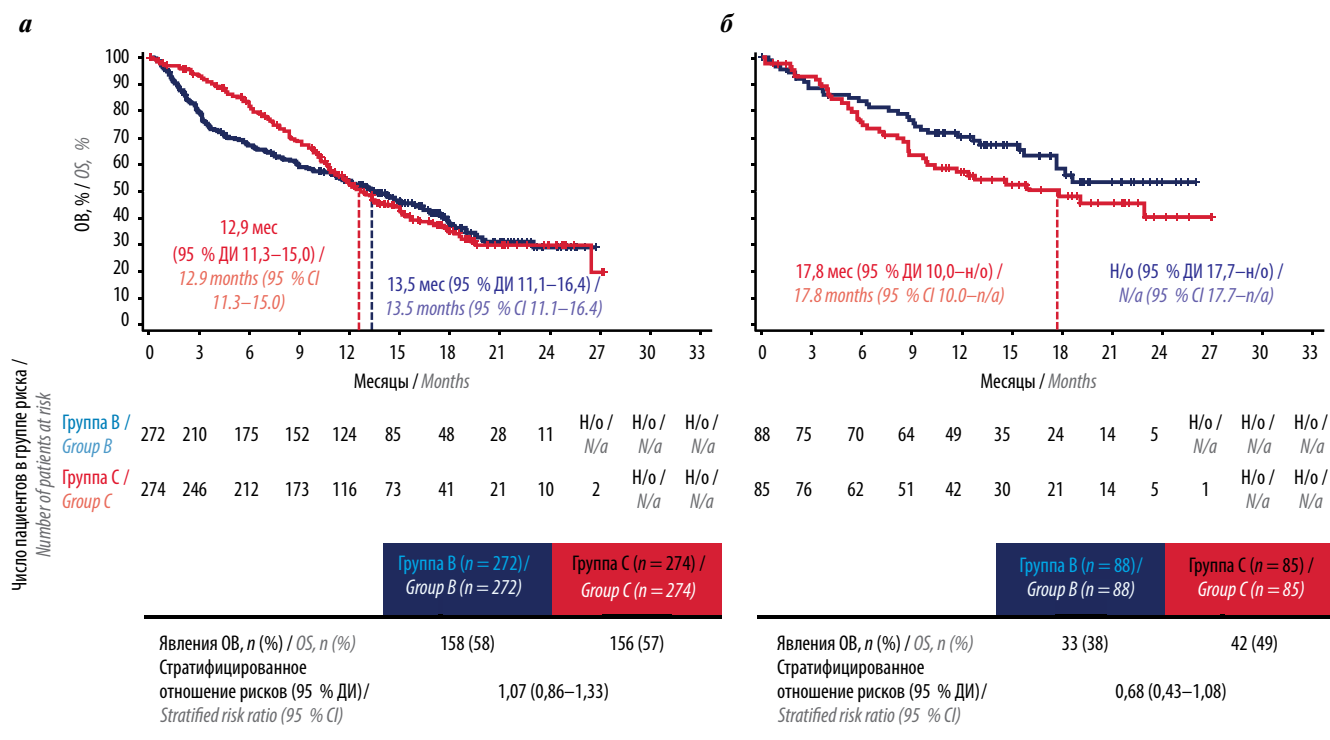


Рис. 6. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа В против группы С) в зависимости от экспрессии PD-L1: а — IC0/1; б — IC2/3. Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ — доверительный интервал; н/о — не поддается оценке

Fig. 6. Interim analysis of overall survival (OS) (group B versus group C) depending on PD-L1 expression: a — IC0/1; б — IC2/3. Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI — confidence interval; n/a — not assessable

Таблица 2. Частота объективного ответа, длительность ответа

Table 2. Objective response rate, response duration

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 447) Group A (n = 447)	Группа В (n = 359) Group B (n = 359)	Группа С (n = 397) Group C (n = 397)
Объективный ответ, n (%): Objective response, n (%):	212 (47)	82 (23)	174 (44)
полная ремиссия complete remission	56 (13)	22 (6)	27 (7)
частичная ремиссия partial remission	156 (35)	60 (17)	147 (37)
стабилизация stabilization	132 (30)	91 (25)	139 (35)
прогрессирование progression	54 (12)	134 (37)	53 (13)
Медиана длительности ремиссии (диапазон), мес Median remission duration (range), months	8,5 (7,2–10,4)	НД (15,9–НД) NR (15,9–NR)	7,6 (6,3–8,5)

Примечание. НД — не достигнута.
Note. NR — not reached.

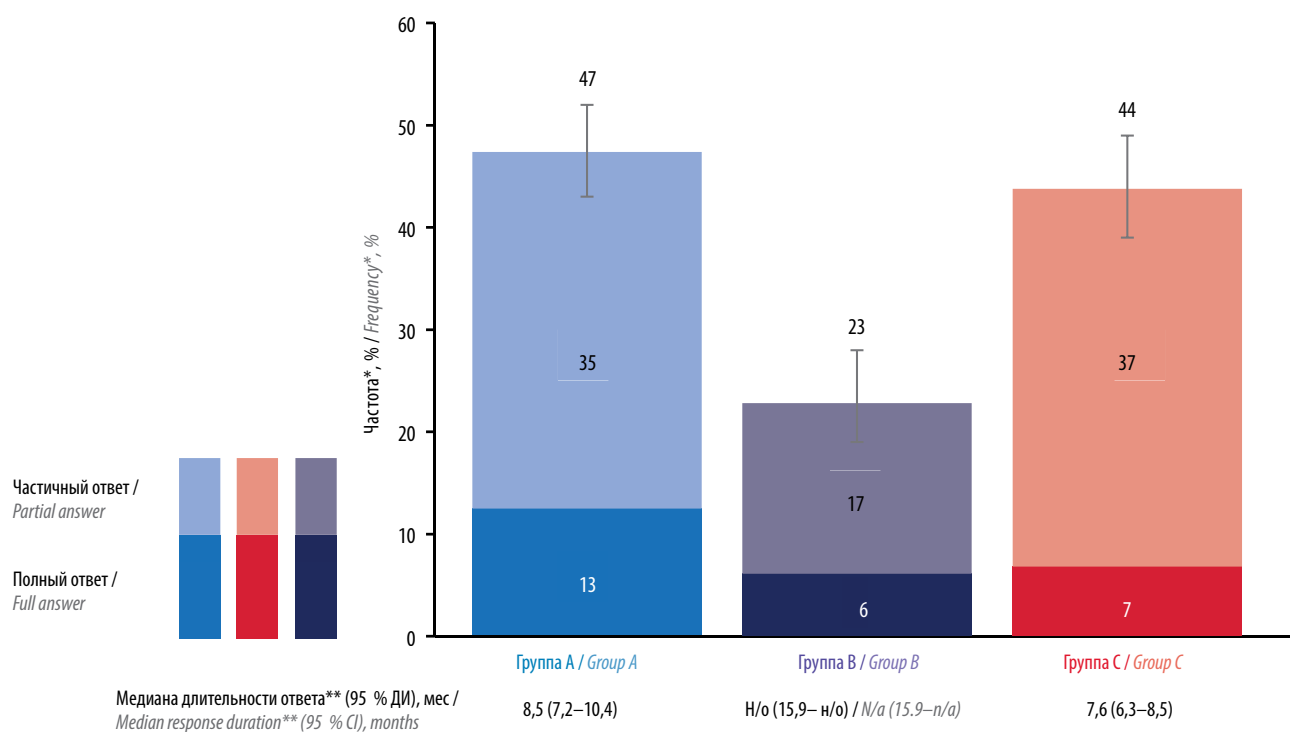


Рис. 7. Подтвержденные частота объективного ответа и длительность ответа. Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *Пациенты, у которых оценивали объективный ответ: n = 447 в группе А, n = 397 в группе С, n = 359 в группе В. **n = 212 в группе А, n = 174 в группе С, n = 82 в группе В. ДИ — доверительный интервал; н/о — не поддается оценке

Fig. 7. Confirmed objective response rate and response duration. Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *Patients whose objective response was evaluated: n = 447 in group A, n = 397 in group C, n = 359 in group B. **n = 212 in group A, n = 174 in group C, n = 82 in group B. CI — confidence interval; n/a — not assessable

в группах А и С, 1 случай пневмонита в группе А). НЯ, приведшие к отмене лекарственной терапии, встретились у 156 (34 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 132 (34 %) в группе С. Побочные эффекты, которые привели к прекращению применения атезолизумаба или плацебо, имели 50 (11 %) пациентов

в группе А, 21 (6 %) в группе В, 27 (7 %) в группе С (см. табл. 3).

Обсуждение

В исследовании IMvigor130 к настоящему времени проведен окончательный анализ ВБП и промежуточный

Таблица 3. Информация о безопасности, n (%)

Table 3. Data on safety, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Группа А (n = 453) Group A (n = 453)	Группа В (n = 354) Group B (n = 354)	Группа С (n = 390) Group C (n = 390)
Смерть Death	236 (52)	190 (54)	223 (57)
Всего Total	451 (>99)	329 (93)	386 (99)
III–IV степеней тяжести Grade III–IV	383 (85)	148 (42)	334 (86)
V степени тяжести Grade V	29 (6)	28 (8)	20 (5)
Серьезные: Serious:			
всего total	234 (52)	152 (43)	191 (49)
связанные с лечением related to treatment	144 (32)	44 (12)	101 (26)
Приведшие к отмене лечения: Leading to treatment withdrawal with:	156 (34)	22 (6)	132 (34)
атезолизумабом/плацебо atesolizumab/placebo	50 (11)	21 (6)	27 (7)
цисплатином cisplatin	53 (12)	0	52 (13)
карбоплатином carboplatin	90 (20)	1 (<1)*	79 (20)
гемцитабином gemcitabine	117 (26)	1 (<1)*	100 (26)
Приведшие к снижению дозы или прерыванию лечения Leading to dose reduction or treatment interruption	63 (80)	112 (32)	304 (78)
Представляющие особый интерес: Of particular interest:			
всего total	227 (50)	132 (37)	135 (35)
III–IV степеней тяжести III–IV grade	34 (8)	29 (8)	17 (4)
V степени тяжести V grade	3 (1)	2 (1)	1 (<1)

*Один пациент был случайным образом рандомизирован в группу А и получил атезолизумаб, но в день начала химиотерапии у него отмечена гипертермия, и гемцитабин с карбоплатином были отменены. Поскольку химиотерапию больному не проводили, этот пациент был включен в группу В для анализа безопасности.

*One patient was randomized to group A and received atesolizumab, the day chemotherapy started, he had hyperthermia which led to gemcitabine and carboplatin withdrawal. Since the patient did not receive chemotherapy, he was included in group B for safety analysis.

анализ ОВ комбинации атезолизумаба с ХТ в 1-й линии лечения больных распространенным уротелиальным раком. Это первое исследование, в котором изучался комбинированный режим терапии с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, а также первое исследование, включавшее как пациентов с возможностью лечения цисплатином, так и больных, которым цисплатин противопоказан. Добавление атезолизумаба к ХТ на основе платины привело к значительному увеличению ВВП. Также было отмечено увеличение

частоты полных ремиссий почти в 2 раза. Кроме этого, несмотря на то, что планируемый уровень статистически значимого различия пока не достигнут, у пациентов группы комбинированной терапии было продемонстрировано преимущество по показателю ОВ. Безусловно, данные по ОВ предварительные и требуется дальнейшее наблюдение для их подтверждения. Согласно имеющимся данным и результатам предыдущих исследований применения атезолизумаба с ХТ [18–20] сообщений о новых побочных эффектах

не поступало. Профиль безопасности комбинации соответствовал таковому для каждого терапевтического агента в отдельности. Эти данные подтверждают преимущество от добавления атезолизумаба к стандартной ХТ на основе платины в 1-й линии терапии метастатического уротелиального рака.

В течение нескольких десятилетий «золотым стандартом» лечения больных метастатическим уротелиальным раком оставалась ХТ на основе цисплатина. Тем не менее многие пациенты имеют противопоказания для применения этого агента и получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина. Изначально и в исследовании IMvigor130 планировалось включить только пациентов с возможностью применения карбоплатина и противопоказанием к цисплатину.

На основании обновленных данных об эффективности атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке дизайн исследования был изменен. Появилась отдельная группа больных, применяющих атезолизумаб в монорежиме, и расширена популяция пациентов, получающих ХТ, за счет больных, подходящих для цисплатинсодержащей терапии [21, 22]. Были показаны увеличение показателя ВБП и тенденция к увеличению ОВ при добавлении атезолизумаба к ХТ на основе препаратов платины в ключевых подгруппах пациентов, хотя большая эффективность комбинации наблюдалась в подгруппе пациентов, получавших цисплатин, по сравнению с теми, кто принимал карбоплатин.

Безусловно, для лучшего понимания потенциального взаимодействия атезолизумаба с химиотерапевтическими агентами необходимы более длительные сроки наблюдения.

Тем не менее в исследовании существуют потенциальные ограничения. В группе лечения с использованием ХТ на основе платины 145 (40 %) из 365 пациентов с возможностью применения цисплатина получили карбоплатин, и 53 (11 %) из 485 больных с наличием противопоказаний к цисплатину получили этот препарат. Нюансы реального использования цисплатина, вероятно, выходят за рамки установленных критериев неприемлемости цисплатина. Кроме этого, возможность применения цисплатина является динамичной и пациенты, получающие препарат в начале лечения, могут иметь противопоказания впоследствии. На основании ретроспективного анализа данных крупных онкологических центров около 26 % больных, не имеющих противопоказаний к цисплатину, получают карбоплатин [3]. Результаты предыдущих исследований показывают, что возможности пациентов с метастатическим уротелиальным раком получить 2-ю линию лекарственного лечения ограничены [23], что делает подход с применением комбинированной терапии в 1-й линии еще более актуальным.

На основании исследования II фазы при положительной экспрессии PD-L1 монотерапия атезолизумабом в 2017 г. получила ускоренное одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для 1-й линии лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. В результате предварительного анализа данных IDMC о выживаемости в исследовании IMvigor130 дальнейший набор пациентов с низкой экспрессией опухоли PD-L1 (IC0/1) в группу монотерапии атезолизумабом был прекращен [24]. Вследствие этого после получения аналогичных результатов при применении пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-361 в июне 2018 г. FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) определили применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 при метастатическом уротелиальном раке в 1-й линии больным с наличием противопоказаний к назначению цисплатина и высокой экспрессией PD-L1.

В запланированном промежуточном анализе сравнение ОВ пациентов, случайным образом отобранных для монотерапии атезолизумабом, и больных, получающих ХТ на основе платины, формально не проводилось. Кривые выживаемости в начале исследования указывали на преимущество ХТ, затем атезолизумаба и в конечном итоге вновь оказались пересекающимися в подгруппе PD-L1 IC0/1. Эта закономерность не была прослежена в подгруппе PD-L1 IC2/3, поскольку кривые выживаемости в пользу атезолизумаба оказались аналогичны реальным результатам, полученным в исследовании IMvigor210 [25]. Другие клинические и биологические параметры, помимо экспрессии PD-L1, могут влиять на пользу от блокады иммунных контрольных точек; это наблюдение подкрепляется пересечением кривых выживания даже в подгруппе IC0/1. Медиана продолжительности ответа в группе монотерапии в настоящий момент не достигнута с нижним пределом 95 % ДИ 15,9 мес. Средняя продолжительность ответа в группе комбинированного лечения была меньше по сравнению с таковой у пациентов, получавших только атезолизумаб. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что на медиану длительности ответа в группе комбинированного лечения преимущественно влияли пациенты, имеющие ответ на ХТ, тогда как ремиссии в группе атезолизумаба были обусловлены иммунотерапией, которая обычно характеризуется более длительными ответами. Кроме этого, у пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, наблюдалось значительно меньше НЯ III или IV степени тяжести по сравнению с пациентами, получавшими ХТ. Эти результаты подчеркивают особенности комплексного ответа на монотерапию атезолизумабом по сравнению с ХТ на основе платины, определяют ограничения, основанные исключительно на ранних периодах

наблюдения за ОВ и подтверждают эффективность монотерапии атезолизумабом в 1-й линии у ряда пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

Заключение

Таким образом, результаты исследования IMvigor130 показали, что добавление атезолизумаба к ХТ на основе платины ассоциировано со значительным увеличением ВБП, тенденцией к увеличению ОВ, увеличенной почти вдвое частоте полных ответов на фоне приемлемого профиля токсичности. Эффективность и безопасность мо-

нотерапии атезолизумабом в 1-й линии при метастатической уротелиальной карциномой, наблюдавшиеся в предыдущем исследовании II фазы у больных с противопоказанием к применению ХТ на основе платины, были пересмотрены в этом крупном рандомизированном исследовании. По-видимому, обнадеживающие результаты IMvigor130 окажут влияние на существующую парадигму лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в реальной клинической практике, дополнив новой эффективной опцией иммунотерапии и ХТ в комбинации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Loehrer P.J. Sr, Einhorn L.H., Elson P.J. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066–73. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066.
- Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
- Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C. et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann Oncol* 2018;29(2):361–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx692.
- Galsky M.D., Chen G.J., Oh W.K. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(2):406–10. DOI: 10.1093/annonc/mdr156.
- Gartrell B.A., He T., Sharma J., Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017;35(12):678–86. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.021.
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
- Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
- Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
- Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
- Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2117–24. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancerimmunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Hato S.V., Khong A., de Vries I.J., Lesterhuis W.J. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014;20(11):281–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3141.
- Palmer A.C., Sorger P.K. Combination cancer therapy can confer benefit via patient-to-patient variability without drug additivity or synergy. *Cell* 2017;171(7):1678–91. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.009.
- Flannery K., Boyd M., Black-Shinn J. et al. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol* 2019;15(12):1323–34. DOI: 10.2217/fon-2018-0654.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12(3):211–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288–301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
- Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- Sonpavde G., Galsky M.D., Vogelzang N.J. First-line systemic therapy trials for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: should we stop separating cisplatin-eligible and -ineligible patients? *J Clin Oncol* 2010;28(25):e441–2. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.1047.
- Balar A.V., Dreicer R., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): long-term efficacy from

- phase 2 study IMvigor210. J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):4523.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4523.
23. Galsky M.D., Pal S.K., Mortazavi A. et al. Randomized double-blind phase 2 study of maintenance pembrolizumab *versus* placebo after first-line chemotherapy in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC):
HCRN GU14-182.
J Clin Oncol 2019;37:4504.
24. Suzman D.L., Agrawal S., Ning Y.M. et al. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. Oncologist 2019;24(4):563–9.
DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0084.
25. Vander Velde N., Guerin A., Ionescu-Ittu R. et al. Comparative effectiveness of non-cisplatin first-line therapies for metastatic urothelial carcinoma: phase 2 IMvigor210 study *versus* US patients treated in the Veterans Health Administration. Eur Urol Oncol 2019;2(1):12–20.
DOI: 10.1016/j.euo.2018.07.003.

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 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.05.2020. Принята к публикации: 23.06.2020.

Article submitted: 22.05.2020. Accepted for publication: 23.06.2020.

Лапароскопическая пластика мочеточников у онкологических пациентов

Н.Б. Забродина, Э.А. Галлямов, А.В. Коваленко, А.М. Сысоев, М.Е. Бехтева

ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации»; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 7

Контакты: Александр Михайлович Сысоев alexandr-sysoev@yandex.ru

Цель исследования — улучшение результатов лечения онкологических пациентов со стриктурами и облитерациями мочеточников после перенесенного оперативного вмешательства и/или дистанционной лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 6 мужчин и 12 женщин. Средний возраст мужчин составил $67 \pm 8,5$ (53–79) года, женщин — $46 \pm 15,8$ (28–74) года. По результатам проведенных рентгенурологических обследований оценивали среднюю протяженность рубцового сужения мочеточника, после чего определяли тактику оперативного лечения.

Результаты. Продолжительность оперативного лечения составила 97–380 мин. Интраоперационный объем кровопотери во всех группах был примерно одинаковым и составил 20–160 мл. Необходимости в гемотрансфузии не возникло ни в одном случае. Интраоперационное осложнение (вскрытие просвета тонкой кишки) зафиксировано у 1 (5,5 %) пациентки и устранено интракорпоральным мануальным швом. Все операции завершены лапароскопически без конверсии доступа. Обобщенный показатель послеоперационных осложнений достиг 16,7 %. При этом все возникшие осложнения незначительно повлияли на среднее число койко-дней и период реабилитации.

Заключение. Результаты свидетельствуют о том, что пластику мочеточника у пациентов после лечения онкологических заболеваний можно выполнять лапароскопическим доступом, который значительно снижает травматичность хирургического вмешательства, сокращает длительность пребывания в стационаре и реабилитации больных. Также возможности лапароскопической хирургии позволяют добиться лучшей визуализации, сформировать более прецизионные швы.

Ключевые слова: стриктура мочеточника, лапароскопическая кишечная пластика мочеточника, лапароскопическая операция Боари, лапароскопический уретероцистонеоанастомоз, лапароскопический уретероуретероанастомоз

Для цитирования: Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Коваленко А.В. и др. Лапароскопическая пластика мочеточников у онкологических пациентов. Онкоурология 2020;16(2):118–25.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-118-125

CC BY 4.0

Ureteral laparoscopic surgery in cancer patients

N.B. Zabrodina, E.A. Gallyamov, A.V. Kovalenko, A.M. Sysoev, M.E. Bekhteva

Central Clinical Hospital of the Civil Aviation; 7 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Objective: to improve the results of treatment of cancer patients with strictures and obliteration of the ureters after surgery and/or remote radiation therapy.

Materials and methods. The study included 6 men and 12 women. The average age of men was 67 ± 8.5 years (53–79 years) and 46 ± 15.8 years (28–74 years) among women. According to the results of X-ray examinations, the average length of cicatricial narrowing of the ureter was determined, after which the tactics of surgical treatment were determined.

Results. The duration of surgical treatment ranged from 97 to 380 minutes. Intraoperative blood loss in all groups was approximately the same and ranged from 20 to 160 ml. Intraoperative complications occurred in one patient (5.5 %), injury of the intestine. The described damage was repaired by the intracorporeal manual suture. All operations were completed laparoscopically. A generalized indicator of postoperative complications reached 16.7 %. All the complications that occurred had a slight effect on the the rehabilitation period.

Conclusion. The results of this work indicate that ureteroplasty in patients after cancer treatment can be performed by laparoscopic access, which significantly reduces the invasiveness of surgery, reduces the length of hospital stay and rehabilitation of patients. Also, the possibilities of laparoscopic surgery allow you to achieve better visualization, to form more precise sutures.

Key words: strictures of ureters, laparoscopic intestinal ureteral plasty, laparoscopic Boari operation, laparoscopic ureterocystoanastomosis, laparoscopic ureteroureteroanastomosis

For citation: Zabrodina N.B., Gallyamov E.A., Kovalenko A.V. et al. Ureteral laparoscopic surgery in cancer patients. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):118–25. (In Russ.).

Введение

Тема улучшения качества жизни, сохранения функции пораженных органов у онкологических пациентов является важной в настоящее время. Несмотря на значительный прогресс в медицинской практике, вопрос о таких патологических состояниях в урологии, как стриктуры и облитерации мочеточников, после проведенного оперативного вмешательства, лучевой терапии, комбинированного лечения остается актуальным. Наиболее часто травмы мочеточников возникают в акушерско-гинекологической практике — до 30 % [1–3], из них 86 % при онкогинекологических процессах после абдоминальной гистерэктомии и сальпингофорэктомии. Абдоминальная хирургия составляет 5–15 % всех ятрогенных повреждений мочеточника. Большинство повреждений обусловлено операциями на толстой и прямой кишке. После операций на прямой и сигмовидной кишке повреждения встречаются в 0,9–10 % случаев [4].

В целях сохранения функции почек, профилактики гнойно-воспалительных изменений мочевых путей, избавления пациентов от дренажей мочевых путей, улучшения качества жизни больных выполняют реконструктивно-пластические операции. Для замещения мочеточника и мочевого пузыря предложено и используется на практике более 80 различных вариантов восстановительных операций [5, 6]. Наибольшее распространение среди них нашли реконструктивные вмешательства, основанные на использовании собственных неизмененных тканей мочевых путей (уретероуретероанастомоз, различные варианты перекрестных анастомозов, операции Боари и psoas-hith), а также операции с применением в качестве трансплантатов различных сегментов желудочно-кишечного тракта, в том числе червеобразного отростка [7]. Нередко объем оперативного лечения в каждом конкретном случае решается интраоперационно с учетом состояния тканей и анатомических особенностей пациента. После перенесенной реконструктивно-пластической операции в ряде случаев отмечаются рецидивы заболевания, требующие повторного лечения.

По мере совершенствования лапароскопического, а затем и роботического оборудования все более сложные вмешательства выполняются без традиционного хирургического разреза [8]. Так, в 2000 г. I.S. Gill и соавт. впервые осуществили лапароскопическую заместительную илеопластику пациентке с единственной почкой при уротелиальной карциноме верхней трети мочеточника [9]. В свою очередь, первая робот-ассистированная операция при множественных стриктурах мочеточника описана J.R. Wagner и соавт. в 2008 г. [10]. Не менее интересной является работа L.F. Brandao и соавт., выполнивших интракорпоральную робот-ассистированную илеоуретеропластику больному с протяженным дефектом правого мочеточника [11].

Пионером среди российских урологов стал А.Е. Санжаров, выполнивший лапароскопическую кишечную пластику 22.07.2010 [12]. В 2014 г. А.Е. Санжаров и соавт. описали 4 случая лапароскопической илеоуретеропластики и 1 случай аппендикууретеропластики, проведенных ими за последние 4 года [13]. И.Е. Хатьковым и соавт. был описан случай успешного тотального лапароскопического замещения правого мочеточника изоперистальтически расположенным илеотрансплантатом после его отрыва от лоханки во время уретеропиелоскопии [14]. В 2018 г. группа российских ученых опубликовала данные о 40 выполненных лапароскопических заместительных кишечных пластиках мочеточников в период с 2010 по 2017 г. [8]. R.J. Stein и соавт. была проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов открытой и лапароскопической кишечной пластики мочеточников на протяжении 7 лет послеоперационного наблюдения [15]. Пациенты были разделены на группы по 7 человек в каждой и наблюдались проспективно. Анализ полученных данных показал, что применение лапароскопического доступа существенно сокращает послеоперационную морбидность и число послеоперационных койко-дней, позволяет значительно реже назначать пациентам наркотические анальгетики [16].

В связи с этим данная область урологии требует дальнейшего изучения, анализа, улучшения методик операций и определения более точных показаний к тем или иным видам вмешательств.

Цель исследования — улучшение результатов лечения онкологических пациентов со стриктурами и облитерациями мочеточников после перенесенного оперативного вмешательства и/или дистанционной лучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 пациентов (6 мужчин и 12 женщин) с подтвержденным отсутствием прогрессирования онкологического процесса. Пациенты были разделены на группы по полу, возрасту, этиологии заболевания и объему выполненного оперативного лечения. Средний возраст мужчин составил $67 \pm 8,5$ (53–79) года, женщин — $46 \pm 15,8$ (28–74) года.

При поступлении у всех пациентов верхние мочевые пути были дренированы. Нефростомические дренажи стояли у 8 (44 %), мочеточниковые стенты — у 10 (56 %) пациентов. Обследование перед оперативным вмешательством включало изучение анамнеза заболевания, физикальный осмотр, инструментальное обследование (ультразвуковое исследование почек, мультиспиральную компьютерную томографию (рис. 1), антеградную и ретроградную уретеропиелографию (рис. 2), динамическую нефросцинтиграфию), лабораторные методы исследования (общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, бактериологическое



Рис. 1. Пациент М., 67 лет. Дефект мочеточника после лапароскопической резекции нисходящего отдела сигмовидной кишки. По данным компьютерной томографии выявлен дефект левого мочеточника с затеком контрастного препарата в брюшную полость, малый таз

Fig. 1. Patient M., 67 years old. Ureter defect after laparoscopic resection of the descending sigmoid colon. Computed tomography revealed a defect in the left ureter with a contrast drug flowing into the abdominal cavity, small pelvis



Рис. 2. Пациент С., 67 лет. Дефект мочеточника после лапароскопической резекции восходящего отдела сигмовидной кишки. По данным антеградной уретеропиелогграфии и ретроградной уретерографии выявлен диастаз краев мочеточника около 7 см

Fig. 2. Patient S., 67 years old. Ureter defect after laparoscopic resection of the ascending sigmoid colon. Antegrade pyelography and retrograde urethrography reveal a 7 cm diastasis of the ureter edges

исследование мочи), оценку общесоматического статуса.

По результатам проведенных рентгенурологических обследований средняя протяженность рубцового сужения мочеточника составила $5,2 \pm 3,7$ см. По данным динамической нефросцинтиграфии функция почки на стороне поврежденного мочеточника составила 40–48 %, функция контралатеральной почки — 52–60 %. У 5 (28 %) пациентов стриктура мочеточника образовалась в результате перенесенной лучевой терапии, у 4 (23 %) — после комбинированного лечения рака шейки матки, у 9 (50 %) — после видеоэндоскопического лечения основного заболевания (табл. 1).

В период с 2013 по 2019 г. было выполнено 19 оперативных пособий у 18 пациентов (табл. 2), так как у 1 пациентки возникла стриктура аппендикулярного трансплантата, что потребовало проведения повторной пластики мочеточника с использованием сегмента подвздошной кишки. Все этапы оперативных вмешательств осуществляли лапароскопически. При протяженности стриктуры более 10 см вне зависимости от уровня повреждения мочеточника выполняли кишечную пластику. При локализации процесса преимущественно в нижней трети правого мочеточника и достаточной длине аппендикса интраоперационно принято решение о выполнении аппендикулярной пластики мочеточника. При дефекте мочеточника менее 10 см осуществляли пластику с использованием собственных тканей мочевыделительной системы. При непротяженной стриктуре в целях восстановления проходимости дистальных отделов мочеточников выполняли операцию прямого уретероцистоанастомоза. Однако для ликвидации дефекта тазового отдела мочеточника длиной более 5 см использовали пластику по методу Боари (табл. 3).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания

Table 1. Patients' distribution depending on the underlying disease

Патология Pathology	<i>n</i>	%
Рак шейки матки Cervical cancer	8	44,4
Рак кишки Colon cancer	5	27,8
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	1	5,6
Рак мочеточника Ureteral cancer	3	16,6
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	1	5,6

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от объема выполненной операции**Table 2.** Patients' distribution by the performed surgery

Объем оперативного пособия Amount of performed surgery	n	%
Аппендикулярная пластика мочеточника Ureteral plastic surgery with appendix	2	10,5
Кишечная пластика мочеточника Intestinal plastic surgery of the ureter	5	26,3
Уретероуретероанастомоз Uretero-uretero anastomosis	2	10,5
Уретероцистоанастомоз Uretero-cysto anastomosis	4	21,1
Операция Боари/psoas-hitch Neocystostomy/psoas-hitch	6	31,6
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>19</i>	<i>100</i>

Таблица 3. Объем операции в зависимости от локализации и протяженности дефекта мочеточника**Table 3.** Performed surgery depending on the location and extent of the ureter defect

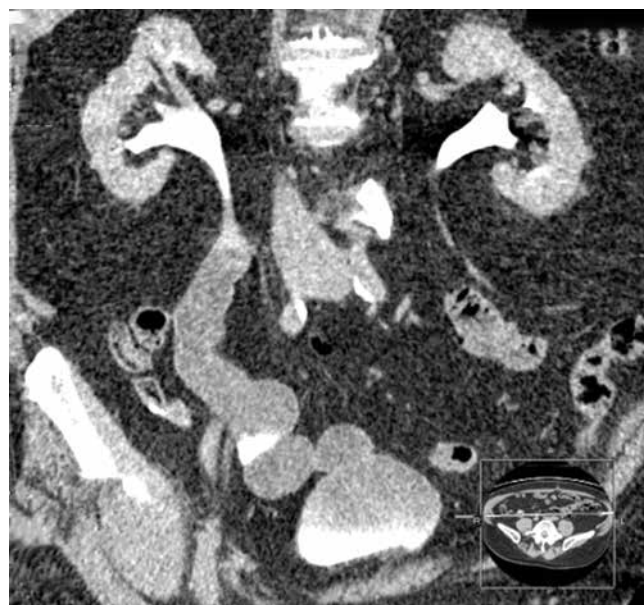
Операция Surgery	Протяженность стриктуры, см Stricture extent, cm	Отдел мочеточника Ureter part
Кишечная пластика мочеточника Intestinal plastic surgery of the ureter	11,25 ± 4,7	Все отделы All parts
Операция Боари Neocystostomy	5,33 ± 3,6	Нижняя треть, граница средней и нижней трети Lower third, border of the middle and lower third
Уретероцистонеоанастомоз Uretero-cysto neoanastomosis	2,25 ± 1,8	Нижняя треть Lower third of the ureter
Уретероуретероанастомоз Uretero-uretero anastomosis	1,57 ± 0,5	Все отделы All parts

Результаты

Продолжительность оперативного лечения составила 97–380 мин: в группе пациентов, которым выполняли кишечную пластику мочеточника, — $335,2 \pm 45$ мин, операцию Боари/psoas-hitch — $325,8 \pm 35$ мин, лапароскопический уретероуретероанастомоз — $173,6 \pm 45$ мин, лапароскопический уретероцистоанастомоз — $172,67 \pm 75$ мин. Длительность оперативного вмешательства

зависела не только от опыта хирургов, но и от причины формирования стриктуры и функционального состояния тканей в области операции. Интраоперационный объем кровопотери во всех группах был примерно одинаковым и составил 20–160 мл. Необходимости в гемотрансфузии не возникло ни в одном случае.

Интраоперационное осложнение зарегистрировано у 1 (5,5 %) пациентки: при выполнении операции Боари произошло вскрытие просвета тонкой кишки. Описанное повреждение устранено интракорпоральным мануальным швом. Все операции завершены лапароскопически без конверсии доступа. Обобщенный показатель послеоперационных осложнений достиг 16,7 %. В 3 случаях после операции Боари и в 2 случаях после кишечной пластики диагностированы стриктуры анастомозов (I степень по классификации Clavien), которые при дообследовании (мультиспиральная компьютерная томография мочевых путей с контрастированием, антеградная уретеропиелография) признавались компенсированными (рис. 3). В 2 (11,1 %) случаях пришлось прибегнуть к повторным вмешательствам в раннем послеоперационном периоде (III степень по классификации Clavien). Причем в 1-м случае возникла необходимость в цистоуретероскопии с заменой внутреннего мочеточникового стента в связи с его дислокацией и нарушением оттока мочи из почки со стороны поражения. У 2-й пациентки клиническая картина острой кишечной непроходимости потребовала срочного хирургического вмешательства на 3-и послеоперационные сутки. Выполнены релапароскопия, ревизия брюшной полости, наложение

**Рис. 3.** Пациент С., 67 лет. Кишечная пластика протяженной стриктуры правого мочеточника**Fig. 3.** Patient S., 67 years old. Intestinal plastic surgery of an extended stricture of the right ureter

обходного еюноскоэнтероанастомоза «бок в бок». В 1 (5,5 %) случае после кишечной пластики аппендиксом диагностирована стриктура аппендикулярного трансплантата, в связи с чем через 1 год выполнена кишечная пластика участком подвздошной кишки. У 1 (5,5 %) пациентки с постлучевой стриктурой нижней трети правого мочеточника в связи с прогрессированием вторичного сморщивания почки и полной утраты ее функции проведена лапароскопическая нефрэктомия через 1 год (табл. 4).

Среднее число койко-дней после кишечной пластики мочевых путей составило $22,83 \pm 5,3$ сут, после операции Боари/psoas-hith — $16,33 \pm 4,5$ сут, после уретероуретероанастомоза — $10,8 \pm 3$ сут, после уретероцистоанастомоза — $10,8 \pm 3$ сут. Пациентка, которой выполняли повторное оперативное вмешательство по поводу кишечной непроходимости, провела в стационаре 19 сут, больная, которой проводили замену стента, — 11 сут. Все возникшие осложнения, на наш взгляд, незначительно повлияли на период реабилитации.

Обсуждение

С учетом того, что в ряде случаев стриктура мочеточника обусловлена его прогрессирующей ишемией, наиболее патогенетически обоснованный метод — формирование нового мочевого тракта с использованием собственных тканей мочевыделительной системы [17]. Одной из основных трудностей в лечении пациентов с постлучевыми поражениями мочеточников является риск рецидивирования заболевания, обусловленный трофическими поражениями ткани. При повторном возникновении протяженность стриктур и облитераций, как правило, возрастает, что приводит к увеличению объема повторных оперативных вмешательств, вплоть до кишечной пластики [18]. При невозможности пластики собственными тканями мочевых путей у «первичных» пациентов из-за протяженности дефекта мочеточника также показано выполнение тонкокишечной илеоуретеропластики [19]. По данным литературы, после открытой пластики мочеточника кишкой в 10 % случаев наблюдаются такие отдаленные осложнения, как негерметичность анастомоза, стриктура и фистула [20–22]. По последним данным отечественной литературы [8, 19], как и в нашей серии наблюдений, подобных осложнений не отмечено. Это связано с тем, что минимально инвазивная техника обеспечивает хорошую визуализацию, позволяющую проводить более аккуратную диссекцию тканей и тщательное формирование анастомозов. А. Косот и соавт. в своем исследовании, являющемся самым крупным в настоящее время, демонстрируют результаты лечения 157 пациентов, подвергшихся заместительной кишечной пластике мочеточников в период с 1991 по 2016 г. Через 54 мес регресс гидронефроза отмечен в 62 %, улучше-

ние функции почки — в 94 % случаев. При этом отсроченные (через 18–36 мес) повторные вмешательства потребовались 6 из 157 пациентов [23].

Среди отечественных работ заслуживает внимание исследование Б.К. Комякова и В.А. Очеленко, опубликованное в 2013 г. В исследование были включены 50 пациентов, период наблюдения составил от 3 мес до 11 лет. Послеоперационные осложнения возникли в 14 % случаев. Ранние осложнения имели место у 6 (12 %), поздние — у 1 (2 %) пациента. Осложнения, потребовавшие оперативного лечения, возникли у 3 (6 %) больных. Результаты повторных операций были успешными. Летальных исходов не зарегистрировано. У всех пациентов достигнуты восстановление уродинамики и нормализация функции почек [24]. В нашем исследовании регресс гидронефроза отмечен у всех пациентов, а у 1 из 7 пациенток после кишечной пластики аппендиксом диагностирована стриктура аппендикулярного трансплантата, в связи с чем через 1 год выполнена кишечная пластика участком подвздошной кишки.

Информации о проведении лапароскопической уретероуретеростомии в литературе крайне мало, и она ограничивается докладами о единичных наблюдениях выполнения подобных операций [25, 26]. В своей работе А.В. Баранов и соавт. описывают выполнение 6 лапароскопических уретероуретероанастомозов по поводу стриктуры дистального отдела мочеточника. Среднее время операции составило 158 мин, среднее число послеоперационных койко-дней — 8 сут [27], что сопоставимо с нашими результатами (среднее время операции — 173 мин, среднее число койко-дней — 12 сут). В наших наблюдениях ранних и поздних послеоперационных осложнений не выявлено.

Также результаты настоящего исследования подтверждают таковые, представленные в литературе, свидетельствующие об эффективности прямого уретероцистоанастомоза при лечении стриктур дистальных отделов мочеточника [18, 28, 29]. По данным мировой литературы, риск рецидивирования в послеоперационном периоде составляет 4 % [28], однако в нашем исследовании за время наблюдения рецидивов стриктуры не возникло. Частота атак пиелонефрита в среднем составляет 14,28 % [18]. Обострений пиелонефрита за период нашего наблюдения не зафиксировано. По данным различных авторов, при выполнении операции Боари высока частота обострения эпизодов хронического пиелонефрита (18,36 % против 11,1 % в нашем исследовании), а риск рецидивирования составляет всего 4,44 % [17, 18, 29]. В настоящей работе в 16,7 % случаев диагностирована компенсированная стриктура в области анастомоза. У 1 пациентки на фоне вторичного сморщивания почки выполнена лапароскопическая нефрэктомия через 1 год после реконструктивной операции на мочевых путях, что сопоставимо с данными мировой литературы [22, 30].

Таблица 4. Анализ послеоперационных осложнений по классификации P. Clavien (1992) в модификации D. Dindo (2004)
 Table 4. Postoperative complications according to P. Clavien classification (1992) as modified by D. Dindo (2004)

Осложнение Complication	Степень тяжести по классификации Clavien–Dindo Grade according to Clavien– Dindo classification	Кишечная пластика, n (%) Intestinal plastic surgery, n (%)	Уретероуретеро- анастомоз, n (%) Uretero-uretero anastomosis, n (%)	Уретероцисто- анастомоз, n (%) Uretero-cysto anastomosis, n (%)	Операция Боари- psoas-hitch, n (%) Neocystostomy/ psoas-hitch, n (%)
Компенсированная стриктура анастомоза Compensated anastomotic stricture	I	2 (11,1)	0	0	3 (16,7)
Обострение пиелонефрита Pyelonephritis recrudescence	II	4 (22,2)	0	0	2 (11,1)
Дополнительные манипуля- ции, не потребовавшие общей анестезии (установка или смена нефростомы/ стенда) Additional manipulations that did not require general anesthesia (nephrostomy/stent placement/replacement)	IIIa	1 (5,5) – замена нефростомы 1 (5,5) – nephrostomy change	0	1 (5,5) – замена стента через 2 сут после операции в связи с дилатацией чашечно- лоханочной системы 1 (5,5) – stent replacement 2 days after the surgery due to dilatation of the pelvicalyceal system	0
Дополнительные манипуля- ции, потребовавшие проведения общей анестезии (при кишечной непроходи- мости, функциональной стриктуре анастомоза) Additional manipulations that required general anesthesia (with intestinal obstruction, functional anastomotic stricture)	IIIb	1 (5,5) – явления тонкокишечной непроходимости (выполнено наложение обходного еюноцендо- анастомоза «бок в бок») 1 (5,5) – стриктура аппендикулярного трансплантата (впоследствии выпол- нена кишечная пластика мочеточника участком подвздошной кишки) 1 (5,5) – small bowel obstruction (applied “side to side” ileo-ascendo anastomosis) 1 (5,5) – stricture of appendiceal graft (subsequently performed intestinal plastic surgery of the ureter with the ileum)	0	0	0
Вторичное сморщивание почки Second-wrinkled kidney	IVa	0	0	0	1 (5,5) – впоследствии выполнена лапароско- пическая нефрэктомия 1 (5,5) – subsequently performed laparoscopic nephrectomy
Сепсис Sepsis	IVb	0	0	0	0
Смерть Death	V	0	0	0	0

Заключение

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что прямой уретероцистоанастомоз является оптимальным методом лечения стриктур и облитераций нижней трети мочеточника при протяженности дефекта до 4 см, а при более протяженных стриктурах показано выполнение уретероцистостомии. У больных с протяженными дефектами мочеточника при невозможности восстановления целостности мочевыводящих путей собственными тканями рекомендована тонкокишечная пластика. При технической возможности (протяженность стриктуры не более 2 см, «достаточный» дистальный конец мочеточника) показано

выполнение уретероуретероанастомоза. Данная операция позволяет избежать такого осложнения, как детрузорная гиперактивность (сохраняет целостность мочевого пузыря, что особенно актуально у пациентов, перенесших лучевую терапию на органах малого таза), и сохраняет целостность кишечного тракта. Подобные операции можно выполнить лапароскопическим доступом, который значительно снижает травматичность хирургического вмешательства, сокращает длительность пребывания в стационаре и реабилитации больных. Также возможности лапароскопической хирургии позволяют добиться лучшей визуализации, сформировать более прецизионные швы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Довлатян А.А. Особенности тактики и результаты восстановительных операций при травме мочевых путей в акушерской и гинекологической практике. *Акушерство и гинекология* 1994;(1):51–4. [Dovlatyan A.A. Tactics and results of reconstructive operations in urinary tract injury in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology 1994;(1):51–4. (In Russ.)].
2. Billmeyer B.R., Nygard I.E., Kreder K.J. Uretero-uterine and vesicoureterovaginal fistulas as complication of cesarean section. *J Urol* 2001;165(4):1212–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37915-6.
3. Blandy I.P., Badenoch D.F., Fowler D.S. et al. Early repair of iatrogenic injury to ureter or bladder after gynecological surgery. *J Urol* 1991;146(4):761–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37915-6.
4. Кныш В.И. Лечение и профилактика повреждений мочевых путей при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки. *Вопросы онкологии* 1982;28(9):84–90. [Knysh V.I. Treatment and prevention of urinary tract injuries during radical surgery for colorectal cancer. *Voprosy onkologii* = Oncology Issues 1982;28(9):84–90. (In Russ.)].
5. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Дорофеев С.Я. и др. Аппендикоеуретеропластика. *Урология* 2006;(5):19–24. [Komyakov B.K., Guliev B.G., Dorofeev S.Ya. et al. Appendicoureteroplasty. *Urologiya* = Urology 2006;(5):19–24. (In Russ.)].
6. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Серегин А.В. и др. Использование изолированных сегментов кишечника в оперативном лечении лучевых повреждений мочевыводящих путей. *Урология* 2012;(2):20–4. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Seregin A.V. et al. Use of isolated intestinal segments in surgical treatment of radiation-induced lesions of the urinary tract. *Urologiya* = Urology 2012;(2):20–4. (In Russ.)].
7. Giannakopoulos X., Lolis D., Grammeniatis E., Kotoulas K. Iatrogenic injuries to the distal ureter during gynecologic interventions. *J Urol* 1995;101(2):69–76.
8. Кочкин А.Д., Галлямов Э.А., Попов С.В. и др. Лапароскопическая заместительная кишечная пластика мочеточников. *Результаты первых 40 операций. Урология* 2018;(5):5–12. [Kochkin A.D., Gallyamov E.A., Popov S.V. et al. Laparoscopic ileal ureteral substitution. Results of the first 40 operations. *Urologiya* = Urology 2018;(5):5–12. (In Russ.)].
9. Gill I.S., Savage S.J., Senagore A.J., Sung G.T. Laparoscopic ileal ureter. *J Urol* 2000;163(4):1199–202.
10. Wagner J.R., Schimpf M.O., Cohen J.L. Robot-assisted laparoscopic ileal ureter. *JSL* 2008;12(3):306–9.
11. Brandao L.F., Autorino R., Zargar H. et al. Robotic ileal ureter: a completely intracorporeal technique. *Urology* 2014;83(4):951–4. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.035.
12. Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Забродина Н.Б. и др. Опыт лапароскопической илеоуретеропластики. *Эндохирургия сегодня* 2013;(4):26–32. [Lutsevich O.E., Gallyamov E.A., Zabrodina N.B. et al. Experience of laparoscopic ileoureteroplasty. *Endokhirurgiya segodnya* = Endosurgery Today 2013;(4):26–32. (In Russ.)].
13. Санжаров А.Е., Франк М.А., Паньшин С.В. и др. Лапароскопическая пластика мочеточника сегментом тонкой кишки. *Материалы XIV Конгресса Российского общества урологов. Саратов, 2014. С. 533–534.* [Sanzharov A.E., Frank M.A., Panshin S.V. et al. Laparoscopic urethroplasty using a segment of the small intestine. Materials of the XIV Congress of the Russian Society of Urology. Saratov, 2014. Pp. 533–534. (In Russ.)].
14. Хатьков И.Е., Касаикин А.В., Родин Д.Б. и др. Полностью лапароскопическая заместительная пластика правого мочеточника участком подвздошной кишки. *Эндоскопическая хирургия* 2011;17(1):41–3. [Khat'kov I.E., Kasaikin A.V., Rodin D.B. et al. Totally laparoscopic substitutive plasty of the right ureter with ileal loop. *Endoskopicheskaya khirurgiya* = Endoscopic Surgery 2011;17(1):41–3. (In Russ.)].
15. Stein R.J., Turna B., Patel N.S. et al. Laparoscopic assisted ileal ureter: technique, outcomes and comparison to the open procedure. *J Urol* 2009;182(3):1032–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.013.
16. Очеленко В.А. Хирургическое лечение больных с протяженными сужениями мочеточников. Дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.23. Санкт-Петербург, 2018. С. 66–67. [Ochelenko V.A. Surgical treatment of patients with extensively narrowed ureters. Thesis for a doctor of medical sciences. 01.14.23. Saint Petersburg, 2018. Pp. 66–67. (In Russ.)].
17. Karam G., Hétet J., Maillet F. et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006;6(2):352–6. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01181.x.
18. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Качмазов А.А. и др. Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза. *Онкоурология* 2016;12(3):68–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-68-73. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kachmazov A.A. et al. Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter after radiation therapy of pelvic organs. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2016;12(3):68–73. (In Russ.)].
19. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Лапароскопическая кишечная пластика мочеточника. *Эндоскопическая хирургия* 2015;

- 21(3):8–12. [Komyakov B.K., Guliev B.G. Laparoscopic bowel ureteroplasty. Endoscopic Surgery 2015;21(3):8–12. (In Russ.)].
20. Chung B.I., Hamawy K.J., Zinman L.N., Libertino J.A. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. J Urol 2006;175(1):179–83. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00061-3.
21. Armatys S.A., Mellon M.J., Beck S.D. et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. J Urol 2009;181(1):177–81. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.019.
22. Wolff B., Chartier-Kastler E., Mozer P. et al. Long-term functional outcomes after ileal ureter substitution: a single-center experience. Urology 2011;78(3):692–5. DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.054.
23. Kocot A., Kalogirou C., Vergho D., Riedmiller H. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. BJU Int 2017;120(2):273–9. DOI: 10.1111/bju.13825.
24. Комяков Б.К., Очеленко В.А. Результаты кишечной пластики мочеточников. Урология 2013;(3):5–9. [Komyakov B.K., Ochelenko V.A. The results of intestinal plastic surgery of the ureters. Urologiya = Urology 2013;(3):5–9. (In Russ.)].
25. Baba S., Oya M., Miyahara M. et al. Laparoscopic correction of circumcaval ureter. Urology 1994;44(1):122–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(94)80023-5.
26. Simmons M.N., Gill I.S., Fergany A.F. et al. Laparoscopic ureteral reconstruction for benign stricture disease. Urology 2007;69(2):280–4. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.067.
27. Баранов А.В., Биктимиров Р.Г., Пархонин Д.И. Лапароскопические транс- и экстраперитонеальные реконструктивно-пластические операции на мочеточнике. Урология 2013;(5):80–3. [Baranov A.V., Biktimirov R.G., Parkhonin D.I. Laparoscopic transperitoneal and extraperitoneal reconstructive plastic surgery on the ureter. Urologiya = Urology 2013;(5):80–3. (In Russ.)].
28. Gözen A.S., Cresswell J., Canda A.E. et al. Laparoscopic ureteral reimplantation: prospective evaluation of medium-term results and current developments. World J Urol 2010;28(2):221–6. DOI: 10.1007/s00345-009-0443-8.
29. Permpongkosol S., Bella A.J., Tantara-wongsa U., Stoller M.L. Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for iatrogenic distal ureteral stricture. J Med Assoc Thai 2009;92(10):1380–6.
30. Комяков Б.К., Очеленко В.А., Стецник О.В., Николаев Н.М. Результаты аппендикоуретеропластики и операции Боари у больных с сужениями тазовых отделов мочеточников. Медицинский вестник Башкортостана 2013;8(2):100–3. [Komyakov B.K., Ochelenko V.A., Stetsik O.V., Nikolaev N.M. The results of ureteral replacement with appendix and boari-flap in patients with ureteral strictures. Meditsinskij vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan 2013;8(2):100–3. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.Б. Забродина: обзор публикаций по теме статьи, научное консультирование, редактирование текста рукописи;

Э.А. Галлямов: получение данных для анализа;

А.В. Коваленко: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи;

А.М. Сысоев: разработка дизайна статьи, анализ клинических случаев, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

М.Е. Бехтева: анализ клинических случаев, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

N.B. Zabrodina: reviewing of publications of the article's theme, scientific advice, article editing;

E.A. Gallyamov: obtaining data for analysis;

A.V. Kovalenko: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article editing;

A.M. Sysoev: developing the research design, case analysis, statistical data processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

M.E. Bekhteva: case analysis, statistical data processing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.А. Галлямов / E.A. Gallyamov: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

А.В. Коваленко / A.V. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0002-6920-2490>

А.М. Сысоев / A.M. Sysoev: <https://orcid.org/0000-0002-9321-108X>

М.Е. Бехтева / M.E. Bekhteva: <https://orcid.org/0000-0002-3064-0872>

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 ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации». 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 Central Clinical Hospital of the Civil Aviation.

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

Статья поступила: 20.02.2020. **Принята к публикации:** 10.05.2020.

Article submitted: 20.02.2020. **Accepted for publication:** 10.05.2020.

Состояние онкологической помощи больным раком предстательной железы в Омской области в 2005–2010 гг.

Е.И. Копыльцов¹, Б.Я. Алексеев², А.О. Леонова³, Ю.Н. Юргель¹, О.В. Леонов^{1, 4}, И.А. Сихвардт¹,
В.А. Водолазский¹, В.С. Глатко¹, И.А. Дурнев¹, И.С. Артеменков³

¹БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

²Московский 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;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта»;
Россия, 644009 Омск, ул. Масленникова, 144

Контакты: Олег Владимирович Леонов leonov_oleg@mail.ru

Цель исследования — изучить частоту и динамику заболеваемости раком предстательной железы и смертности от данной патологии среди мужского населения Омской области в период с 2005 по 2010 г.

Материалы и методы. За период с 2005 по 2010 г. проведен ретроспективный анализ первичной диагностики 1840 больных раком предстательной железы и причин смерти 837 мужчин в Омской области. Изучены контингенты больных раком предстательной железы в зависимости от географического положения, численности и состава населения региона. Использовали данные уточненной базы популяционного ракового регистра и основные отчетные формы.

Результаты. Отмечено увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных раком предстательной железы в среднем на 9,9 % ежегодно. Наблюдалась тенденция к снижению числа больных с I–II стадиями опухолевого поражения. Отмечено стабильно высокое (более 50 %) ежегодное выявление пациентов с III стадией. Запущенные формы рака предстательной железы составляли до 24,4 %. На 52,4 % увеличилось абсолютное число мужчин, состоящих на учете. Показатель годичной летальности снизился в среднем на 5,7 %. За период наблюдения увеличилось абсолютное число умерших пациентов в среднем на 6,7 % ежегодно.

Заключение. Целесообразны разработка и региональное внедрение Программы ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы на основании комплекса простых и общедоступных методов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, заболеваемость, скрининг, смертность

Для цитирования: Копыльцов Е.И., Алексеев Б.Я., Леонова А.О. и др. Состояние онкологической помощи больным раком предстательной железы в Омской области в 2005–2010 гг. Онкоурология 2020;16(2):126–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-126-134



The prevalence of prostate cancer from 2005 to 2010 in terms of patient survival

E.I. Kopyltsov¹, B.Ya. Alekseev², A.O. Leonova³, Yu.N. Yurgel¹, O.V. Leonov^{1, 4}, I.A. Sikhvardt¹,
V.A. Vodolazskiy¹, V.S. Glatko¹, I.A. Durnev¹, I.S. Artemenkov³

¹Omsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

²P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Omsk State Medical University; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

⁴Siberian State University of Physical Education and Sports; 144 Maslennikova St., Omsk 644009, Russia

Objective: to study the frequency and dynamics of morbidity and mortality in male population of Omsk region with prostate cancer for the period from 2005 to 2010.

Materials and methods. A retrospective analysis was carried out for the period from 2005 to 2010 of the initial diagnosis of 1840 patients with prostate cancer and the causes of death of 837 men in the Omsk region. The contingents of patients with prostate cancer were studied depending on the geographic location, size and composition of the region's population. The data of the updated base of the population cancer registry and the main reporting forms were used.

Results. There was an increase in the absolute number of diagnosed patients with prostate cancer for the first time by an average of 9.9 % annually. The downward trend was in the number of patients with I–II tumor stage lesions. Stable high annual detection of patients was with stage III (more than 50 %). The advanced forms of prostate cancer accounted for up to 24.4 %. The absolute number of men registered had increased by 52.4 %. The annual mortality rate decreased by an average of 5.7 %. During the monitoring period the absolute number of dead patients increased by an average of 6.7 % annually.

Conclusion. The development and regional implementation of the Program for the early diagnosis and screening of prostate cancer based on a set of simple and generally accessible methods is advisable.

Key words: prostate cancer, diagnostics, morbidity, screening, mortality

For citation: Kopyltsov E.I., Alekseev B.Ya., Leonova A.O. et al. The prevalence of prostate cancer from 2005 to 2010 in terms of patient survival. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):126–34. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у мужчин среднего и пожилого возраста [1]. С конца 1990-х до начала 2000-х годов частота РПЖ удвоилась [2]. По данным Американского общества онкологов (2000 г.), в течение каждых 3 мин в мире регистрировался новый случай РПЖ [3]. С возрастом заболеваемость данной патологией увеличивается быстрее, чем заболеваемость другими злокачественными опухолями [4]. Распространенность РПЖ у пациентов моложе 40 лет составляла 1 случай на 10 тыс. мужчин, в возрасте 80 лет — 1 случай на 8 мужчин [5]. При подробном анализе распространенности РПЖ в России почти у половины первичных больных диагностировались III–IV стадии заболевания, что значительно затрудняет лечение и снижает его эффективность [6].

Рак предстательной железы является причиной смерти 3 % мужчин старше 50 лет [7]. После 50 лет клинически недиагностированный РПЖ при аутопсии встречается в 15–30 % случаев, после 80 лет — в 80 % [8]. Несмотря на значительные успехи в диагностике РПЖ с использованием современных технологий (инструментальные, лабораторные и др.) [9], остается крайне несовершенной и экономически не решенной проблема раннего выявления больных с локализованными формами заболевания [10]. Последние 2 десятилетия ведется активная дискуссия о необходимости проведения широкомасштабных скрининг-программ, направленных на раннюю диагностику РПЖ.

Цель исследования — изучить частоту и динамику заболеваемости РПЖ и смертности от данной патологии среди мужского населения Омской области за период с 2005 по 2010 г.

Материалы и методы

За период с 2005 по 2010 г. проведен ретроспективный анализ первичной диагностики 1840 больных РПЖ, а также причин смерти 837 мужчин в Омской области (табл. 1). Проанализированы географическое положение, численность и состав населения региона, изучен контингент больных РПЖ (табл. 2).

Исследование проводили на основе уточненной базы данных популяционного ракового регистра областного онкологического диспансера Омской области. Использовали регистрационные карты онкологических больных, отчетные формы № 35 «Сведения

о больных злокачественными новообразованиями», № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», учетные формы № 25/у «Медицинская карта амбулаторного больного».

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программы Statistica 8.0, прикладных программ MS Office, Excel 2003. При решении статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Омская область является субъектом Российской Федерации в составе Сибирского Федерального округа на юго-западе Сибири, простирается на 600 км с юга на север и на 300 км с запада на восток (площадь 141 100 км²). Население области проживает в 6 городах, 21 рабочем поселке, 1517 сельских населенных пунктах.

По численности населения в 2010 г. Омская область занимала 25-е место среди субъектов Российской Федерации. Плотность заселения составляла 13,77 чел/км². Около 70 % (от 69,0 до 71,5 % в разные годы) населения области проживали в городах. Численность постоянного населения в г. Омске составляла более 1 млн человек. По численности населения г. Омск занимал 7-е место среди 12 городов-миллионеров Российской Федерации. В областном центре г. Омск проживали 56,3 % всех жителей Омской области и 81,0 % городского населения региона. Большая часть остального населения живут в области вдоль главных транспортных осей: Транссибирской железнодорожной магистрали, пересекающей область с запада на восток, и реки Иртыш, протекающей с юга на север. Постоянно за период с 2005 по 2010 г. на территории Омской области проживали более 2 млн человек (2 046 635 в 2005 г. и 2 012 092 в 2010 г.).

Численность населения Омской области за рассматриваемый период сократилась на 34 543 человека, средние ежегодные потери составили около 0,34 % населения области. Сохранялось естественное снижение численности населения (с –5,1 на 1000 человек, или 12 045 жителей региона, в 2005 г., до –0,7 на 1000 человек, или 2043 жителя региона, в 2010 г.) при отрицательном значении миграционных показателей (с –0,8 на 1000 человек в 2005 г. до –1,3 на 1000 человек в 2010 г.).

В период с 2005 по 2010 г. в Омской области наблюдалось преобладание женского населения (53,8 %) над мужским (46,2 %) (см. табл. 2). В мужской популяции области сохранялась тенденция сокращения численности

Таблица 1. Основные показатели заболеваемости раком предстательной железы и смертности от него в период 2005–2010 гг. в Омской области
Table 1. The main indicators of morbidity and mortality of prostate cancer in 2005–2010 in the Omsk region

Показатель Parameter	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Число пациентов, взятых на учет в отчетном году Number of patients registered in the reporting year	268	304	292	272	324	380
Заболеваемость на 100 тыс. населения Incidence per 100,000 population	28,3	32,3	32,3	24,8	28,8	41,0
Стадия, % Stage, %						
I–II	25,0	22,4	18,6	15,5	18,6	26,0
III	51,1	55,9	57,0	57,8	55,0	55,5
IV	20,1	20,1	24,4	21,5	21,3	15,5
не установлена unknown	3,8	1,6	0	5,2	5,1	3,0
Морфологическая верификация диагноза, % Morphological verification of the diagnosis, %	86,6	89,8	90,7	86,1	90,4	94,3
Учет на конец года, <i>n</i> Number of registrations by the end of the year, <i>n</i>	722	750	847	1189	1236	1377
Учет более 5 лет, <i>n</i> Patients being registered for more than 5 years, <i>n</i>	233	251	299	371	396	439
Учет более 5 лет, % от наблюдавшихся пациентов Patients being registered for more than 5 years, percentage of patients to those observed	32,3	33,5	35,3	31,2	32	31,9
Годичная летальность, % Annual mortality, %	22,8	18,1	15,1	17,9	12,4	19,2
Число пациентов, умерших в отчетном году Number of patients, dyed in the reporting year	134	120	153	125	144	161
Смертность на 100 тыс. населения Mortality per 100,000 people	14,1	12,8	17,0	12,4	14,2	17,4

Таблица 2. Демографические показатели в период 2005–2010 гг. в Омской области

Table 2. Demographic indicators for 2005–2010 in the Omsk region

Показатель Parameter	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Население Омской области, <i>n</i> Population of the Omsk region, <i>n</i>	2046 635	2034 590	2025 626	2017 997	2014 135	2012 092
Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	947 523	940 523	934 989	930 457	928 300	927 213
Женское население, <i>n</i> Female population, <i>n</i>	1 099 112	1 094 067	1 090 637	1 087 540	1 085 835	1 084 879
Число родившихся на 1000 человек Birth rate per 1,000 people	10,4	10,6	11,7	12,4	12,7	13,2
Число умерших на 1000 человек Death rate per 1,000 people	15,5	14,9	14,6	14,3	13,6	13,9
Естественный прирост, убыль на 1000 человек Natural population growth, decrease by 1,000 people	–5,1	–4,3	–2,9	–1,9	–0,8	–0,7
Миграционный прирост, убыль на 1000 человек Migration growth, decrease per 1,000 people	–0,8	–0,1	–0,9	–0,1	–0,2	–1,3
Из общей численности населения, <i>n</i> : Of the total population, <i>n</i> :						
городское urban	1 412 289	1 406 530	1 401 551	1 397 587	1 396 414	1 394 500
г. Омск Omsk	1 142 800	1 138 800	1 134 700	1 131 100	1 129 120	1 127 700
сельское rural	634 346	628 060	624 075	620 410	617 721	617 500

в среднем на $-0,4\%$ (от $-0,1$ до $-0,7\%$ в разные годы) (табл. 3). Прослеживалась закономерность сокращения численности мужского населения в возрастных группах младше 20 лет в среднем на $-3,1\%$ (от $-1,7$ до $-3,9\%$ в разные годы), 40–49 лет в среднем на $-3,8\%$ (от $-3,0$ до $-4,5\%$ в разные годы), 60–69 лет в среднем на $-2,6\%$ (от $-0,8$ до $-8,0\%$ в разные годы). Увеличилась численность мужского населения в возрастных группах 20–39 лет в среднем на $+1,4\%$ (от $+0,9$ до $+1,9\%$ в разные годы), 50–59 лет в среднем на $+3,8\%$ (от $+2,3$ до $+6,5\%$ в разные годы), 70–79 лет в среднем на $+1,4\%$ (от $+0,5$ до $+1,8\%$ в разные годы), старше 80 лет в среднем на $+9,9\%$ (от $+6,8$ до $+12,0\%$ в разные годы).

В период с 2005 по 2010 г. отмечалось увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных РПЖ в среднем на $9,9\%$ ежегодно и, следовательно, прирост расчетных показателей с 28,3 в 2005 г. до 41,0 в 2010 г. на 100 тыс. мужского населения. Морфологически подтвержденные опухоли за этот период имели место у 86,1–94,3 % пациентов. Следует отметить тенденцию к снижению числа больных РПЖ с I–II стадиями опухолевого поражения из числа взятых на учет с 25,0 % в 2005 г. до 15,5 % в 2008 г. и некоторую стабилизацию в 2009–2010 гг. с выявлением локализованных форм в 18,6 и 26,0 % случаев соответственно. Для клинической ситуации в регионе характерно стабильно высокое ежегодное выявление пациентов с III стадией РПЖ – 51,1 % в 2005 г. и 55,5 % в 2010 г. Тревожной оставалась ситуация с запущенными формами (IV стадия) РПЖ – от 15,5 до 24,4 % в разные годы (см. табл. 2). На 52,4 % увеличилось абсолютное число мужчин, состоявших на учете на конец года (с 722 в 2005 г. до 1377 в 2010 г.). В группе с 5-летней выживаемостью отмечалась поло-

жительная динамика увеличения числа больных на 53,1 % (с 233 в 2005 г. до 439 в 2010 г.). При отслеживании показателя годичной летальности необходимо отметить среднее снижение на 5,7 % за рассматриваемый период (с 22,8 % в 2005 г. до 19,2 % в 2010 г.). За период с 2005 по 2010 г. наблюдалось увеличение абсолютного числа умерших пациентов с РПЖ в среднем на 6,7 % ежегодно и, следовательно, прирост расчетных показателей с 12,4 в 2008 г. до 17,4 в 2010 г. на 100 тыс. мужского населения. У всех 837 мужчин причиной смерти было прогрессирование РПЖ.

Заболеваемость РПЖ увеличивается с возрастом. За рассматриваемый период в возрастной группе до 39 лет больных РПЖ не регистрировалось (табл. 4). Среди всех выявленных пациентов в среднем в 1,2 % наблюдений – мужчины в возрасте 40–49 лет. Значительный прирост заболевших (в 10 раз) наблюдался в следующей возрастной группе 50–59 лет и составил 11,1 %. Максимальное число выявленных больных РПЖ встречалось в возрастных группах 60–69 и 70–79 лет – соответственно в среднем 29,7 и 45,5 % от общего числа заболевших мужчин.

В период с 2005 по 2010 г. на территории Омской области 85,2–89,8 % случаев РПЖ приходилось на мужчин в возрасте 60 лет и старше. Риск развития РПЖ в возрастной группе старше 40 лет в 2005 г. составил 1 случай на 1443 мужчины, проживавших на территории Омской области, в 2006 г. – 1 случай на 1267 мужчин, в 2007 году – 1 случай на 1317 мужчин, в 2008 г. – 1 случай на 1409 мужчин, в 2009 г. – 1 случай на 1179 мужчин, в 2010 г. – 1 случай на 1005 мужчин.

Анализ заболеваемости РПЖ и смертности от него среди мужского населения позволил определить индикатор «тяжести заболевания» («груз заболевания»)

Таблица 3. Распределение мужского населения по возрастным группам в 2005–2010 гг. в Омской области, *n*

Table 3. The distribution of male population by age groups in 2005–2010 in the Omsk region, *n*

Возраст, лет Age, years	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Младше 20 Under 20	258 595	248 820	240 309	232 302	225 306	221 590
20–39	302 302	306 388	310 177	314 961	320 904	323 736
40–49	164 254	159 377	154 450	148 255	141 878	136 260
50–59	110 342	118 057	122 576	126 045	130 604	133 720
60–69	64 876	60 027	58 067	57 625	56 396	57 067
70–79	40 218	40 408	40 980	41 686	42 466	43 084
Старше 80 Over 80	6936	7446	8430	9583	10 746	11 756
Всего Total	947 523	940 523	934 989	930 457	928 300	927 213

Таблица 4. Распределение больных раком предстательной железы (РПЖ) по возрастным группам в 2005–2010 гг. в Омской области
Table 4. The distribution of patients with prostate cancer (PCa) by age groups in 2005–2010 in the Omsk region

Возраст, лет Age, years	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)	Мужское население, <i>n</i> Male population, <i>n</i>	Больные РПЖ, <i>n</i> (%) Patients with PCa, <i>n</i> (%)
Младше 20 Under 20	258 595	0	248 820	0	340 309	0	232 302	0	225 306	0	221 590	0
20–39	302 302	0	306 388	0	310 177	0	314 961	0	320 904	0	323 736	0
40–49	164 254	3 (1,1)	159 377	1 (0,3)	154 450	5 (1,7)	148 255	3 (1,1)	141 878	6 (1,9)	136 260	4 (1,1)
50–59	110 342	25 (9,3)	118 057	30 (9,9)	122 576	35 (12,0)	126 045	35 (12,9)	130 604	42 (12,9)	133 720	37 (9,7)
60–69	64 873	82 (30,6)	60 027	87 (26,8)	58 067	85 (29,1)	57 625	92 (33,8)	56 396	100 (30,9)	57 067	102 (26,9)
70–79	40 218	128 (47,8)	40 408	149 (49,0)	40 980	136 (46,6)	41 686	110 (40,4)	42 466	134 (41,4)	43 084	181 (47,6)
Старше 80 Over 80	6 939	30 (11,2)	7 446	37 (12,2)	8 430	31 (10,6)	9 583	32 (11,8)	10 746	42 (12,9)	11 756	56 (14,7)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	947 523	268 (100)	940 523	304 (100)	934 989	292 (100)	930 457	272 (100)	928 300	324 (100)	92 7213	380 (100)

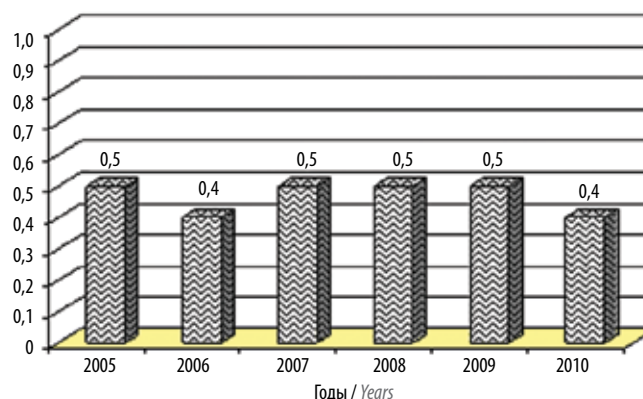
в Омской области (см. рисунок). Высокий показатель соотношения числа умерших пациентов к числу заболевших (0,5) в 2005 г. и 2007–2009 гг. на изучаемой территории при РПЖ считается сомнительным прогностическим признаком. Относительно хороший прогноз при РПЖ (0,4) отмечался в 2006 и 2010 гг. За период 2005–2010 гг. средние показатели суммарного индикатора «тяжести заболевания» относительно больных РПЖ (0,46) указывают на сомнительный прогноз.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Омской области за исследуемый период у мужчин 1-е ранговое место стабильно занимал рак легкого (23,1–25,6 %). С 2005 по 2008 гг. рак желудка занимал 2-е место (9,3–10,6 %), в 2009–2010 гг. переместился на 4-е место (8,6–8,9 %). С 2005 по 2008 г. РПЖ (7,7–8,7 %), попеременно меняясь местами с раком кожи (7,9–8,9 %), занимал 3–4-е места. В 2009–2010 гг. РПЖ занял постоянную 2-ю позицию (9,3–10,5 %), рак кожи – 3-ю (9,1–10,1 %) (табл. 5).

Обсуждение

По данным на 2010 г. в состав Российской Федерации входили 83 субъекта: 21 республика, 9 краев,

46 областей, 2 города федерального значения, 1 автономная область, 4 автономных округа [11]. В ходе Всероссийской переписи населения 2010 г. на территории Российской Федерации было учтено 142 856,5 тыс. человек постоянного населения [12]. Плотность заселения составляла 8,4 человек/км². В 2010 г. большинство



Соотношение смертность/заболеваемость у больных раком предстательной железы в 2005–2010 гг. в Омской области
Mortality/morbidity ratio in patients with prostate cancer 2005–2010 in the Omsk region

Таблица 5. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в Омской области за 2005–2010 гг.

Table 5. The structure of the incidence of malignant neoplasms male population in the Omsk region for 2005–2010

Место Place	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	Нозология Nosology	%	Нозология Nosology	%	Нозология Nosology	%	Нозология Nosology	%	Нозология Nosology	%	Нозология Nosology	%
1-е 1 st	Рак легкого Lung cancer	24,1	Рак легкого Lung cancer	24,9	Рак легкого Lung cancer	25,6	Рак легкого Lung cancer	23,1	Рак легкого Lung cancer	24,8	Рак легкого Lung cancer	23,3
2-е 2 nd	Рак желудка Stomach cancer	10,6	Рак желудка Stomach cancer	9,7	Рак желудка Stomach cancer	9,9	Рак желудка Stomach cancer	9,3	Рак предстательной железы Prostate cancer	9,3	Рак предстательной железы Prostate cancer	10,5
3-е 3 rd	Рак кожи Skin cancer	7,9	Рак предстательной железы Prostate cancer	8,7	Рак кожи Skin cancer	8,9	Рак кожи Skin cancer	8,7	Рак кожи Skin cancer	9,1	Рак кожи Skin cancer	10,1
4-е 4 th	Рак предстательной железы Prostate cancer	7,7	Рак кожи Skin cancer	7,9	Рак предстательной железы Prostate cancer	8,4	Рак предстательной железы Prostate cancer	8,3	Рак желудка Stomach cancer	8,9	Рак желудка Stomach cancer	8,6
5-е 5 th	Рак толстой кишки Colon cancer	6,2	Рак толстой кишки Colon cancer	6,0	Рак толстой кишки Colon cancer	6,2	Рак почки Kidney cancer	5,5	Рак толстой кишки Colon cancer	5,7	Рак почки Kidney cancer	5,5
6-е 6 th	Рак прямой кишки Rectal cancer	5,1	Рак прямой кишки Rectal cancer	5,1	Рак почки Kidney cancer	4,7	Рак прямой кишки Rectal cancer	5,4	Рак прямой кишки Rectal cancer	5,1	Рак толстой кишки Colon cancer	5,1
7-е 7 th	Рак почки Kidney cancer	4,6	Рак почки Kidney cancer	4,6	Рак прямой кишки Rectal cancer	4,6	Рак толстой кишки Colon cancer	5,3	Рак почки Kidney cancer	4,9	Рак прямой кишки Rectal cancer	5,1

россиян (105 314 (73,7 %) тыс. человек) были городскими жителями, 37 543 (26,3 %) тыс. человек — сельскими жителями. По численности населения Российская Федерация в ее границах оставалась в числе крупнейших стран мира. По оценкам Организации объединенных наций Российская Федерация входила в четверку стран мира с численностью населения, превышавшей 100 млн человек [13].

Естественная убыль населения Российской Федерации достигала наибольшего значения в 2000 г., составляя 959 тыс. человек в год. Затем она снижалась, в 2004 г. составляла 793 тыс. человек в год, в 2011 г. — 129 тыс. человек в год. Эта тенденция была обусловлена ростом числа умерших при одновременном снижении числа родившихся [14]. Коэффициент миграционного прироста/убыли населения России имеет значительные различия в федеральных округах. Среди субъектов Российской Федерации значение коэффициента миграционного прироста/убыли в 2010 г. варьировало от –12,2 на 1000 человек в Республике Тыва до +15,1 на 1000 человек в Московской области. В половине регионов оно было ниже –0,4 на 1000 человек.

В 2010 г. в Российской Федерации зафиксирован перевес женского населения (около 61 %) над мужским (около 39 %), в целом на 1000 мужчин приходилось 1163 женщины. Основная черта изменений российской возрастной пирамиды на протяжении большей части XX и начала XXI столетий — присущее всем развитым странам старение населения, проявляющееся в росте доли пожилых, снижении доли молодых людей и в увеличении среднего возраста живущих. В Российской Федерации этот процесс испытывает волнообразные колебания [2].

В Омской области, как и в Российской Федерации в целом, отражаются слабо позитивные реалии социально-экономической динамики нашего общества [15]. Демографические потери в первую очередь обусловлены снижением рождаемости [16], во вторую — отрицательным балансом миграции населения [17]. Население Омской области составляет около 1,5 % жителей Российской Федерации [18].

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, считается степень распространенности опухолевого процесса на момент

диагностики. В 2010 г. в Российской Федерации 44,9 % злокачественных новообразований предстательной железы были диагностированы в I–II стадии заболевания, 35,4 % – в III стадии. Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности. У 17,8 % больных злокачественное новообразование предстательной железы диагностировано при наличии отдаленных метастазов. Невысок удельный вес больных с неустановленной стадией рака (среднероссийский показатель 1,9 %). Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза в 2010 г., составила 12,3 % [19].

В Омской области выведены средние показатели стадирования первично выявленных больных РПЖ за период с 2005 по 2010 г. Больные с локализованным РПЖ (I–II стадии) встречались в среднем в 21,0 % случаев, т.е. только у каждого 5-го пациента на момент диагностики злокачественного новообразования возможно проведение радикального противоопухолевого лечения. Местно-распространенный РПЖ (III стадия) имел место в среднем более чем в половине случаев (55,4 %), диссеминированный опухолевый процесс (IV стадия) – в 20,5 %. Доля больных с неустановленной стадией рака в среднем составляла 3,1 % [20–22].

Весьма информативно сравнение соотношения числа умерших к числу заболевших, что оценивается как индикатор «тяжести заболевания» [23]. Этот показатель свидетельствует об эффективности диагностических мероприятий и качестве лечения злокачественного новообразования: чем ближе полученное значение к единице, тем хуже прогноз для данной локализации [24]. Для РПЖ в 2010 г. индикатор «тяжести заболевания» составлял 0,17 в Германии, 0,21 в Швеции, 0,28 в Польше. Данный индекс более чем в 1,5 раза выше был в Беларуси (0,46) и Украине (0,48) [25]. В Омской области индикатор «тяжести заболевания» в период с 2005 по 2010 г. составлял в среднем 0,46, что указывает на сомнительный прогноз [26].

По данным статистики, в Российской Федерации в 2009–2010 гг. среди мужского населения преобладали злокачественные новообразования следующих локализаций: трахеи, бронхов и легкого (19,7–24,0 %), желудка (9,8 %), кожи (8,1–9,8 %, с меланомой – 11,1 %), предстательной железы (10,7 %), ободочной кишки (5,7–7,1 %), прямой кишки, ректосигмовидного соединения, ануса (5,2–7,9 %), лимфатической и кроветворной ткани (5,1 %), мочевого пузыря (4,4 %), почки (4,3 %), поджелудочной железы (5,1 %), гортани (2,6 %). Среди мужчин значимую по удельному весу группу формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 20,3 % всех злокачественных новообразований [27].

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Омской области отражает обще-

российскую тенденцию. Первые места занимают рак легкого, рак желудка, рак кожи и РПЖ [28, 29]. Динамический мониторинг указывает на ежегодное увеличение доли больных РПЖ в структуре злокачественных новообразований у мужчин [30].

Диагностика РПЖ в регионе в период с 2005 по 2010 г. обеспечивала в большинстве случаев выявление местно-распространенных и генерализованных форм РПЖ. Число радикально пролеченных больных не превышало 15 %. На данный момент способов излечения от распространенного РПЖ нет. Проводимые лечебные мероприятия направлены на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Самое коварное в этом заболевании то, что практически отсутствуют ранние симптомы болезни. Одна из главных проблем амбулаторных и поликлинических учреждений региона – позднее выявление РПЖ. Такие диагностические успехи в Омской области требуют пристального внимания медицинской общественности при активном участии населения региона. Выявление больных РПЖ за рассматриваемый период необходимо определить как спонтанную диагностику, т.е. отсутствие какой-либо организации и контроля.

Эскалация РПЖ – неоспоримый факт современности. Болезнь практически не возникает раньше 40 лет и становится все более частым явлением с каждым последующим десятилетием жизни. Риск развития РПЖ имеется у каждого мужчины независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений патологических изменений в предстательной железе. Становится очевидной необходимость организации региональной государственной Программы ранней диагностики и скрининга РПЖ для кардинального изменения эпидемиологической ситуации у больных РПЖ, что даст возможность для проведения эффективных методов лечения без ухудшения качества жизни и для снижения показателя смертности. Проведенный ретроспективный анализ позволил достоверно обосновать и сформировать контингенты мужского населения Омской области, подлежащие обязательному охвату Программой ранней диагностики и скрининга РПЖ. Таким образом, ежегодно в регионе требуется обследование около 240 тыс. мужчин в возрасте старше 50 лет для исключения диагноза РПЖ.

Заключение

Широкое распространение РПЖ ставит его в ряд наиболее важных социальных проблем современности. За период с 2005 по 2010 г. не решена задача проведения массового скрининга данного заболевания в Российской Федерации. Целесообразны поэтапная разработка ведения мужчин и региональное внедрение Программы ранней диагностики и скрининга РПЖ на основании комплекса простых и общедоступных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Becker N. Epidemiology of prostate cancer. *Radiologie* 2011;51(11):922–99. DOI: 10.1007/s00117-011-2183-1.
2. Женщины и мужчины России. Статистический сборник. Госкомстат России. М.: Статистика России, 2012. 299 с. [Women and men of Russia. Statistical compendium. Goskomstat of Russia. Moscow: Statistika Rossii, 2012. 299 p. (In Russ.)].
3. Stroepe S.A., Andriole G.L. Prostate cancer screening: current status and future perspectives. *Nat Rev Urol* 2010;7(9):487–93. DOI: 10.1038/nrurol.2010.120.
4. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология* 2012;8(4):77–82. DOI: 10.17650/1726-9776-2012-8-4-77-82. [Alekseev B.Ya., Nushko K.M. Combination therapy for prostate cancer: clinical observations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;8(4):77–82. (In Russ.)].
5. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Е.Н. и др. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса. *Урология* 2009;5:50–4. [Lopatkin N.A., Maksimov V.A., Khodyreva E.N. et al. Optimization of early diagnosis of prostate diseases in a metropolis. *Urologiya = Urology* 2009;5:50–4. (In Russ.)].
6. Ганов Д.И., Федоскина А.В., Варламов С.А. и др. Эпидемиология рака предстательной железы в Алтайском крае. *Российский онкологический журнал* 2014;19(6):40–3. [Ganov D.I., Fedoskina A.V., Varlamov S.A. et al. The epidemiology of prostate cancer in Altai region. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Oncology Journal* 2014;19(6):40–3. (In Russ.)].
7. Важеннин А.В., Карнаух П.А. Тенденции эпидемиологии рака предстательной железы в Челябинской области. *Онкоурология* 2008;(3):67–8. [Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. Trends in the epidemiology of cancer of the prostate in the Chelyabinsk region. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2008;(3):67–8. (In Russ.)].
8. Drouin S.J., Roupert M. Epidemiology, diagnosis and prognosis of localized prostate cancer: what's new? *Urology* 2009;19:3–7. DOI: 10.1016/S1166-7087(09)73898-9.
9. Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В. и др. Организация ранней диагностики онкоурологических заболеваний в Свердловской области. *Онкоурология* 2009;(1):72–5. [Zhuravlev V.N., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V. et al. Organization of early diagnosis of oncological diseases in the Sverdlovsk region. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2009;(1):72–5. (In Russ.)].
10. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. 911 с. [Clinical Oncology. Ed.: B.P. Matveev. Moscow, 2011. 911 p. (In Russ.)].
11. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Госкомстат России. М.: Статистика России, 2010. 525 с. [Demographic Yearbook of Russia. Statistical compendium. Goskomstat of Russia. Moscow: Statistika Rossii, 2010. 525 p. (In Russ.)].
12. Население России 2010–2011: Восемнадцатый—девятнадцатый ежегодный демографический доклад. Отв. ред. А.Г. Вишневский. М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2013. 530 с. [Population of Russia 2010–2011: eighteenth to nineteenth annual demographic report. Moscow: High School of Economics, 2013. 530 p. (In Russ.)].
13. World Population Prospects: the 2010 Revision. United Nations, New York. 2011. 481 p.
14. Россия, 2012. Статистический справочник. Росстат, 2012. 59 с. [Russia, 2012. Statistical Handbook. Rosstat, 2012. 59 p. (In Russ.)].
15. Маковецкий М.Ю., Рудаков Д.В., Ворopaев К.А. Актуальные проблемы развития Омского региона в контексте современных социально-экономических процессов в Российской Федерации. *Омский научный вестник* 2018;4:94–9. DOI: 10.25206/2542-0488-2018-4-94-99. [Makovetsky M.Yu., Rudakov D.V., Voropaev K.A. Imbalances in socio-economic development of regions of Russian Federation: problems and solutions. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Herald* 2018;4:94–9. (In Russ.)].
16. Омский областной статистический ежегодник «2011»: Краткий статистический сборник. Омск: Омскстат, 2011. 42 с. [Omsk Regional Statistical Yearbook 2011. Omsk: Omskstat, 2011. 42 p. (In Russ.)].
17. Основные показатели естественного движения населения по г. Омску и районам Омской области за январь–сентябрь 2010 года: экспресс-информация. Омск: Омскстат, 2011. 89 с. [Key indicators of natural population movement in Omsk and the districts of Omsk region 2010. Omsk: Omskstat, 2011. 89 p. (In Russ.)].
18. Города России: энциклопедия. Под ред. Г.М. Лаппо. М.: Большая Российская Энциклопедия, 2006. 559 с. [Cities of Russia: Encyclopedia. Ed.: G.M. Lappo. Moscow: Bol'shaya Rossiyskaya entsiklopediya, 2006. 559 p. (In Russ.)].
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с. [State of oncological care in Russia in 2010. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena" Minzdrav-sotsrazvitiya Rossii, 2011. 188 p. (In Russ.)].
20. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Омской области в 2005 году. Аналитический сборник. Омск, 2006. 48 с. [The main indicators of the status of cancer care for the population of the Omsk region in 2005. Analytical collection. Omsk, 2006. 48 p. (In Russ.)].
21. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Омской области в 2007 году. Аналитический сборник. Омск, 2008. 52 с. [The main indicators of the status of cancer care for the population of the Omsk region in 2007. Analytical collection. Omsk, 2008. 52 p. (In Russ.)].
22. Состояние онкологической помощи населению Омской области в 2009 г. Аналитический сборник. Омск, 2010. 75 с. [The status of cancer care for the population of the Omsk region in 2009. Analytical collection. Omsk, 2010. 75 p. (In Russ.)].
23. Гордиенко В.П., Павлов А.В., Савельева Е.П. Основные показатели онкоурологической ситуации в Амурской области. *Дальневосточный медицинский журнал* 2012;3:44–8. [Gordienko V.P., Pavlov A.V., Savelyeva E.P. The main rates of oncological situation in Amur region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2012;3:44–8. (In Russ.)].
24. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CACancer J Clin* 2010;60(5):277–300. DOI: 10.3322/caac.20073. Citations: 8609.
25. Суконко О.Г., Моисеев П.И., Мигаль Т.Ф. и др. Рак в Европе: взгляд на проблему, сравнительный анализ некоторых показателей. *Поволжский онкологический вестник* 2012;3:17–22. [Sukonko O.G., Moiseyev P.I., Migal T.F. et al. Cancer in Europe: view of the issue, a comparative analysis of some indices. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2012;3:17–22. (In Russ.)].
26. Состояние онкологической помощи населению Омской области в 2010 г. Аналитический сборник. Омск, 2011. 64 с. [The status of cancer care for the population of the Omsk region in 2010. Analytical collection. Omsk, 2011. 64 p. (In Russ.)].
27. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. *Научный результат* 2015;4(6):79–86.

- DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86. [Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. Nauchnyy rezul'tat = Research Result 2015;4(6):79–86. (In Russ.)].
28. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Омской области в 2006 году. Аналитический сборник. Омск, 2007. 50 с. [The main indicators of the status of cancer care for the population of the Omsk region in 2006. Analytical collection. Omsk, 2007. 50 p. (In Russ.)].
29. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Омской области в 2008 году. Аналитический сборник. Омск, 2009. 60 с. [The main indicators of the status of cancer care for the population of the Omsk region in 2008. Analytical collection. Omsk, 2009. 60 p. (In Russ.)].
30. Кельн А.А., Зырянов А.В., Измаилов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. Онкоурология 2019;15(1):66–74. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-66-74. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A. et al. Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):66–74. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.И. Копыльцов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
 Б.Я. Алексеев: координация и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.О. Леонова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Ю.Н. Юргель, В.С. Глатко, И.А. Дурнев: получение данных для анализа;
 О.В. Леонов: координация и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 И.А. Сихвардт: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 В.А. Водолазский: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;
 И.С. Артеменков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.I. Kopyltsov: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, article writing;
 B.Ya. Alekseev: coordination and developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
 A.O. Leonova: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing;
 Yu.N. Yurgel, V.S. Glatko, I.A. Durnev: obtaining data for analysis;
 O.V. Leonov: coordination and developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 I.A. Sikhvardt: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 V.A. Vodolazskiy: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis;
 I.S. Artemenkov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.О. Леонова / A.O. Leonova: <https://orcid.org/0000-0001-9938-7038>
 Ю.Н. Юргель / Yu.N. Yurgel: <https://orcid.org/0000-0002-9845-9383>
 О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>
 И.А. Сихвардт / I.A. Sikhvardt: <https://orcid.org/0000-0001-9072-7702>
 В.А. Водолазский / V.A. Vodolazskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>
 В.С. Глатко / V.S. Glatko: <https://orcid.org/0000-0002-7669-7559>
 И.А. Дурнев / I.A. Durnev: <https://orcid.org/0000-0002-4958-388X>
 И.С. Артеменков / I.S. Artemenkov: <https://orcid.org/0000-0002-2808-6964>

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 БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер». Протокол № 46 от 05.12.2019.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical Ethics Committee of Omsk Clinical Oncological Dispensary. Protocol No 46 dated 05.12.2019.

Статья поступила: 20.04.2020. Принята к публикации: 08.05.2020.

Article submitted: 20.04.2020. Accepted for publication: 08.05.2020.

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи (обзор литературы)

Б.Г. Гулиев^{1, 2}, Р.Р. Болотоков²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievb@mail.ru

Радикальная цистэктомия (РЦ) остается основным методом оперативного лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В настоящее время при РЦ наряду с открытым активно используется робот-ассистированный доступ. В данном обзоре проведены анализ основных результатов робот-ассистированной РЦ и их сравнение с таковыми после открытой РЦ. Оценены такие параметры робот-ассистированной РЦ, как длительность операции, объем кровопотери, сроки госпитализации больных, 30- и 90-дневные осложнения. Проведен сравнительный анализ результатов экстра- и интракорпоральной деривации мочи, установлены преимущества интракорпорального формирования илеального кондуита и ортотопической цистопластики. Дальнейшее накопление опыта позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, особенно высокой степени тяжести по классификации Clavien, и улучшить функциональные результаты робот-ассистированной РЦ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, открытая радикальная цистэктомия, робот-ассистированная радикальная цистэктомия

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Болотоков Р.Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи (обзор литературы). Онкоурология 2020;16(2):135–43.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-135-143



Robot-assisted radical cystectomy with urinary intestinal diversion (literature review)

B.G. Guliev^{1, 2}, R.R. Bolokotov²

¹Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

²Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint-Petersburg 191014, Russia

Radical cystectomy (RC) remains the main surgical treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer. Currently, robot-assisted access is actively used along with the open one. The review analyzes the main results of robot-assisted RC and compares them with those after open RC. We evaluated the following parameters of robot-assisted RC: surgery duration, volume of blood loss, terms of patients' hospitalization, 30- and 90-day complications. We also compared the results of extra- and intracorporeal urine diversion and found out that intracorporeal ileal conduit formation and orthotopic cystoplasty are more advantageous. Gaining experience allows us to reduce the number of postoperative complications, especially severe ones according to Clavien classification, and to improve the functional results of robot-assisted RC.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, open radical cystectomy, robot-assisted radical cystectomy

For citation: Guliev B.G., Bolokotov R.R. Robot-assisted radical cystectomy with urinary intestinal diversion (literature review). Onko-urologiya = Cancer Urology 2020;16(2):135–43. (In Russ.).

Введение

Открытая радикальная цистэктомия (ОРИЦ) с расширенной тазовой лимфодиссекцией в течение длительного времени оставалась основным методом хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) [1, 2]. Развитие лапароскопической урологии позволило в начале 90-х годов прошлого века внедрить малоинвазивную радикальную

цистэктомию (РЦ). Первая подобная операция с экстракорпоральным формированием илеокондуита была выполнена в 1995 г. [3]. Однако, несмотря на набирающуюся популярность, при этих операциях деривация мочи проводилась экстракорпоральным доступом. В 2000 г. I.S. Gill и соавт. сообщили о первой лапароскопической РЦ с интракорпоральным созданием илеокондуита, а через 2 года — об ортотопической

цистопластике [4, 5]. В дальнейшем широкие серии лапароскопической РЦ демонстрировали сравнимые с ОРЦ онкологические и функциональные результаты, что в дальнейшем позволило внедрить роботические технологии для лечения мышечно-инвазивного РМП [6].

Основной целью роботической РЦ несомненно были снижение количества осложнений и улучшение периоперативных результатов. Первая робот-ассистированная РЦ (РАРЦ) с экстракорпоральным формированием резервуара у мужчин была описана в 2003 г. [7], затем последовали серии у женщин [8]. В дальнейшем РАРЦ с экстра- или интракорпоральной деривацией мочи в основном выполнялась только в крупных клиниках с достаточным опытом в радикальной хирургии РМП. На начальных этапах высокая стоимость, длительное время операции, отсутствие определенных онкологических и функциональных результатов были возможными барьерами для широкого распространения РАРЦ [9–13]. Однако оптимизм некоторых роботических хирургов привел к увеличению количества выполняемых РАРЦ. Первые широкие серии РАРЦ были опубликованы в 2008 г. R.S. Pruthi и E.M. Wallen [14]. В дальнейшем получены данные о РАРЦ с кишечной деривацией мочи из различных клиник, также проведены рандомизированные исследования по изучению отдаленных результатов РАРЦ и их сравнение с таковыми после ОРЦ [15–21].

Онкологические результаты открытой и робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Онкологические результаты ОРЦ установлены уже давно. Несмотря на внедрение РАРЦ в течение последних 2 десятилетий, отдаленные онкологические показатели стали появляться недавно. В ранних рандомизированных исследованиях сравнительный анализ онкологических результатов ОРЦ и РАРЦ проводили изучением числа больных с положительным хирургическим краем (ПХК) и удаленных лимфатических узлов [16, 19–21]. Между 2 операциями не было достоверной разницы в частоте ПХК: 0–15 % при РАРЦ, 0–10 % при ОРЦ. В. Yuh и соавт. также продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в показателях ПХК между РАРЦ и ОРЦ (5 % против 7 %; $p = 0,13$) [22]. R.J. Raza и соавт. оценили отдаленные онкологические результаты с использованием данных Международного консорциума по РАРЦ [23]. Они установили, что при РАРЦ уровень ПХК составил 8 % и сопоставим с таковым при ОРЦ (0–10 %) [19, 24–26]. J.W. Collins и соавт. сообщили о средних отдаленных результатах у 113 пациентов, подвергнутых РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи, среди которых ПХК установлен в 5,3 % случаев, опухолеспецифическая 3-летняя выживаемость составила 81 %, а 5-летняя – 67 % [27]. В своем метаанализе K. Li и соавт. [18] показали, что РАРЦ по сравнению с ОРЦ ассоциируется

с высоким процентом удаленных лимфатических узлов и эквивалентным числом ПХК, который обычно колебался от 0 до 6,3 % [28–30]. В ретроспективном обзоре D.P. Nguyen и соавт. по сравнению 120 ОРЦ и 263 РАРЦ частота ПХК составила 13 и 6 % соответственно ($p = 0,03$) [31]. Эти данные авторы связывают с неравнозначным распределением больных с высокой стадией РМП. Так, стадия РМП pT4 при ОРЦ диагностирована у 20 % пациентов, при РАРЦ – только у 11 %.

Специфическая и общая выживаемость после РАРЦ изучена недостаточно из-за отсутствия долгосрочного наблюдения за пациентами. Результаты рандомизированного исследования RAZOR показали, что между РАРЦ и ОРЦ нет существенной разницы в 2-летней безрецидивной (78,8 % против 72,0 %; $p = 0,653$) и общей (80,2 % против 79,1 %; $p = 0,31$) выживаемости [32]. В другом исследовании RAZOR [33, 34], в которое были включены результаты РЦ у 302 больных, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость после РАРЦ и ОРЦ составила 68,4 и 65,4 % ($p = 0,6$), 73,9 % и 68,5 % ($p = 0,334$) соответственно. Между группами не было отмечено достоверной разницы в количестве случаев развития местного рецидива опухоли. K.S. Faraj и соавт. проанализировали результаты 481 РЦ (203 РАРЦ и 278 ОРЦ), выполненной в клинике Mayo. За средний период наблюдения 66 мес 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость после РАРЦ и ОРЦ составила 70,8 и 64,7 %, 69,6 и 62,7 % ($p = 0,135$), общая выживаемость – 58,9 и 57,7 %, 39,9 и 45,6 % ($p = 0,786$) соответственно [35].

В систематическом обзоре B. Yuh и соавт. оценили показатели выживаемости после РАРЦ. Среднее время наблюдения за больными в этих работах составило 6–84 мес, хотя только в 6 из 18 работ оно было больше 36 мес. Через 1, 2, 3 и 5 лет безрецидивная выживаемость составила 79–96, 67–81, 67–76 и 53–74 %, опухолеспецифическая выживаемость – 88–94, 75–89, 68–83 и 66–80 %, общая выживаемость – 82–90, 54–89, 61–80 и 39–66 % соответственно [22]. A.A. Hussein и соавт. в последней публикации Международного консорциума по РАРЦ проанализировали отдаленные результаты этой операции у 3001 пациента. В исследование были включены данные 446 больных, у которых 10-летняя безрецидивная, опухолеспецифическая и общая выживаемость составила 59, 65 и 35 % соответственно. При этом 43 % пациентов имели стадию РМП $\geq$ pT3 и 24 % – положительные лимфатические узлы [36].

Периоперативные результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Выбор открытого или робот-ассистированного доступа при РЦ зависит от многих факторов. Среди них при наличии в клинике роботизированной системы da Vinci ключевыми являются опыт проведения РЦ,

а также желание уролога и его хирургические возможности для выполнения РАРЦ. При данной операции, несомненно, большое значение имеет кривая обучения урологов для проведения этого сложного вмешательства, и как при любой другой операции, с увеличением опыта улучшаются периоперативные результаты. Некоторые авторы указывают на короткую кривую обучения для РАРЦ [27, 37–39]. Так, 21 хирургом из 14 институтов были проанализированы время операции, объем кровопотери, количество удаленных лимфатических узлов и частота ПХК у 496 пациентов [40]. Результаты показали, что опыт 30 РАРЦ позволяет достигнуть приемлемого уровня владения данной операцией и в дальнейшем улучшаются ее периоперативные показатели. В 2014 г. М.М. Desai и соавт. сообщили о значимых улучшениях изучаемых параметров после первых 15 вмешательств. Так, среднее время операции уменьшилось с 527 до 375 мин ($p < 0,001$), объем кровопотери — с 550 до 200 мл ($p < 0,001$), сроки госпитализации — от 10 до 7 дней ($p = 0,028$), количество осложнений — с 60 до 36 % ($p = 0,057$) [40]. М. Ноноге и соавт. сравнили результаты первых 50 РАРЦ с последующими 50 вмешательствами и отметили уменьшение времени операции с 420 до 330 мин ($p < 0,001$) [41].

Независимо от доступа при РЦ наблюдается высокий процент послеоперационных осложнений. При ОРЦ их количество колеблется в диапазоне 40–70 %, среди них осложнения высокой степени тяжести ($\geq$ III по классификации Clavien) отмечаются в 13–40 % случаев [19, 42, 43]. РАРЦ также может ассоциироваться достаточным числом осложнений в зависимости от доступа (интра- или экстракорпорально) и способа деривации мочи. Однако в подавляющем большинстве опубликованных работ продемонстрирован сравнимый с ОРЦ или относительно низкий процент осложнений [17, 18]. Недавний метаанализ результатов 962 операций, полученных вследствие 1 рандомизированного, 9 проспективных и 4 ретроспективных исследований, показал, что при РАРЦ отмечаются меньшая морбидность ($p = 0,04$), высокое количество удаленных лимфатических узлов ($p = 0,009$), незначительный объем кровопотери ($p < 0,001$), меньшая необходимость в гемотрансфузии ($p < 0,001$) и короткие сроки госпитализации ($p < 0,001$) [43].

В настоящее время в литературе встречаются несколько рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих результаты РАРЦ и ОРЦ. J. Nix и соавт. в свое исследование включили 41 пациента (21 РАРЦ и 20 ОРЦ) и сообщили о среднем количестве удаленных лимфатических узлов до 19 после РАРЦ по сравнению с 18 после ОРЦ. Авторы указали на статистически достоверные преимущества робот-ассистированного доступа в объеме кровопотери, меньшем использовании наркотических анальгетиков и относительно коротком сроке госпитализации. Од-

нако при РАРЦ отмечено длительное время операции и не выявлено разницы между 2 группами относительно времени начала нормальной функции кишечника [16]. В другое рандомизированное исследование были включены 118 пациентов (60 РАРЦ и 58 ОРЦ). В течение 90 дней осложнения II–V степеней тяжести по классификации Clavien после РАРЦ имели 37 (62 %) больных, после ОРЦ — 38 (66 %). При РАРЦ отмечался меньший объем кровопотери, но длительное время операции. Не было статистической разницы между 2 группами относительно частоты ПХК, количества лимфатических узлов и сроков госпитализации, а также качества жизни через 3 и 6 мес после операции [20]. В исследовании В.Н. Vochner и соавт. указали на схожие 90-дневные осложнения после РАРЦ и ОРЦ: II–V степеней диагностированы у 63 и 65 % и III–V степеней — у 21 и 21 % пациентов соответственно [20].

Экстракорпоральное или интракорпоральное отведение мочи

На этапе освоения РАРЦ деривация мочи в большинстве случаев проводилась экстракорпорально, что, возможно, сводило на нет положительные стороны минимально инвазивного доступа. Результаты рандомизированных исследований показали, что выполнение РАРЦ с экстракорпоральным отведением мочи достоверно не снижает общее число осложнений по сравнению с открытой хирургией [16, 19–21, 44]. За последние годы было несколько публикаций Международного конкорциума по РАРЦ [36, 45]. В первой из них от 2014 г. ретроспективно сравнивали периоперативные результаты РАРЦ у 935 пациентов, у 167 из которых проводилось интракорпоральное отведение мочи и у 768 — экстракорпоральное [45]. Несмотря на то что частота осложнений в течение 90 дней не была статистически значимой, при интракорпоральном отведении мочи наблюдались тенденция к уменьшению количества осложнений (41 % против 49 %; $p = 0,059$), в том числе желудочно-кишечных (10 % против 23 %; $p < 0,001$), и более низкие показатели переливания крови (7 % против 16 %; $p = 0,02$).

В последней статье этого же конкорциума проводился ретроспективный анализ РАРЦ у 2432 больных, у 1094 (51 %) из них выполнялась интракорпоральная деривация мочи [36], количество которой увеличилось с 9 % от всех способов деривации в 2005 г. до 97 % в 2016 г. Однако это произошло в основном за счет повышения числа илеокондуитов с 2 до 81 %, а частота выполнения интракорпоральной ортотопической цистопластики за эти же годы возросла с 7 до 17 %. При сравнении результатов интра- и экстракорпоральной деривации после РАРЦ в 1-й группе отмечены меньшее время операции (357 мин против 400 мин), низкий объем кровопотери (300 мл против 350 мл) и меньшая необходимость в гемотрансфузии (5 % против 13 %;

все $p < 0,001$), но большее число осложнений (57 % против 43 %; $p < 0,001$), особенно в течение 1 мес после операции (31 % против 19 %; $p < 0,001$). Однако инцидент высокой степени осложнений после интракорпоральной деривации мочи достоверно снизился с 25 % в 2005 г. до 6 % в 2015 г. ($p < 0,001$), в то время как он оставался стабильным после экстракорпорального отведения мочи — 13 % в 2005 г. и 14 % в 2015 г. [46].

Интракорпоральный доступ имеет определенные сложности, включая длительные время операции и кривую обучения. Поэтому роботические хирурги поддерживают усилия многих центров продолжать наращивать или усовершенствовать интракорпоральную технику, привлечь большее число урологов к выполнению РАРЦ. В динамике методика РАРЦ постепенно развивалась и усовершенствовалась различными клиниками. М.М. Desai и соавт. в своей работе подробно описали технические аспекты РАРЦ, позволяющие уменьшить время операции и ее морбидность [40]. С.Л.А. Abreu и соавт. из университета Южной Каролины проанализировали их опыт РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи у 103 пациентов. У 57 из них выполнялся илеальный конduit, у 46 — ортотопическая реконструкция мочевого пузыря. Авторы сообщили о среднем времени операции 420 мин, объеме кровопотери 200 мл, средней продолжительности госпитализации 7 дней и 42 % ранних осложнений, 17 % из которых были III–V степеней тяжести по классификации Clavien [47]. S.I. Tyrirtzis и соавт. проанализировали опыт 70 РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи, выполненных 1 или 2 опытными роботическими хирургами [48]. Авторы формировали U-образный резервуар и сообщили о 80–90 % дневной континенции у мужчин и 70 % у женщин за 12 мес после операции. Ночная континенция отмечалась чаще на 8–15 % опубликованных данных за 6–12 мес наблюдения. Количество стриктур в этой серии было менее 3 % по сравнению с 7–10 % при открытых операциях [22, 46, 48]. В 2013 г. F.S. Azzouni и соавт. описали 90-дневные результаты РАРЦ с интракорпоральным илеокондуитом у 100 пациентов. Они сообщили о 52 % осложнений I–II степеней и 19 % — III–V степеней тяжести по классификации Clavien [49]. Среднее время операции составило 352 мин, объем кровопотери — 300 мл, интраоперативная гемотрансфузия проводилась в 10 % случаев. A. Kourparis и соавт. сравнили результаты 56 РАРЦ и 56 ОРЦ. Они обнаружили статистически достоверно короткий период госпитализации (8 дней против 13 дней) и низкое количество осложнений (31 % против 48 %) [50].

Данные РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи приведены в таблице.

При РАРЦ с экстракорпоральным отведением мочи наблюдалось увеличение числа стриктур мочеточников. Дополнительная мобилизация на протяжении требовалась для выполнения кишечной деривации,

что потенциально может быть причиной их избыточности, изгибов и девакуляризации. В ретроспективной работе проводилось сравнение результатов РАРЦ с экстракорпоральной деривацией мочи у 103 больных с таковыми ОРЦ у 375 пациентов [51]. Стриктуры были в 8,5 и 12,6 % случаев после ОРЦ и РАРЦ ретроспективно. Эта разница не была значимой, несмотря на то, что работа лимитирована коротким периодом наблюдения (8,2 мес), высоким числом стриктур и небольшим числом выборок. При интракорпоральной деривации мочи можно резецировать лишнюю длину мочеточника и выполнить анастомоз с резервуаром без изгибов. Недавно была внедрена интраоперативная оценка васкуляризации с помощью иммунофлуоресценции для снижения ишемии в области мочеточникового анастомоза. Отдаленные работы смогут оценить эффективность этой техники в уменьшении числа стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов. N. Ahmadi и соавт. сравнили процент стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов после РАРЦ в группах с использованием индоцианина зеленого и без него. В сравнительный анализ были включены 47 и 132 больных. За период наблюдения 14 мес в 1-й группе сужений не отмечено, во 2-й группе стриктуры диагностированы у 10,6 % больных [52]. В недавней широкой серии данных пациентов, подвергнутых интракорпоральному отведению мочи, сообщалось о низком проценте стриктур анастомозов (около 3 %) [40, 53], схожим с таковым, обнаруженным в широких открытых сериях [54, 55]. При обсуждении этой проблемы приходится учитывать длительность кривой обучения. Так, в работе Y.E. Ahmed и соавт. было установлено, что при формировании интракорпорального кондуита по сравнению с экстракорпоральной методикой увеличивалось число стриктур, которое достигает своего пика через 3 года, затем уменьшается после технических модификаций [56]. Раневая морбидность также может снизиться при интракорпоральном отведении мочи, когда выполняется небольшой разрез для экстракции препарата, и тем самым снижаются риск развития грыжи и необходимость послеоперационного обезболивания, наблюдается хороший косметический эффект [51]. При интракорпоральном доступе также отмечались низкое число инфекционных осложнений (12 % против 18 %; $p = 0,035$), меньшая послеоперационная боль и потребность в анальгетиках, поэтому отпадает необходимость в эпидуральном лечении боли [45].

На начальных этапах внедрения РАРЦ хирурги старались не оперировать пациентов с выраженным ожирением, серьезными сопутствующими заболеваниями (например, с тяжелыми кардиоваскулярными или легочными патологиями) или с объемными инфильтративными опухолями мочевого пузыря. Правильный подбор больных для РАРЦ, особенно на этапе

Результаты робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи
Results of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urine diversion

Автор, год публикации Author, year of publication	Данные о пациентах Patients' data				Вид деривации Diversion type	Время операции, мин Surgical time, min	Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml	Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, %	Сроки госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	90-дневные осложнения по классификации Clavien, % 90-day complications, Clavien grading, %	
	Число Number	Средний возраст, лет Mean age, years	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Число мужчин, n (%) Number of men, n (%)						I–II степеней Grade I–II	III–V степеней Grade III–V
S.I. Tyritzis и соавт., 2013 [47] S.I. Tyritzis et al., 2013 [47]	70	60	26,8	58 (83)	Ортогипическая цистопластика Orthotopic cystoplasty	420	500	1,4	9	37,1	21,4
F.S. Azzouni и соавт., 2013 [49] F.S. Azzouni et al., 2013 [49]	100	71	28,5	73 (73)	Илеоконduit Ileal conduit	352	300	4,0	9	52	19
A.L. Abreu и соавт., 2014 [46] A.L. Abreu et al., 2014 [46]	103	66,9	–	84 (82)	Илеоконduit – 57 Ортогипическая цистопластика – 46 Ileal conduit – 57 Orthotopic cystoplasty – 46	420	200	3,9	7	42	17
M. Desai и соавт., 2014 [40] M. Desai et al., 2014 [40]	132	60	26,8	114 (86,4)	Ортогипическая цистопластика Orthotopic cystoplasty	456	430	0,8	11	46	29
J.W. Collins и соавт., 2014 [12] J.W. Collins et al., 2014 [12]	147	64	–	118 (80)	Илеоконduit – 67 Ортогипическая цистопластика – 80 Ileal conduit – 67 Orthotopic cystoplasty – 80	420	475	4,0	9	48	46
A. Koupparis и соавт., 2015 [50] A. Koupparis et al., 2015 [50]	102	68	–	71 (70)	Илеоконduit – 91 Ортогипическая цистопластика – 11 Ileal conduit – 91 Orthotopic cystoplasty – 11	–	–	–	8	22,5	8,8

освоения операции, позволял достичь хороших результатов. Поэтому в ранних работах, сравнивающих ОРЦ и РАРЦ, демонстрировался заметный уклон в сторону выбора менее распространенной опухоли мочевого пузыря в роботических группах [15, 57]. Начинающие хирурги, как правило, отбирают пациентов по строгим правилам. Однако с увеличением опыта они стараются оперировать более сложные случаи, что может привести к увеличению морбидности РАРЦ. Противопоказаниями к РАРЦ являются высокий индекс массы тела и спаечный процесс вследствие предыдущих абдоминальных вмешательств, которые не позволяют выполнить безопасный доступ. Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями также не подходят для проведения РАРЦ, так как длительная инсuffляция брюшной полости в положении Тренделенбурга приводит к повышенному риску гиперкапнии.

Методы интракорпоральной деривации мочи

При РАРЦ используются различные методы деривации мочи. Интракорпоральный илеоконduit выполняется согласно установленным принципам открытого доступа [49, 58, 59], используя один интактный тубулярный сегмент тонкой кишки определенной длины с рефлюксирующими мочеточниково-кишечными анастомозами. F.S. Azzouni и соавт. [49] сообщили о первых 100 случаях РАРЦ с интракорпоральным илеокондуитом с использованием техники Marionette, предложенной К.А. Guru и соавт. [60]. Среднее время этого этапа операции составило 123 мин. Гастроинтестинальные осложнения, потребовавшие интервенций, включали 1 обструкцию тонкой кишки, 1 желудочно-кишечное кровотечение и интестинальную фистулу. Выполнены 5 пункционных нефростомий из-за подтекания мочи ($n = 1$) и гидроуретеронефроза ($n = 4$).

Оптимальный ортотопический илеальный резервуар должен соответствовать проверенным временем принципам: иметь большую емкость, низкое давление и высокую комплаентность и позволять адекватное мочеиспускание без остаточной мочи [54]. В настоящее время применяются различные варианты интракорпорального формирования ортотопических илеальных резервуаров [40, 45, 47, 49, 53, 61–63]. Большинство (73–86 %) пациентов в этих сериях были мужчинами [40, 61–63]. Среднее время операции составило 305–477 мин, частота осложнений – 28–36 % ретроспективно. Наиболее часто используются методика Штудера или модифицированные U-образные резервуары с тубулярным участком, в который имплантируются мочеточники. Встречаются публикации о робот-ассистированном W-образном резервуаре и цистопластике по методу клиники Padua [62, 63]. Уже изучены отдаленные функциональные данные и результаты качества жизни для идентификации оптимальной конфигу-

рации резервуара. M.N. Jonsson и соавт. рекомендуют вначале выполнить уретерокишечные анастомозы, затем формировать резервуар [64]. G. Simone и соавт. при интракорпоральной деривации мочи по методу клиники Padua и R.S. Pruthi и соавт. при формировании илеального резервуара используют металлические степлеры [59, 62]. Уродинамические данные интракорпорально сформированного резервуара демонстрировали отсутствие детрузорной активности, нормальную комплаентность и средний объем 514 мл [65]. Среди 132 пациентов, подвергнутых 2 конфигурациям резервуара, 85 % больных использовали 0–1 прокладку в день [40]. В серии данных 62 пациентов, которые подвергнуты ортотопической цистопластике, M.N. Jonsson и соавт. обнаружили, что 88 % больных не использовали прокладки в течение дня и 58 % не нуждались в них ночью [64]. Эти функциональные результаты являются схожими с таковыми, полученными после открытых операций.

Опыт интракорпоральной континентной кожной деривации мочи лимитирован. A.C. Goh и соавт. впервые выполнили подобную операцию роботическим доступом, во время которой применили основные принципы модифицированного резервуара по Indiana pouch [66, 67]. При этом правую толстую кишку и терминальный участок подвздошной кишки резецируют, выполняют анастомоз «конец-в-бок» с помощью степлера. Толстую кишку детубуляризуют, складывают в виде шара и ручным швом формируют резервуар. Катетеризируемый канал также формируют интракорпорально и стому выводят наружу в области пупка или в правой подвздошной области. В сериях из 10 случаев с интракорпоральным резервуаром по Indiana pouch число осложнений высокой степени тяжести (20 %) было сравнимым [68]. Двум пациентам пришлось антеградно установить стент при стриктуре мочеточника, 1 больному выполнена роботическая реимплантация мочеточника в кишку. Все пациенты в этой серии были континентными без сложностей с катетеризацией резервуара.

Стоимость радикальной цистэктомии

В литературе имеются несколько работ, сравнивающих стоимость ОРЦ и РАРЦ. Сравнительный анализ результатов 1444 ОРЦ и 224 РАРЦ показал, что РАРЦ была на 3,797 долларов США дороже, чем ОРЦ ($p = 0,023$) [69]. J.J. Leow и соавт. сравнили результаты 34672 ОРЦ и 2101 РАРЦ. По их данным, РАРЦ была дороже на 4,326 долларов США по отношению к 90-дневным затратам ($p = 0,004$) [70]. Операционные расходы были выше для РАРЦ в первую очередь из-за увеличения продолжительности операции, в то время как ОРЦ имела более высокие расходы, связанные с переливанием крови и более длительной госпитализацией. R. Lee и соавт. провели анализ стоимости РАРЦ из 3 институтов

и продемонстрировали, что она постепенно снижается за счет уменьшения времени операции с накоплением опыта и более короткими сроками госпитализации [71].

Заключение

Робот-ассистированная РЦ — современный малоинвазивный метод лечения больных мышечно-инвазивным РМП. Накопление опыта и усовершенствование

техники РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи позволяют достичь сравнительно лучших функциональных результатов с меньшим числом послеоперационных осложнений по сравнению с ОРЦ. При РАРЦ наиболее часто выполняемым способом отведения мочи является илеальный конduit, однако увеличивается опыт робот-ассистированной интракорпоральной ортотопической цистопластики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
2. Leow J.J., Bedke J., Chamie K. et al. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37(1):61–83. DOI: 10.1007/s00345-018-2606-y.
3. Sánchez de Badajoz E., Gallego Perales J.L., Reche Rosado A. et al. Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: case report. *J Endourol* 1995;9:59–62. DOI: 10.1089/end.1995.9.59.
4. Gill I.S., Fergany A., Klein E.A. et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases. *Urology* 2000;56:26–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00598-7.
5. Gill I.S., Kaouk J.H., Meraney A.M. et al. Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. *J Urol* 2002;168:13–8. DOI: 10.1097/00005392-200207000-00005.
6. Hemal A.K., Kolla S.B., Wadhwa P. et al. Laparoscopic radical cystectomy and extracorporeal urinary diversion: a single center experience of 48 cases with three years of follow-up. *Urology* 2008;71(1):41–6. DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.056.
7. Menon M., Hemal A.K., Tewari A. et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92:232–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x.
8. Menon M., Hemal A.K., Tewari A. et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion in female patients: technique with preservation of the uterus and vagina. *J Am Coll Surg* 2004;198(3):386–93. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.010.
9. Zehnder P., Gill I.S. Cost-effectiveness of open versus laparoscopic versus robotic-assisted laparoscopic cystectomy and urinary diversion. *Curr Opin Urol* 2011;21:415–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283490582.
10. Woods M.E., Wiklund P., Castle E.K. Robot-assisted radical cystectomy: recent advances and review of the literature. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):125–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328336258f.
11. Raza S.J., Tawfeeq M., Al-Daghmin A., Guru K.A. Robot-assisted intracorporeal urinary diversion: where do we stand in 2014? *Urol Clin North Am* 2014;41(4):503–9. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.07.005.
12. Collins J.W., Wiklund N.P. Totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: optimizing total outcomes. *BJU Int* 2014;114(3):326–33. DOI: 10.1111/bju.12558.
13. Smith A., Kurpad R., Lal A. et al. Cost analysis of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010;183(2):505–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.09.081.
14. Pruthi R.S., Wallen E.M. Robotic-assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):310–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.067.
15. Wang G.J., Barocas D.A., Raman J.D., Scherr D.S. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int* 2008;101(1):89–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07212.x.
16. Nix J., Smith A., Kurpad R. et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010;57(2):196–201. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.024.
17. Martin A.D., Nunez R.N., Castle E.P. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a complete cost analysis. *Urology* 2011;77(3):621–5. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.502.
18. Li K., Lin T., Fan X. et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev* 2013;39(6):551–60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.11.007.
19. Parekh D.J., Messer J., Fitzgerald J. et al. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013;189(2):474–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.077.
20. Bochner B.H., Dalbagni G., Sjoberg D.D. et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.043.
21. Khan M.S., Gan C., Ahmed K. et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016;69(4):613–21. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.038.
22. Yuh B., Wilson T., Bochner B. et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):402–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.008.
23. Raza S.J., Wilson T., Peabody J.O. et al. Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2015;68(4):721–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.021.
24. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
25. Ghoneim M.A., Abdel-Latif M., El-Mekresh M. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008;180(1):121–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.024.
26. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
27. Collins J.W., Tyrizis S., Nyberg T. et al. Robot-assisted radical cystectomy: description of an evolved approach to radical cystectomy. *Eur Urol* 2013;64(4):654–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.020.

28. Novara G., Svatek R.S., Karakiewicz P.I. et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183(6):2165–70. DOI: 10.1016/j.urol.2010.02.021.
29. 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.
30. Snow-Lisy D.C., Campbell S.C., Gill I.S. et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long-term oncologic outcomes. *Eur Urol* 2014;65(1):193–200. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.021.
31. Nguyen D.P., Al Hussein Al Awamlh B., Wu X. et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):399–405. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.003.
32. Smith N.D., Castle E.P., Gonzalgo M.L. et al. The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU Int* 2015;115(2):198–205. DOI: 10.1111/bju.12699.
33. Parekh D.J., Reis I.M., Castle E.P. et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6.
34. Venkatramani V., Reis I.M., Castle E.P. et al. Predictors of recurrence, progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR trial with a 3-year follow up. *J Urol* 2020;203(3):522–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000000565.
35. Faraj K.S., Abdul-Muhsin H.M., Rose K.M. et al. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: over 10 years of the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2019;37(12):862–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.07.019.
36. Hussein A.A., Elsayed A.S., Aldhaam N.A. et al. Ten-year oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol* 2019;202(5):927–35. DOI: 10.1097/JU.0000000000000386.
37. Richards K.A., Kader K., Pettus J.A. et al. Does initial learning curve compromise outcomes for robot-assisted radical cystectomy? A critical evaluation of the first 60 cases while establishing a robotics program. *J Endourol* 2011;25(9):1553–8. DOI: 10.1089/end.2010.0630.
38. Sharma N.L., Papadopoulos A., Lee D. et al. First 500 cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy from a single UK centre: learning curves of two surgeons. *BJU Int* 2011;108(5):739–47. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09941.x.
39. Hayn M.H., Hellenenthal N.J., Hussain A. et al. Does previous robot-assisted radical prostatectomy experience affect outcomes at robot-assisted radical cystectomy? Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Urology* 2010;76(5):1111–6. DOI: 10.1016/j.urol.2010.05.010.
40. Desai M.M., Gill I.S., de Castro Abreu A.L. et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. *J Urol* 2014;192(6):1734–40. DOI: 10.1016/j.urol.2014.06.087.
41. Honore M., Roberts M.J., Morton A. et al. Outcomes and learning curve for robot-assisted radical cystectomy: an Austrian experience. *ANZ J Surg* 2019;89(12):1593–8. DOI: 10.1111/ans.15413.
42. 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.
43. Novara G., de Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914–21. DOI: 10.1016/j.urol.2009.05.032.
44. Chan K.G., Collins J.W., Wiklund N.P. Robot-assisted radical cystectomy: extracorporeal vs intracorporeal urinary diversion. *J Urol* 2015;193(5):1467–9. DOI: 10.1016/j.urol.2015.02.042.
45. Ahmed K., Khan S.A., Hayn M.H. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2014;65(2):340–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.042.
46. Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S. et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy – does operative approach matter? *J Urol* 2013;189(2):541–7. DOI: 10.1016/j.urol.2013.02.022.
47. Abreu A.L., Chopra S., Azhar R.A. et al. Robotic radical cystectomy and intracorporeal urinary diversion: the USC technique. *Indian J Urol* 2014;30(3):300–6. DOI: 10.4103/0970-1591.
48. Tyritzis S.I., Hosseini A., Collins J. et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. *Eur Urol* 2013;64(5):734–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.050.
49. Azzouni F.S., Din R., Rehman S. et al. The first 100 consecutive, robot-assisted, intracorporeal ileal conduits: evolution of technique and 90-day outcomes. *Eur Urol* 2013;63(4):637–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.055.
50. Koupparis A., Villeda-Sandoval C., Weale N. et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: impact on an established enhanced recovery protocol. *BJU Int* 2015;116(6):924–31. DOI: 10.1111/bju.13171.
51. Pyun J.H., Kim H.K., Cho S. et al. Robot-assisted radical cystectomy with total intracorporeal urinary diversion: comparative analysis with extracorporeal urinary diversion. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(5):349–55. DOI: 10.1089/lap.2015.0543.
52. Ahmadi N., Ashrafi A.N., Hartman N. et al. Use of indocyanine green to minimize uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int* 2019;124(2):302–7. DOI: 10.1111/bju.14733.
53. Tan W.S., Lamb B.W., Tan M.Y. et al. In-depth critical analysis of complications following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol Focus* 2017;3(2–3):273–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.002.
54. Studer U.E., Burkhard F.C., Schumacher M. et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J Urol* 2006;176(1):161–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8.
55. Shah S.H., Movassaghi K., Skinner D. et al. Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: the University of Southern California experience. *Urology* 2015;86(1):87–91. DOI: 10.1016/j.urol.2015.03.014.
56. Ahmed Y.E., Hussein A.A., May P.R. et al. Natural history, predictors and management of ureteroenteric strictures after robot-assisted radical cystectomy. *J Urol* 2017;198(3):567–74. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3339.
57. Rhee J.J., Lebeau S., Smolkin M., Theodorescu D. Radical cystectomy with ileal conduit diversion: early prospective evaluation of the impact of robotic assistance. *BJU Int* 2006;98(5):1059–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06372.x.
58. Goh A.C., Gill I.S., Lee D.J. et al. Robotic intracorporeal orthotopic ileal neobladder: replicating open surgical principles. *Eur Urol* 2012;62(5):891–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.052.
59. Pruthi R.S., Nix J., McRackan D. et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 2010;57(6):1013–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.028.
60. Guru K.A., Mansour A.M., Nyquist J. Robot-assisted intracorporeal ileal conduit “Marionette” technique. *BJU Int* 2010;106(9):1404–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09772.x.
61. Schwentner C., Sim A., Balbay M.D. et al. Robot-assisted radical cystectomy and intracorporeal neobladder formation: on the way to a standardized procedure.

- World J Surg Oncol 2015;13(1):3.
DOI: 10.1186/1477-7819-13-3.
62. Simone G., Papalia R., Misuraca L. et al. Robotic intracorporeal Padua ileal bladder: surgical technique, perioperative, oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2018;73(6):934–40.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.10.018.
 63. Hussein A.A., Ahmed Y.E., Kozlowski J.D. et al. Robot-assisted approach to “W”-configuration urinary diversion: a step-by-step technique. *BJU Int* 2017;120(1):152–7.
DOI: 10.1111/bju.13824.
 64. Jonsson M.N., Adding L.C., Hosseini A. et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2011;60(5):1066–73.
DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.035.
 65. Satkunasingam R., Santomauro M., Chopra S. et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder: urodynamic outcomes, urinary function, and health-related quality of life. *Eur Urol* 2016;69(2):247–53.
DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.041.
 66. Goh A.C., Aghazadeh M.A., Krasnow R.E. et al. Robotic intracorporeal continent cutaneous urinary diversion: primary description. *J Endourol* 2015;29(11):1217–20.
DOI: 10.1089/end.2014.0750.
 67. Rowland R.G., Mitchell M.E., Bihle R. et al. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987;137(6):1136–9.
DOI: 10.1016/s0022-5347(17)44428-4.
 68. Desai M.M., Simone G., de Castro Abreu A.L. et al. Robotic intracorporeal continent cutaneous diversion. *J Urol* 2017;198(2):436–44.
DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.091.
 69. Yu H.Y., Hevelone N.D., Lipsitz S.R. et al. Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol* 2012;61(6):1239–44.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.032.
 70. Leow J.J., Reese S.W., Jiang W. et al. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population – based analysis in the United States. *Eur Urol* 2014;66(3):569–76.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.029.
 71. Lee R., Chughtai B., Herman M. et al. Cost-analysis comparison of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy (RC) vs open RC. *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):976–83.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10468.x.

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Р.Р. Болотоков: анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

R.R. Bolokotov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

Р.Р. Болотоков / R.R. Bolokotov: <https://orcid.org/0000-0002-2184-5809>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.05.2020. Принята к публикации: 19.06.2020.

Article submitted: 23.05.2020. Accepted for publication: 19.06.2020.

Факторы риска и методы профилактики лимфогенных осложнений при онкоурологических операциях на органах малого таза (систематический обзор)

С.В. Котов^{1, 2}, А.О. Простомолотов^{1, 2}, Р.И. Гуспанов^{1, 2}, М.С. Жиллов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Артём Олегович Простомолотов artem.prostomolotov@mail.ru

Радикальная простатэктомия и цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией являются наиболее распространенными операциями в онкоурологии, и развитие лимфатических осложнений, таких как лимфоцеле, лимфоррея и лимфедема, часто осложняет их выполнение. Однако не все лимфатические осложнения проявляются клинически и требуют хирургического вмешательства. Существует множество факторов риска и методов профилактики лимфогенных осложнений при онкоурологических операциях на органах малого таза. В настоящем обзоре рассмотрены потенциально провоцирующие факторы, которые следует учитывать при проведении онкоурологических вмешательств в малом тазу, а также методы их профилактики, позволяющие свести к минимуму образование лимфогенных осложнений.

Ключевые слова: лимфоцеле, лимфоррея, радикальная простатэктомия, радикальная цистэктомия, тазовая лимфодиссекция

Для цитирования: Котов С.В., Простомолотов А.О., Гуспанов Р.И., Жиллов М.С. Факторы риска и методы профилактики лимфогенных осложнений при онкоурологических операциях на органах малого таза (систематический обзор). Онкоурология 2020;16(2):144–51.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-144-151



Risk factors and methods for prevention of lymphogenic complications in oncurological operations in pelvic area (systematic review)

S. V. Kotov^{1, 2}, A. O. Prostomolotov^{1, 2}, R. I. Guspanov^{1, 2}, M. S. Zhilov¹

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Radical prostatectomy and cystectomy with pelvic lymphatic dissection are the most common operations in oncurology. Development of lymphatic complications, such as lymphocele, lymphorrhea and lymphedema, often complicates their implementation. However, not all lymphatic complications manifest themselves clinically and require surgical treatment. There are many risk factors and methods for preventing lymphogenic complications during oncurological operations in the pelvic area. In this article, we will review potential provocative factors that should be considered when performing oncurological interventions in the pelvis, as well as methods for their prevention, which can minimize the lymphogenic complications.

Key words: lymphocele, lymphorrhea, radical prostatectomy, radical cystectomy, pelvic lymphatic dissection

For citation: Kotov S. V., Prostomolotov A. O., Guspanov R. I., Zhilov M. S. Risk factors and methods for prevention of lymphogenic complications in oncurological operations in pelvic area (systematic review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):144–51. (In Russ.).

Введение

Выполнение тазовой лимфодиссекции является неотъемлемой частью хирургического лечения онкоурологических больных. Комплексное хирургическое стадирование, включающее лимфодиссекцию, позволяет в полном объеме провести лечение, определить степень распространения заболевания, необходимость

в адъювантной терапии и максимально снизить риск развития рецидива [1, 2]. При выполнении объемных операций на органах малого таза, таких как радикальная простатэктомия (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ), радикальная цистэктомия с ТЛАЭ, существуют определенные риски, связанные непосредственно с хирургическим вмешательством: повреждение сосудов

брюшной полости и малого таза, травма мочеточника и прямой кишки. Среди вторичных послеоперационных осложнений чаще всего встречаются образование лимфатических кист, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболия легочной артерии. Проведение ТЛАЭ при этих операциях увеличивает сложность оперативного пособия и частоту возникновения возможных осложнений. В исследовании G. Ploussard и соавт. выяснили, что 3–8 % от общего числа всех периоперационных осложнений напрямую связано с выполнением тазовой лимфодиссекции, а также обнаружили, что самым распространенным осложнением было образование лимфатических кист (лимфоцеле). Большинство лимфатических кист, образовавшихся в послеоперационном периоде, были бессимптомными и не требовали лечения [3].

Образование лимфатических кист, а также связанное с ним развитие вторичных осложнений, увеличивает длительность и количество повторных госпитализаций [4]. В настоящем систематическом обзоре рассмотрим потенциальные факторы, которые могут повлиять на развитие лимфатических осложнений после выполнения тазовой лимфодиссекции, такие как периоперационная антикоагулянтная профилактика, доступ при оперативном вмешательстве, объем диссекции лимфатических узлов (ЛУ), использование энергетических методов лигирования лимфатических сосудов и гемостатических материалов, формирование брюшинного лоскута, установка страховых дренажей в полость малого таза.

Эпидемиология

Истинная частота образования лимфатических кист мало изучена, так как большинство из них клинически протекают бессимптомно и далеко не всем пациентам после оперативного вмешательства выполняют визуализирующие методы обследования. В исследовании, проведенном W.Y. Khoder и соавт., частота образования лимфатических кист составила 26 % (у 304 из 1163 пациентов, которым выполнили позадилоночную РПЭ (ПлРПЭ) с ТЛАЭ). Лимфатические кисты выявляли с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза. Лишь у 28 (9 %) из 304 пациентов они вызвали клиническую симптоматику и потребовали проведения оперативного вмешательства [5].

В работе V. Novotny и соавт. описано 516 случаев выполнения радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией, после которых частота образования лимфатических кист составила 8,1 % ($n = 42$). В связи с развитием симптоматических лимфатических кист хирургическому вмешательству подверглись 14 (2,7 %) из 42 пациентов [6].

С января 2017 г. по декабрь 2019 г. включительно в университетской клинической больнице № 1 РНИМУ

им. Н.И. Пирогова было выполнено 187 РПЭ с тазовой лимфодиссекцией, из них 136 — ПлРПЭ и 51 — лапароскопические РПЭ (ЛРПЭ). Общая частота образования лимфатических кист составила 14,9 % ($n = 28$): в группе ПлРПЭ кисты сформировались у 22 (16,17 %) пациентов, в группе ЛРПЭ — у 6 (11,7 %). Из 28 пациентов, у которых развилось лимфоцеле, у 20 (71,4 %) больных наблюдалось спонтанное разрешение, 8 (28,6 %) пациентам потребовалось хирургическое вмешательство.

Также в университетской клинической больнице № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова было выполнено 37 радикальных цистэктомий с тазовой лимфодиссекцией. Общая частота образования лимфатических кист составила 18,9 % ($n = 7$). Из них у 5 (71,5 %) пациентов наблюдалось спонтанное разрешение лимфоцеле, 2 (28,5 %) больным потребовалось хирургическое вмешательство.

Патофизиология

Лимфатические кисты были впервые описаны в статье N. Mori в 1955 г. [7]. Лимфоцеле — скопление свободной лимфатической жидкости в ограниченном пространстве (между тканями и органами) в месте, где была выполнена лимфодиссекция: по ходу подвздошных кровеносных сосудов, в obturatorной ямке, в предпузырном пространстве. Стенки лимфатических сосудов практически не содержат гладкую мускулатуру и не способны к вазоконстрикции. При выполнении лимфодиссекции происходит активация факторов свертывания в лимфе, это приводит к закрытию поврежденного афферентного лимфатического сосуда. Если повреждение лимфатических сосудов незначительное, могут образовываться коллатеральные лимфатические сосуды, по которым будет оттекать лимфа. При обширном повреждении и недостаточном лигировании афферентных лимфатических сосудов они могут оставаться открытыми на срок до 48 ч после операции и приводить к развитию лимфогенных осложнений (лимфоцеле, лимфедема и лимфорея) [8]. Лимфатические кисты, образующиеся после операции, — псевдоцисты, поскольку в составе их стенки отсутствует эпителиальная выстилка, а стенкой кисты является плотная соединительнотканная оболочка, которая сформировалась из свернувшихся фибриновых сгустков [9].

Антикоагулянтная профилактика

Наиболее важным нехирургическим фактором риска развития лимфатических осложнений является периоперационная антикоагулянтная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений. Цель периоперационной антикоагулянтной профилактики — уменьшение рисков развития жизнеугрожающих венозных тромбоэмболических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии.

В исследовании R. Tomić и соавт. у пациентов, получавших предоперационную инъекцию гепарина, наблюдалось увеличение объема и длительности лимфорей, что способствовало возрастанию частоты образования лимфатических кист в 7 раз [10]. Аналогично в проспективном анализе, проведенном M.A. Orvieto и соавт., высокая частота лимфоцеле (51 %) в этой группе могла быть связана с использованием низкомолекулярных гепаринов в периоперационном периоде [11]. Поскольку в лимфе также содержатся факторы свертывания, применение низкомолекулярных гепаринов может оказывать существенное влияние на время закрытия афферентных лимфатических сосудов и увеличивать частоту развития лимфатических осложнений. Тем не менее у пациентов, которым вводят инъекции низкомолекулярных гепаринов для предотвращения венозных тромбоэмболических осложнений, могут развиваться тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии вторично по отношению к образованию лимфатических кист вследствие нарушения венозного кровотока в малом тазу.

D. Kropfl и соавт. продемонстрировали, что инъекции гепарина в верхнюю конечность приводили к меньшему объему и длительности лимфорей, а также к минимальной концентрации гепарина в лимфе по сравнению с инъекциями в нижнюю конечность [12]. Однако прямая взаимосвязь между проведением антикоагулянтной профилактики и образованием лимфатических кист отсутствует. Результаты исследований показали, что нет различий в частоте образования лимфатических кист между пациентами, которые получали или не получали инъекции гепарина при выполнении РПЭ с тазовой лимфодиссекцией [13, 14]. В целом можно утверждать, что риск развития венозных тромбоэмболических осложнений должен перевешивать потенциальный риск развития лимфатических осложнений при планировании периоперационной антикоагулянтной профилактики низкомолекулярным гепарином, особенно если у пациента имеется высокий риск периоперационных венозных тромбоэмболических осложнений.

Трансперитонеальный и экстраперитонеальный хирургические доступы

Одним из главных потенциальных факторов риска развития лимфатических осложнений является хирургический доступ, осуществляемый при выполнении оперативного вмешательства на органах малого таза. Традиционно при проведении операций в полости малого таза используется либо трансперитонеальный, либо экстраперитонеальный доступ. Накопленный опыт открытых РПЭ позволяет предположить, что трансперитонеальный доступ из-за имеющейся более широкой поверхности для реабсорбции лимфы спо-

собствует меньшему проценту образования лимфатических кист. В опубликованных статьях F. Porpiglia и соавт., J.S. Chung и соавт. продемонстрировали более низкие показатели симптоматических лимфатических кист при трансперитонеальном доступе по сравнению с экстраперитонеальным [15, 16]. Обоснование и польза перитонеальной фенестрации подтверждены также в недавнем метаанализе, в котором систематически проанализированы исследования, посвященные трансплантации почки [17].

В настоящее время робот-ассистированная РПЭ (РАРПЭ) является наиболее часто используемой операцией при локализованном раке предстательной железы, при этом трансперитонеальный доступ более распространен по сравнению с экстраперитонеальным. В когортном исследовании, проведенном D. Horovitz и соавт., сообщалось, что при сравнении экстраперитонеального ($n = 671$) и трансперитонеального ($n = 671$) доступов при РАРПЭ с ТЛАЭ не выявлено достоверных различий в частоте образования симптоматических лимфатических кист: 19 (2,83 %) и 10 (1,49 %) пациентов соответственно (статистический показатель $p = 0,09$) [18]. Отмечено, что при трансперитонеальном доступе удалено большее количество ЛУ, а также выше процент обнаружения метастазов в ЛУ. В одноцентровом исследовании M. Froehner и соавт. установили, что при выполнении ПлРПЭ с ТЛАЭ ($n = 2438$) и РАРПЭ с ТЛАЭ ($n = 296$) частота образования симптоматических лимфатических кист составила 4,9 и 4,7 % соответственно [19]. K.C. Zorn и соавт. также не обнаружили существенных различий в проценте формирования лимфатических кист при выполнении тазовой лимфодиссекции во время РПЭ, осуществляемой экстраперитонеальным или трансперитонеальным доступом: 2,5 и 2,0 % соответственно [20].

В своем исследовании F. Jentzmik и соавт. выполнили экстраперитонеальную ($n = 48$) и трансперитонеальную ($n = 47$) радикальную цистэктомию с ТЛАЭ. Частота образования лимфатических кист в 1-й группе составила 12,5 % ($n = 6$), во 2-й группе лимфатических кист не отмечено ($p = 0,014$) [21].

В целом роль экстраперитонеального или трансперитонеального доступа в развитии, профилактике лимфатических осложнений остается противоречивой и сомнительной. Несмотря на то что есть бесспорная польза от реабсорбирующей способности брюшины с точки зрения минимизации формирования лимфатических кист, но в какой степени не ясно, так как лимфоцеле все еще образуются после трансперитонеального хирургического доступа.

Расширенная и стандартная тазовая лимфодиссекция

Одним из очевидных факторов, который может потенциально увеличивать риск развития лимфатических

осложнений, является количество удаленных ЛУ во время тазовой лимфодиссекции. Чем больше количество удаленных ЛУ, тем больше вероятность травмы и постоянного лимфотока из афферентных лимфатических сосудов. Расширенная тазовая лимфодиссекция дает прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными способами в настоящее время. По рекомендациям Европейской ассоциации урологов расширенная тазовая лимфодиссекция включает удаление ЛУ, которые расположены по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирательной ямке краниально и каудально от запирательного нерва, медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии [22].

В исследовании, проведенном U. Capitanio и соавт., были проанализированы прогностические факторы развития лимфоцеле после ПЛРПЭ с тазовой лимфодиссекцией и обнаружены 2 предиктора: возраст пациента на момент операции и количество удаленных ЛУ во время ТЛАЭ. Авторы указали, что для прогнозирования образования лимфатических кист пороговым количеством удаленных ЛУ было 20. Для каждого ЛУ, удаленного дополнительно к пороговому значению, показатель образования лимфатических кист увеличивался на 5 % [23].

В исследовании В.Е. Yuh и соавт. была выполнена РАРПЭ в 1-й группе с расширенной ТЛАЭ ($n = 202$), во 2-й группе со стандартной ТЛАЭ ($n = 204$). Авторы сравнили группы по различным осложнениям, в частности по проценту формирования симптоматических лимфатических кист. Исследователи не отметили различий между 2 группами в процентном соотношении различных осложнений (в 1-й группе – 21,6 %, во 2-й – 22,8 %) и образовании симптоматических лимфатических кист (в 1-й группе – 2,9 %, во 2-й – 2,5 %). Интересно, что частота положительных ЛУ была выше в 1-й группе, чем во 2-й (12 % против 4 %) [24].

Однако проблема соотношения частоты образования лимфатических кист непосредственно с количеством удаленных ЛУ заключается в том, что у пациентов не существует стандартного количества ЛУ. У каждого человека их количество в фиброзно-жировой ткани малого таза разнится [25]. Кроме этого, фактическое количество удаленных ЛУ также может зависеть от способа, которым патологоанатомы оценивают ЛУ малого таза, особенно при раке мочевого пузыря [26].

Вклад расширенной ТЛАЭ в формировании лимфатических кист остается сомнительным и в дальнейшем нуждается в долгосрочных исследованиях. Тем не менее, если пациенту необходимо провести тазовую лимфодиссекцию, рекомендуется выполнение расширенной ТЛАЭ, так как онкологические риски перевешивают потенциальный риск образования лимфатических кист.

Метастатическое поражение лимфатических узлов

Следующим потенциальным фактором риска, связанным с развитием лимфатических осложнений после тазовой лимфодиссекции, является наличие метастатического поражения ЛУ (ЛУ+). Различные исследования демонстрируют противоречивые результаты, касающиеся образования лимфатических кист и их связи с наличием метастазов в ЛУ. В исследованиях М.А. Orvieto и соавт. ($p = 0,03$) и J.Y. Lee и соавт. ($p = 0,041$) сообщалось, что при поражении ЛУ опухолевым процессом увеличивается риск образования лимфатических кист после РАРПЭ с ТЛАЭ [11, 27]. Аналогично в исследовании Н. Danuser и соавт. у пациентов с ЛУ+, которым была выполнена ПЛРПЭ или РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ, выявлено большее количество симптоматических лимфатических кист, в дальнейшем потребовавших лечения, чем у пациентов с отсутствием метастатического поражения ЛУ (ЛУ–) (10 и 2 % соответственно; $p < 0,02$). Кроме этого, у пациентов с ЛУ– была более низкая тенденция к формированию лимфатических кист, чем у пациентов с ЛУ+ (5 и 14 % соответственно; $p = 0,06$) [28]. Это соотношение не зависело от хирургической техники, а также не было статистического различия в патологической стадии между группами.

В настоящее время нет четкого ответа относительно того, имеет ли статус ЛУ прямую связь с образованием лимфатических кист. Тем не менее ЛУ+ напрямую соотносится со степенью тазовой лимфодиссекции. Это означает, что, если до операции ожидается вовлечение ЛУ, у оперирующего хирурга больше шансов сделать более широкую лимфодиссекцию, тем самым увеличив потенциальный риск развития лимфатических осложнений.

Методы лигирования лимфатических сосудов и лимфостатические средства

Использование лимфостатических средств, различных энергетических инструментов и клипс может повлиять на вероятность развития лимфатических осложнений. Тщательное лигирование афферентных лимфатических сосудов может свести к минимуму образование лимфатических кист. До сих пор ведутся споры относительно того, какой тип лигирования является наиболее эффективным при выполнении лимфодиссекции. В исследовании, проведенном G.N. Vox и соавт., на грудном лимфатическом протоке свиней сравнивались различные инструменты, предназначенные для лигирования лимфатических сосудов при выполнении лапароскопических операций. Монополярные, биполярные и ультразвуковые энергетические инструменты сравнивали по способности лигировать грудной проток. С помощью аппарата, который повышал давление в грудном протоке после лигирования различными инструментами, проводилась оценка

герметичности. Результаты показали, что монополярные инструменты были худшими в герметизации грудного протока, а биполярные и ультразвуковые инструменты лигировали его с давлением в 6–9 раз больше, чем монополярные [29].

В проспективном рандомизированном исследовании P. Grande и соавт. сравнили 220 случаев РАРПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией. В 1-й группе ($n = 110$) использовали титановые клипсы, во 2-й группе ($n = 110$) – биполярный инструмент. Частота образования симптоматических лимфатических кист была схожей: 5 % в 1-й, 4 % во 2-й группе [30].

Поскольку в лимфе также содержатся факторы свертывания, использование гемостатических средств, таких как TachoSil®, в сочетании с клипсами и биполярными инструментами может уменьшить время закрытия афферентных лимфатических сосудов и снизить частоту образования лимфатических кист. В проспективном рандомизированном исследовании A. Simonato и соавт. указали на значительное уменьшение частоты случаев развития лимфоцеле при применении TachoSil®. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым была выполнена ПлРПЭ с расширенной ТЛАЭ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 30$) – стандартная методика выполнения операции с использованием TachoSil® и 2-я ($n = 30$) – стандартная методика без применения TachoSil®. Обнаружено, что в 1-й группе частота образования лимфатических кист была меньше, чем во 2-й: 5 (16 %) и 19 (63 %) случаев соответственно ($p = 0,0013$) [31].

Тазовая лимфодиссекция с тщательным лигированием афферентных лимфатических сосудов с использованием клипс и биполярных инструментов может минимизировать риск развития лимфатических осложнений. Однако, если процент их остается на достаточно высоком уровне даже при тщательной методике лигирования лимфатических сосудов, разумно применение этих методов в сочетании с фибриновыми средствами.

Установка страховых дренажей

Установка страховых дренажей после оперативного вмешательства также является методом, позволяющим избежать образования лимфатических кист. Использование дренажей остается спорным вопросом, так как они увеличивают дискомфорт пациента, способствуют присоединению инфекций и требуют постоянного обезболивания. Все эти факторы приводят к увеличению продолжительности пребывания пациента в стационаре, что, в свою очередь, ведет к возрастанию расходов на его лечение. В проспективном рандомизированном исследовании H. Danuser и соавт. сравнивали 3 группы пациентов: в 1-й группе ($n = 66$) дренаж удаляли на 7-е сутки; во 2-й ($n = 66$) дренаж удаляли на 1-е сутки, в 3-й ($n = 73$) дренаж не устанавливали.

Всем пациентам выполнена ПлРПЭ с расширенной ТЛАЭ. Количество и частота сформированных лимфатических кист были следующими: в 1-й группе – 4 (6 %), во 2-й – 8 (12 %), в 3-й – 7 (10 %). Симптоматические лимфатические кисты чаще встречались во 2-й и 3-й группах. Отмечено, что более длительный период дренирования малого таза сводит к минимуму вероятность формирования симптоматических лимфоцеле [28].

Напротив, в исследовании J.Y. Lee и соавт. не отмечено корреляции установки страховых дренажей с образованием симптоматических лимфатических кист после экстраперитонеального доступа при РАРПЭ с тазовой лимфодиссекцией [27]. В большом ретроспективном исследовании, проведенном G.T. Gotto и соавт., показано, что количество размещенных страховых дренажей (с одной или с двух сторон) после ПлРПЭ или ЛРПЭ не повлияло на формирование симптоматических лимфатических кист [32].

В одноцентровом рандомизированном исследовании, проведенном A. Chapam и соавт., продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов, которым была выполнена трансперитонеальная РАРПЭ с тазовой лимфодиссекцией с отсутствием ($n = 92$) или установкой ($n = 97$) страховых дренажей: 2 (2,2 %) и 3 (4,1 %) случая соответственно ($p = 0,7$) [33].

Дренирование малого таза после РПЭ выполняется в целях предотвращения образования тазовых гематом и мочевого перитонита. Установка страховых дренажей после онкоурологических операций для профилактики формирования лимфатических кист была бы полезной, если бы страховые дренажи в малом тазу устанавливались на более длительный срок. Таким образом, если послеоперационный гемостаз был выполнен адекватно и сформирован надежный пузырно-уретральный анастомоз, вполне разумно отказаться от дренирования малого таза страховыми дренажами. Риски, связанные со страховыми дренажами, перевешивают их вероятную возможность предотвращать образование симптоматических лимфатических кист.

Формирование брюшинного лоскута

Формирование брюшинного лоскута является перспективным методом профилактики лимфогенных осложнений, поскольку такой прием позволяет создать постоянный отток лимфы из малого таза в брюшную полость, где в дальнейшем она подвергается реабсорбированию брюшиной. В своей работе J.U. Stolzenburg и соавт. выполнили двустороннюю перитонеальную фенестрацию в конце экстраперитонеальной РПЭ с тазовой лимфодиссекцией у 50 пациентов (1-я группа) и сравнивали результаты с данными 50 пациентов, у которых брюшина оставалась нетронутой (2-я группа).

Количество и частота сформированных лимфатических кист были следующими: в 1-й группе — 3 (6 %), во 2-й — 16 (32 %) ($p < 0,001$). В 1-й группе симптоматических лимфоцеле не наблюдалось, во 2-й группе количество сформированных симптоматических лимфатических кист составило 7 (14 %) [34].

В отечественном ретроспективном исследовании, проведенном К. М. Ньюшко и соавт., была выполнена ПЛРПЭ с расширенной ТЛАЭ у пациентов 1-й группы без лапаротомии ($n = 37$), 2-й группы с лапаротомией ($n = 22$). Результаты показали более высокие показатели ($p = 0,0026$) образования симптоматических лимфатических кист в 1-й группе по сравнению со 2-й (8 (21,6 %) и 1 (4,5 %) случаев соответственно). Также средняя длительность лимфореи у пациентов 2-й группы была ниже ($p = 0,027$), чем у больных 1-й группы [35].

В когортном исследовании, проведенном С. Lebeis и соавт., пациентам была выполнена трансперитонеальная РАРПЭ с расширенной или со стандартной ТЛАЭ в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 77$), во 2-й группе без его формирования ($n = 77$). Исследователи отметили, что в 1-й группе лимфатических кист не было, во 2-й группе развилось 9 (11,6 %) лимфоцеле и все они были симптоматическими ($p = 0,0033$). Среднее время от операции до проявления симптомов составило 30 дней [36]. Аналогичные данные получили F. Dal Mogo и соавт. Они выполнили трансперитонеальную РАРПЭ с расширенной или со стандартной ТЛАЭ в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 176$), во 2-й группе без его формирования ($n = 195$). Результаты продемонстрировали более высокие показатели ($p = 0,039$) образования симптоматических лимфатических кист во 2-й группе по сравнению с 1-й (8 (4,1 %) и 1 (0,6 %) случаев соответственно). Среднее время от операции до проявления симптомов составило 32 дня [37].

В недавно опубликованной работе J. U. Stolzenburg и соавт. выполнили трансперитонеальную ЛРПЭ или РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 193$), во 2-й группе без его формирования ($n = 193$). Частота образования бессимптомных и симптоматических лимфатических

кист в 1-й группе составила 2,07 % ($n = 4$) и 1,03 % ($n = 2$) ($p = 0,0058$), во 2-й группе — 8,3 % ($n = 16$) и 4,6 % ($n = 9$) соответственно ($p = 0,0322$) [38].

Формирование брюшинного лоскута — безопасный и эффективный метод профилактики возникновения лимфатических осложнений после выполнения тазовой лимфодиссекции. Реабсорбирующие способности брюшины могут помочь в уменьшении количества лимфы в малом тазу. Для подтверждения этих данных необходимо проведение мультицентровых рандомизированных и проспективных исследований в этой области.

Лечение

Большинство симптоматических и бессимптомных лимфатических кист объемом до 100 см³ спонтанно регрессируют. Однако лимфатические кисты, которые вызывают острую клиническую симптоматику, такую как боль в брюшной полости, лихорадка, кишечная непроходимость, уретерогидронефроз, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии, нуждаются в оперативном лечении [39]. Варианты хирургического вмешательства зависят от тяжести клинических симптомов, расположения, размера и степени инфицирования лимфатических кист, а также от общего состояния пациента.

Существуют несколько видов оперативного лечения: чрескожное дренирование лимфатической кисты под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полости кисты для ее опорожнения и последующее введение склерозирующих веществ, лапароскопическая марсупиализация кисты и редко используемая открытая методика [40].

Заключение

Хирурги, выполняющие операции на органах малого таза, должны знать о множестве факторов, которые могут способствовать формированию лимфогенных осложнений после выполнения тазовой лимфодиссекции. Все вышеизложенное определяет необходимость проведения научных исследований, мультидисциплинарного подхода к изучению факторов риска и методов профилактики лимфогенных осложнений после оперативных вмешательств на органах малого таза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Novara G., Ficarra V., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.044.
2. Yuh B., Artibani W., Heidenreich A. et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65(5):918–27. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.026.
3. Ploussard G., Briganti A., de la Taille A. et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications – a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014;65(1):7–16. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.057.
4. Patel V.R., Sivaraman A. Current status of robot-assisted radical prostatectomy: progress is inevitable. *Oncology* (Williston Park, NY) 2012;26(7):616–9, 622.
5. Khoder W.Y., Trottmann M., Buchner A. et al. Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy. *Int J Urol* 2011;18(9):638–43. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02797.x.
6. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007;51(2):397–401; discussion 401–2. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.014.
7. Mori N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obstet Gynecol Soc* 1955;2(2):178–203.
8. White M., Mueller P.R., Ferrucci J.T. et al. Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145(5):1065–9. DOI: 10.2214/ajr.145.5.1065.
9. Роговская Т.Т., Берлев И.В. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):72–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-72-79. [Rogovskaya T.T., Berlev I.V. Lymphatic cysts after gynecological cancer surgery: risk factors, diagnosis and treatment. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(4):72–9. (In Russ.)].
10. Tomic R., Granfors T., Sjödin J.G., Ohberg L. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28(3):273–5. DOI: 10.3109/00365599409181277.
11. Orvieto M.A., Coelho R.F., Chauhan S. et al. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection. *BJU Int* 2011;108(7):1185–90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x.
12. Kröpfl D., Krause R., Hartung R. et al. Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body. *Urol Int* 1987;42(6):416–23. DOI: 10.1159/000282006.
13. Sieber P.R., Rommel F.M., Agusta V.E. et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):869–71. DOI: 10.1097/00005392-199709000-00050.
14. Chalmers D.J., Scarpato K.R., Staff I. et al. Does heparin prophylaxis reduce the risk of venous thromboembolism in patients undergoing robot-assisted prostatectomy? *J Endourol* 2013;27(6):800–3. DOI: 10.1089/end.2012.0532.
15. Porpiglia F., Terrone C., Tarabuzzi R. et al. Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: experience of a single center. *Urology* 2006;68(2):376–80. DOI: 10.1016/j.urology.2006.02.039.
16. Chung J.S., Kim W.T., Ham W.S. et al. Comparison of oncological results, functional outcomes, and complications for transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's experience. *J Endourol* 2011;25(5):787–92. DOI: 10.1089/end.2010.0222.
17. Mihaljevic A.L., Heger P., Dezfouli S. et al. Prophylaxis of lymphocele formation after kidney transplantation via peritoneal fenestration: a systematic review. *Transpl Int* 2017;30(6):543–55. DOI: 10.1111/tri.12952.
18. Horovitz D., Lu X., Feng C. et al. Rate of symptomatic lymphocele formation after extraperitoneal vs transperitoneal robot-assisted radical prostatectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy. *J Endourol* 2017;31(10):1037–43. DOI: 10.1089/end.2017.0153.
19. Froehner M., Novotny V., Koch R. et al. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int* 2013;90:312–5. DOI: 10.1159/000345323.
20. Zorn K.C., Katz M.H., Bernstein A. et al. Pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications. *Urology* 2009;74:296–302. DOI: 10.1016/j.urology.2009.01.077.
21. Jentzmik F., Schostak M., Stephan C. et al. Extraperitoneal radical cystectomy with extraperitonealization of the ileal neobladder: a comparison to the transperitoneal technique. *World J Urol* 2010;28(4):457–63. DOI: 10.1007/s00345-009-0476-z.
22. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
23. Capitanio U., Pellucchi F., Gallina A. et al. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int* 2011;107(7):1095–101. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09580.x.
24. Yuh B.E., Ruel N.H., Mejia R. et al. Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(1):81–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11788.x.
25. Weingartner K., Ramaswamy A., Bittinger A. et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156(6):1969–71. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65406-5.
26. Bochner B.H., Cho D., Herr H.W. et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1286–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000137817.56888.d1.
27. Lee J.Y., Diaz R.R., Cho K.S. et al. Lymphocele after Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score-matching study. *Int J Urol* 2013;20(12):1169–76. DOI: 10.1111/iju.12144.
28. Danuser H., Di Pierro G.B., Stucki P. et al. Extended pelvic lymphadenectomy and various radical prostatectomy techniques: is pelvic drainage necessary? *BJU Int* 2013;111(6):963–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11681.x.
29. Box G.N., Lee H.J., Abraham J.B. et al. Comparative study of *in vivo* lymphatic sealing capability of the porcine thoracic duct using laparoscopic dissection devices. *J Urol* 2009;181(1):387–91. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.122.
30. Grande P., Di Pierro G.B., Mordasini L. et al. Prospective randomized trial comparing titanium clips to bipolar coagulation in sealing lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2017;71(2):155–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.006.
31. Simonato A., Varca V., Esposito M. et al. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study.

- J Urol 2009;182(5):2285–90.
DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.033.
32. Gotto G.T., Yunis L.H., Guillonneau B. et al. Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Int J Urol* 2011;18(4):291–6.
DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02710.x.
 33. Chenam A., Yuh B., Zhumkhawala A. et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2018;121(3):357–64.
DOI: 10.1111/bju.14010.
 34. Stolzenburg J.U., Wasserscheid J., Rabenalt R. et al. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. *World J Urol* 2008;26(6):581–6.
DOI: 10.1007/s00345-008-0327-3.
 35. Нюшко К.М., Крашенинников А.А., Темиргереев М.З. и др. Способ профилактики лимфорей и лимфокист у больных раком предстательной железы после хирургического лечения. Патент на изобретение RU 2674976 C2, 13.12.2018. Заявка № 2018111102 от 28.03.2018. [Nyushko K.M., Krashennnikov A.A., Temirgerееv M.Z. et al. Method of prevention of lymphorrhea and lymphocyst in patients with prostate cancer after surgical treatment. *Invention RU 2674976 C2*, 13.12.2018. Application No 2018111102 of 28.03.2018. (In Russ.)].
 36. Lebeis C., Canes D., Sorcini A. et al. Novel technique prevents lymphoceles after transperitoneal robotic-assisted pelvic lymph node dissection: peritoneal flap interposition. *Urol* 2015;85(6):1505–9.
DOI: 10.1016/j.urology.2015.02.034.
 37. Dal Moro F., Zattoni F. P.L.E.A.T. – Preventing lymphocele ensuring absorption transperitoneally: a robotic technique. *Urol* 2017;110:244–7.
DOI: 10.1016/j.urology.2017.05.031.
 38. Stolzenburg J.U., Arthanareeswaran V.K.A., Dietel A. et al. Four-point peritoneal flap fixation in preventing lymphocele formation following radical prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2018;1(5):443–8.
DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.004.
 39. Темиргереев М.З., Нюшко К.М., Сулейманов Э.А., Товгереева М.Я. Ранние и поздние послеоперационные осложнения радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(1):66–71.
DOI: 10.17116/onkolog2020901166. [Temirgerееv M.Z., Nyushko K.M., Suleimanov E.A. et al. Early and late postoperative complications of radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(1):66–71. (In Russ.)].
 40. Францев Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2015;4:113–20. [Frantsev D.Yu. Postoperative lymphatic pelvic cysts: analytical review. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal* 2015;4:113–20. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.В. Котов: составление общего плана обзора;
А.О. Простомолотов: обзор литературы по всем разделам, написание всех разделов обзора;
Р.И. Гуспанов: разработка дизайна обзора и его частей;
М.С. Жилов: обзор литературы по всем разделам.

Authors' contributions

S.V. Kotov: drafting of the general plan of the review;
A.O. Prostomolotov: literature review for all sections, writing all of the review sections;
R.I. Guspanov: development of the design of the review and its parts;
M.S. Zhilov: literature review for all sections.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
А.О. Простомолотов / A.O. Prostomolotov: <https://orcid.org/0000-0002-8073-2708>
Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>
М.С. Жилов / M.S. Zhilov: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7868>

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: 16.03.2020. Принята к публикации: 26.05.2020.

Article submitted: 16.03.2020. Accepted for publication: 26.05.2020.

Поздние осложнения лечения больных с герминогенными опухолями

Д.Г. Даниелян¹, А.А. Салимова¹, А.А. Буланов², М.Ю. Федянин^{2, 3}, А.А. Трякин^{2, 4, 5, 6}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21;

⁴АО «К+31 Сити»; Россия, 119415 Москва, ул. Академика Павлова, 22;

⁵НИИ онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Заки Валиди, 47;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Алексей Александрович Трякин atryakin@mail.ru

Герминогенные опухоли являются одними из высокочувствительных к химиотерапии, позволяющей излечить около 80 % больных даже при наличии метастазов. Кроме хорошо известной острой токсичности лечения для химиотерапии характерны поздние осложнения, реализующиеся через многие годы и способные не только отрицательно влиять на качество жизни, но и в ряде случаев представлять для нее угрозу. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, посвященных вопросам возникновения и профилактики поздних осложнений терапии больных с герминогенными опухолями.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, семинома, химиотерапия, лучевая терапия, позднее осложнение, нейротоксичность, кардиотоксичность, вторичная опухоль

Для цитирования: Даниелян Д.Г., Салимова А.А., Буланов А.А. и др. Поздние осложнения лечения больных с герминогенными опухолями. Онкоурология 2020;16(2):152–61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-152-161



Late complications of the treatment of patients with germ cell tumors

D.G. Danielyan¹, A.A. Salimova¹, A.A. Bulanov², M. Yu. Fedyanin^{2, 3}, A.A. Tryakin^{2, 4, 5, 6}

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 24 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Clinic "K + 31 City"; 22 Akademika Pavlova St., Moscow 119415, Russia;

⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Zaki Validi St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan;

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

Germ cell tumors are one of the highly sensitive to chemotherapy, and about 80 % of patients can be cured even having metastases. Apart from acute toxicity, chemotherapy is characterized by late complications that occur many years later and not only negatively affect the quality of life, but in some cases are life-threatening. The review summarizes the results of studies on the late complications' occurrence and prevention when treating patients with germ cell tumors.

Key words: germ cell tumor, seminoma, chemotherapy, radiation therapy, late complication, neurotoxicity, cardiotoxicity, secondary tumor

For citation: Danielyan D.G., Salimova A.A., Bulanov A.A. et al. Late complications of the treatment of patients with germ cell tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):152–61. (In Russ.).

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) — редкая группа новообразований, развивающихся из первичных половых клеток. В основе лечения ГО лежит химиотерапия (ХТ) с включением цисплатина и этопозиды, позволяющая излечить подавляющее большинство пациентов даже при наличии отдаленных метастазов. Пик заболеваемости ГО приходится на возраст 25–30 лет, что совокупно с высокой курбельностью делает крайне актуальной проблему поздних осложнений лечения. Последние способны не только снижать общее качество жизни пациентов, но и приводить к угрожающим жизни последствиям.

В настоящем обзоре освещено современное состояние проблемы возникновения поздних осложнений ХТ и возможных путей их профилактики у пациентов с ГО.

Поздние осложнения терапии

Пожалуй, нет ни одной системы организма, на которую противоопухолевая терапия не оказывает отрицательного воздействия. Важнейшими из поздних осложнений терапии являются вторичные опухоли (ВО), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), легочные нарушения, половая дисфункция, нейротоксичность и феномен Рейно, ототоксичность, хроническая усталость.

Сердечно-сосудистые заболевания

Механизм токсического действия ХТ на сердечно-сосудистую систему плохо изучен. Предполагается прямое воздействие на сосуды, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Ранним маркером повреждения эндотелия может являться микроальбуминурия, выявляемая у 12–22 % больных с ГО через 7–10 лет после ХТ [1, 2]. Показано, что по сравнению со здоровой популяцией мужчин у пациентов с ГО после ХТ повышено содержание фактора фон Виллебранда, активатора тканевого плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена, фибриногена, С-реактивного белка [2]. Имеются работы, результаты которых подтверждают наличие связи последних с повышенным риском ишемической болезни сердца [3, 4]. Есть данные о том, что даже через 20 лет после ХТ у пациентов обнаруживаются в крови препараты платины, что позволяет думать о хроническом воздействии на эндотелий сосудов [5]. С применением цисплатина ассоциированы гиперренинемия, гипомagneмизм и гиперальдостеронизм [6]. Есть предположение, что появление феномена Рейно, который возникает у 37 % пациентов, получавших блеомицин [7], может быть ранним биомаркером сердечно-сосудистой токсичности [8].

По данным исследования, смертность от ССЗ среди пациентов, подвергшихся лучевой терапии (ЛТ),

в 2,3 раза выше, чем среди лиц группы контроля. При этом 8 из 10 пациентов были подвержены ЛТ на область средостения [9]. В другом исследовании смертность от ССЗ была сопряжена с облучением средостения (стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) 1,63) [10]. Однако не только прямое воздействие ЛТ на область средостения может вызвать нарушения сердечно-сосудистой системы. Известно, что субдиафрагмальная ЛТ повышает риск ишемической болезни сердца в 2,1 раза и атеросклероза в 2,3 раза по сравнению с таковым в группе пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению [11].

Если говорить о механизме токсического действия ЛТ, относительно нетрудно объяснить данный эффект, когда сердце входит в поля облучения. Сложнее объяснить ту же токсичность, когда речь идет о субдиафрагмальном облучении, при котором сердце не подвергается прямому воздействию ЛТ. Имеются предположения о том, что дозы облучения, превышающие 20 Гр, могут вызывать нефропатию, которая ведет к артериальной гипертензии [12]. Также показано повышение уровня маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, после ЛТ у пациентов с семиномой по сравнению с теми, кого лечили только хирургическим путем. Вызванная впоследствии эндотелиальная дисфункция может лежать в основе метаболического синдрома (МС) [13].

Через более 10 лет после ХТ и ЛТ отмечается повышенный риск не только приобретения МС с дальнейшим развитием ССЗ, но и летального исхода от последних. Так, у 6 % из 87 пациентов с метастатическим раком яичка через 9–16 лет цисплатинсодержащей ХТ в дальнейшем развился острый коронарный синдром (отношение наблюдаемого и ожидаемого риска (Н/О) 7,1 при сравнении с мужской популяцией соответствующего региона) [1]. По сравнению с группой контроля (пациенты с I стадией после одной орхифуникулэктомии (ОФЭ)) среди пациентов после ХТ чаще выявлялись повышение артериального давления, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, а также более высокая инсулинорезистентность. Полученные результаты в совокупности предполагают наличие МС у пациентов после ХТ. По данным другого исследования, среди пациентов, получивших ранее высокие кумулятивные дозы цисплатина (более 850 мг), оказалось больше лиц, страдающих ожирением и артериальной гипертензией (отношение шансов 2,4), чем среди перенесших только хирургическое вмешательство либо меньшие дозы ХТ [14].

Развитие МС подробно изучено у выживших пациентов с ГО после ХТ [15]. Ретроспективно оценивали выраженность МС у группы пациентов ($n = 370$) через 3 года и более после ХТ. Результаты показали, что за средний период наблюдения 5 лет у 25 % пациентов развивается МС, что в 2,2 раза выше, чем в группе

контроля. Оценивали также динамику развития лишней массы тела, гиперхолестеролемии и артериальной гипертензии. Было выявлено, что первые 2 осложнения развиваются в течение первых 5 лет и через 10 лет их риск стабилизируется. Напротив, развитие артериальной гипертензии наблюдалось через 5 лет и заболеваемость продолжала с годами возрастать.

Имеются данные о динамике эхокардиографических параметров сердца и уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов, перенесших ХТ по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин) [16]. Показатели тканевой доплерографии через в среднем 10 мес после ХТ в исследуемой группе оказались ниже, а средний уровень NT-proBNP — повышенным. Также были оценены функции миокарда через 6,9 года после ХТ. При тканевой доплерографии число случаев нарушения показателей ранней диастолы увеличилось в среднем с 0 до 16,7 % среди 37 пациентов ($p = 0,03$) [17]. В том же исследовании не выявлено значительного повышения NT-уровня proBNP: 13 пг/мл против 5 пг/мл до ХТ ($p = 0,10$). Однако анализ данных показал отсутствие связи концентрации галектина 3 с нарушением функции миокарда. Важно, диастолическая дисфункция миокарда была четко ассоциирована с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, ожирение, возраст.

Среди ССЗ, развивающихся у пациентов после ХТ, также часто описываются венозные тромбозы (ВТЭ). К их возникновению приводят как сами ГО, так и применение ХТ, в частности цисплатина, использование которого увеличивает частоту подобных осложнений до 8–18 % [18–20]. По данным большого международного регистра, ВТЭ развились у 10 % больных с ГО до или во время ХТ, а при наличии забрюшинных лимфатических узлов более 3,5 см в диаметре этот риск возрос до 22 %. Другими факторами риска были высокий риск по шкале Хорана (относительный риск (ОР) 2,6) и использование постоянного центрального венозного доступа (ОР 2,7) [21]. ВТЭ возникают в основном до или во время лечения. У 2,6 % пациентов ВТЭ развились до начала ХТ, у 5,0 % — во время и у 1,4 % — после ее завершения. ВТЭ снижала показатели общей выживаемости (ОР 5,14; $p < 0,001$).

Весомый вклад в изучаемую тему внесло недавнее крупное исследование в Дании, включившее 5185 пациентов с ГО и 51 850 здоровых мужчин в качестве группы контроля. В течение первого года после завершения ХТ (режим ВЕР) отмечалось возрастание ОР развития инфаркта миокарда (6,3), острого нарушения мозгового кровообращения (6,0), ВТЭ (24,7). В период от 1 до 10 лет риски ССЗ у изучаемой группы снизились до таковых в группе контроля, однако вновь увеличились достоверно через более 10 лет: 1,4 для инфаркта миокарда и 1,6 для летальности от ССЗ. Интересно, что субдиафрагмальная ЛТ (26–46 Гр) повыша-

ла риск лишь сахарного диабета в течение 15,8 года (ОР 1,4), не влияя на ССЗ [22].

Феномен Рейно

Феномен Рейно — патологическое состояние, характеризующееся резким спазмом периферических сосудов, расстройством трофики и появлением боли в области кистей и стоп [23].

Выделяют 2 варианта течения заболевания: первичная болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно. На фоне приема химиотерапевтических препаратов (блеомицин, цисплатин), гормональных препаратов (эстрадиол) возникает вторичный феномен Рейно [24], что является наиболее распространенным сосудистым осложнением после ХТ [25].

Также следует отметить, что феномен Рейно выделяют в составе паранеопластического синдрома. В ряде исследований появление симптомов феномена Рейно свидетельствует об активности онкологического процесса [25, 26]. Однако у части пациентов с первичным паранеопластическим процессом развивается склеродермоподобный синдром уже после диагностики онкологического процесса, что, в свою очередь, свидетельствует о роли специфической терапии онкологических заболеваний в возникновении системной склеродермии. В соответствии с этой гипотезой приводятся сообщения о том, что блеомицин, карбоплатин, гемцитабин и паклитаксел могут инициировать тяжелый феномен Рейно, критическую дигитальную ишемию и/или фиброз кожи [27–30].

В настоящее время стандартов лечения данного заболевания нет, но в ходе различных исследований было выявлено, что прием препаратов из класса блокаторов кальциевых каналов (таких как нифедипин) предотвращает спазм сосудов, способствуя улучшению состояния [31].

Нейротоксичность

Нейротоксичность представляет собой одно из специфических системных осложнений противоопухолевой ХТ. В большинстве случаев наблюдаются клинически значимые проявления, такие как парестезия, онемение и покалывание в конечностях, слабость, нарушение равновесия и походки. Имеется ряд особенностей проявления постхимиотерапевтической полинейропатии, в отличие от полинейропатии другого генеза, что выражается в преимущественном вовлечении чувствительных и вегетативных волокон в зависимости от дозы и вида химиопрепаратов, в снижении симптоматики после отмены препарата.

Постхимиотерапевтическая полинейропатия наблюдается вследствие повреждения периферических моторных, сенсорных и автономных нейронов [32, 33]. Степень выраженности клинической симптоматики зависит от кумулятивной дозы химиопрепарата

и проявляется через несколько недель или месяцев после начала лечения. Имеется предположение, что большинство проявлений полинейропатии является результатом нарушения микротубулярной архитектуры аксонов (аксонопатия). Также отмечается диффузная или сегментарная демиелинизация нейронов (миелинопатия) или дегенерация их тел (нейронопатия) [34].

Принято выделять 2 вида нейропатии: дистальную (наблюдаются симметричные нарушения чувствительности и/или двигательной функции у пациента) и сенсорную (проявляется онемением, ощущением жжения или холода на нескольких участках тела).

Основным препаратом, ответственным за развитие полинейропатии, является цисплатин. В процессе терапии с его включением у 40 % пациентов наблюдались симптомы полинейропатии.

Имеется четкий зависимый эффект выраженности полинейропатии от дозы цисплатина. Пациенты, получившие 1–4 курса ХТ, и те, кто получил более 5 курсов ХТ, имели более высокий риск симптоматической парестезии рук (ОР 2,0 и 3,9 соответственно) и ног (ОР 2,2 и 3,1 соответственно) по сравнению с пациентами, которым было выполнено только оперативное вмешательство [35].

Другими препаратами, вызывающими нейротоксичность при ГО, являются ифосфамид, паклитаксел, оксалиплатин. Однако они применяются, главным образом, в лечении рецидивов заболевания, которые возникают нечасто. Токсичность ифосфамида в редких случаях может проявляться энцефалопатией с судорожным синдромом, нарушениями зрения, слуха, развитием зрительных галлюцинаций. В тяжелых случаях может привести к прогрессирующей необратимой коме [36].

Ототоксичность

Ототоксичность цисплатина обусловлена поражением внутреннего уха в результате последовательных процессов, выражающихся в воспалении, выделении цитокинов и свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов, повреждении ДНК. Проявляется развитием нейросенсорной тугоухости, первым симптомом которой является звон в ушах с последующим снижением слуха на высокие частоты.

При использовании аудиометрии с расширенным диапазоном частот ототоксичность диагностируется практически у всех пациентов, получающих цисплатин, однако клинически это может не проявляться, так как «выпадающие» высокие частоты находятся вне речевого диапазона [37].

Кумулятивная доза цисплатина и большая концентрация его в плазме при высокой разовой дозе являются факторами риска развития ототоксичности [38, 39]. Звон в ушах или снижение слуха через более 10 лет

после 3–4 курсов ХТ по программе ВЕР развивается у 21–28 % больных, при этом повышение риска ототоксичности отмечалось у пациентов, получивших разовые высокие дозы цисплатина (100 мг/м² за 2–3 дня), по сравнению со стандартным режимом (5 дней по 20 мг/м²) [40, 41].

Был проведен ряд исследований, в том числе молекулярный анализ гена *WFS1* и оценка взаимосвязи кумулятивной дозы цисплатина и генотипа *rs62283056*, в ходе которых установлено, что предварительное генотипирование пациентов, которым планируется лечение на основе цисплатина, позволит значительно снизить риск потери слуха за счет редукции доз ХТ по сравнению с таковым у пациентов, которым данное исследование не выполняется [42]. Установлена взаимосвязь между кумулятивной дозой цисплатина и генотипом *rs62283056*, что указывает на то, что более высокие дозы цисплатина увеличивают риск потери слуха у пациентов с данным генотипом ($p = 0,035$). Для пациентов, получивших цисплатин в дозе ≤ 300 мг/м², каждый такой аллель увеличивает потерю слуха на 0,20 относительных единиц. Однако среди больных с кумулятивной дозой препарата > 300 мг/м² каждый такой аллель увеличивает потерю слуха на 0,46 относительных единиц [42].

Вторичные опухоли

Довольно редкими, но одними из самых неблагоприятных осложнений ХТ и ЛТ являются ВО, как солидные, так и лейкозы. Первые возникают обычно через 10 лет и более после лечения, тогда как последние проявляются в течение первого десятилетия [43]. L. B. Travis и соавт., изучив данные 28 843 выживших после лечения рака яичка (из которых ГО составили 97 %), выявили развитие ВО у 1406 (4,87 %) мужчин (Н/О 1,43) через в среднем 10,2 года. В качестве группы контроля выступала здоровая популяция. Среди ВО выявлены острый лимфобластный лейкоз (0,64 % от всех ВО; Н/О 5,20), острый нелимфоцитарный лейкоз (1,92 %; Н/О 3,07), меланома (4,13 %; Н/О 1,69), неходжкинская лимфома (4,84 %; Н/О 1,88), рак желудка (6,61 %; Н/О 1,95), толстой кишки (7,47 %; Н/О 1,27), прямой кишки (5,48 %; Н/О 1,41), поджелудочной железы (4,69 %; Н/О 2,21), предстательной железы (11,66 %; Н/О 1,26), почек (3,91 %; Н/О 1,50), мочевого пузыря (10,95 %; Н/О 2,02), щитовидной железы (1,35 %; Н/О 2,92) и опухоли соединительных тканей (1,56 %; Н/О 3,16) [43].

К факторам риска развития ВО относят генетическую предрасположенность, курение, алкоголь, инфекции, иммунный статус и др. [44]. Имеются данные, указывающие на воздействие возраста: чем моложе пациент, тем выше шанс возникновения ВО. У пациентов старше 40 лет чаще возникают гематологические опухоли, тогда как у более молодых — солидные [45].

Роль именно ХТ в развитии ВО подтверждается в другом исследовании, в котором показано, что у пациентов с I стадией после одной ОФЭ показатель заболеваемости ВО не повышается (СКЗ 0,93), тогда как после ХТ он был значительно повышен (СКЗ 1,43) [46]. В частности, риск возрастал для рака почек в 3 раза (СКЗ 3,37), щитовидной железы в 4 раза (СКЗ 4,40) и мягких тканей в 7 раз (СКЗ 7,49). В меньшей степени увеличивался риск рака мочевого пузыря (СКЗ 1,86), опухолей головного мозга и нервной системы (СКЗ 2,07) и рака поджелудочной железы (СКЗ 2,77).

Отдельно изучена степень влияния ЛТ и ХТ на риск возникновения вторичной лейкемии в исследовании L. V. Travis и соавт. ЛТ с дозой облучения 12,6 Гр увеличивала риск возникновения лейкемии в 3 раза с последующим его возрастанием при повышении дозы радиации. Та же ЛТ увеличивает риск солидных опухолей примерно в 1,4–1,9 раза [47, 48]. Облучение забрюшинного пространства повышало риск развития рака желудка в 5,9 раза [49], рака поджелудочной железы — в 2,9 раза [50].

Также известна зависимость между кумулятивными дозами препаратов и риском ВО. Так, применение цисплатина в дозах 650 и 1000 мг повышало риск вторичного лейкоза в 3,2 и 6,0 раза соответственно [44]. При превышении кумулятивной дозы этопозиды свыше 2 г/м^2 (более 4 курсов по программе ЕР (этопозид и цисплатин) или ВЕР) риск возникновения острого миелобластного лейкоза возрастал с 0,5 до 2,0 % [51, 52].

Легочные заболевания

Легочная токсичность у пациентов с ГО является редким осложнением, обусловленным применением блеомицина, и клинически проявляется развитием пневмонита. Пациенты отмечают появление сухого кашля, одышку при минимальной физической нагрузке, иногда лихорадку, а также при рентгенологическом исследовании обнаруживаются признаки наличия инфильтрата [53]. В ряде случаев заболевание переходит в хроническую форму, так называемый легочный фиброз [54]. Следует выделить ряд факторов риска, которые могут способствовать развитию легочных осложнений после ХТ: курение, возраст старше 40 лет, пониженная скорость клубочковой фильтрации перед началом лечения [53, 55].

Не только блеомицин способен вызывать поражение легких, но и цисплатин. В норвежском исследовании по результатам многофакторного анализа показано, что наибольшее значение в возникновении пульмонита имела кумулятивная доза цисплатина $>850 \text{ мг}$, легочная токсичность развилась у 17,7 % больных [56].

В проспективном когортном исследовании, включившем 835 пациентов с ГО, получавших ХТ с включением блеомицина, пульмонит развился у 6,8 % больных, что привело к смерти 1 %. Факторами риска

явились возраст старше 40 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин и кумулятивная доза блеомицина свыше 300 МЕ [57].

Метаанализ рандомизированных исследований показал, что по сравнению с режимами без блеомицина его применение приводило к достоверному повышению частоты развития пульмонитов всех степеней и III–V степеней тяжести (12 и 2 %, 6 и 1 % соответственно). Однако многофакторный анализ не подтвердил независимое влияние блеомицина на частоту развития выраженных пульмонитов [58].

В качестве ранней диагностики чаще всего применяют тест «DLCO однократного выдоха» (диффузионная способность легких). Измерения проводят на автоматических анализаторах с использованием газовой смеси, содержащей 0,3 % монооксида углерода (CO). Показатель DLCO зависит от площади и толщины альвеолярно-капиллярного барьера, участвующего в газообмене, гематокрита, а также от уровня гемоглобина (поэтому часто используют скорректированное значение диффузионной способности легких, в котором учитывается концентрация гемоглобина (DLCO corr)).

Половая дисфункция

Термин «половая дисфункция» включает гипогонадизм (снижение содержания тестостерона в крови), нарушение фертильности (способность зачатия детей) и нарушение эякуляции.

Ситуация с развитием половой дисфункции после лечения усугублена тем, что ГО ассоциированы с предсуществующей олиго- и азооспермией [59].

Токсический эффект ХТ на репродуктивную систему обусловлен ее воздействием на предшественники сперматозоидов, что приводит к повреждению сперматогенеза. Циклофосфамид, ранее применявшийся в лечении ГО, в дозе $19\text{--}20 \text{ г/м}^2$ вызывает необратимую стерильность пациентов [60]. При этом частое воздействие им в меньших дозах опаснее разовой большой дозы [61]. Тем же эффектом на сперматогенный эпителий обладают и препараты платины в дозе 600 мг/м^2 [62].

К ЛТ чувствителен не только сперматогенный эпителий, но и интерстициальная ткань яичка (в частности, клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон). Так, доза 6 Гр может привести к полной инфертильности [63, 64], а доза 24 Гр — к гипогонадизму, что у детей пубертантного и препубертантного периода может стать причиной позднего полового созревания [65].

Клетки Лейдига, помимо всего прочего, продуцируют 25-гидроксивитамин D, из-за чего ЛТ влияет на содержание в крови указанного витамина, а следовательно, влияет на кальциево-фосфорный обмен. По сравнению с больными с ГО после ОФЭ пациенты, перенесшие ЛТ на область яичка, страдают в 5,78 раза чаще дефицитом витамина D [66].

Дополнительно известно, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с увеличенным риском МС и ССЗ [11, 67–69].

Снижение уровня тестостерона, по-видимому, обуславливает снижение сексуальной функции. Так, в крупном исследовании в Норвегии пациентов с ГО ($n = 1084$) сравнивали с группой контроля (случайно выбранных мужчин) ($n = 929$) по вопросам качества половой жизни. У пациентов отмечены несколько больше частота сексуальных проблем (38,8 % против 35,5 %) и меньшая степень удовлетворенности от секса [70].

Взаимосвязь развития гипогонадизма и ХТ показана во многих исследованиях. Так, гипогонадизм был обнаружен у 21 % пациентов против 0 % в группе контроля ($p < 0,001$) [69]. В другом исследовании риск снижения уровня тестостерона повышался в 3,3 раза после ЛТ и в 5,2 раза после ХТ [71]. По данным другого исследования, среди тех, кто в течение 15 лет после завершения терапии пытался естественным образом завести детей ($n = 554$), удалось достичь отцовства 71 % пациентов [72]. В группе больных, получавших высокие дозы ХТ, 48 % пациентов смогли зачать ребенка, тогда как в группе лиц, которым выполнена одна ОФЭ, их доля составила 92 % ($p < 0,001$).

Нарушение сперматогенеза чаще носит обратимый характер. Если сразу после завершения ХТ олигозооспермия и азооспермия встречаются практически у всех пациентов, то уже через 2 года после ХТ сперматогенез восстанавливается у 48 % больных, через 5 лет — у 80 % [62]. Нарушение эякуляции в виде развития ретроградной эякуляции — специфическое осложнение, возникающее после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ). Причиной ее возникновения является механическое повреждение симпатических нервных волокон, отвечающих за нормальную эякуляцию. При выполнении двусторонней ЗЛАЭ ретроградная эякуляция развивается у большинства пациентов. Односторонняя «трафаретная» ЗЛАЭ позволила снизить частоту ретроградной эякуляции до 30 %, а нервосберегающих подходов — до менее 10 % [73, 74]. Было проведено исследование по изучению связи последнего с нарушением фертильности. Среди 520 больных, подвергшихся ЗЛАЭ, 54 (10 %) пациентов имели ретроградную эякуляцию, при этом 72 % из них к концу исследования не удалось зачать детей [72].

Хроническая усталость

Хроническая усталость — известный спутник многих опухолевых заболеваний, вклад в который вносит и проводимое лечение [75, 76]. Эта проблема актуальна и среди пациентов с ГО. В соответствии с результатами Норвежского исследования [77] у группы пациентов с ГО в отдаленном периоде наблюдалась хроническая усталость в 16 % случаев, тогда как тот же показатель

в группе контроля составлял 11 %. Была выявлена ассоциация усталости с такими факторами, как молодой возраст, тревога, депрессия и коморбидность. Схожие результаты были представлены в другом исследовании [78], в котором в качестве оценочного инструмента использовался специальный опросник, включающий вопросы про умственную и физическую усталость. Через 11 лет наблюдения распространенность хронической усталости была выше (17,1 %) у больных с ГО, чем в группе контроля (9,7 %). Единого объяснения развития подобного побочного эффекта нет. Есть лишь предположения, что это связано с пониженным уровнем тестостерона [79]. Возможным подтверждением данного предположения служит недавнее исследование, в котором изучалось влияние уровня тестостерона на хроническую усталость при лечении метастатической карциномы почки. Результаты показали, что заместительная терапия тестостероном при его дефиците достоверно улучшает качество жизни, а также не приводит к развитию побочных действий [80].

Еще в одном исследовании сравнивали хроническую усталость у пациентов с ГО через 12 и 19 лет после лечения. Результаты показали возрастание ее частоты с 15 до 27 %. Факторами, ассоциированными с хронической усталостью, оказались нейропатия, Рейно-подобный синдром, снижение уровня тестостерона [81].

Профилактика

Указанные побочные влияния ХТ и ЛТ требуют предпринять ряд мер, направленных на снижение заболеваемости и смертности от их осложнений. К мерам профилактики относятся ограничение числа курсов ХТ (не более 3–4 курсов при II–III стадиях в соответствии с классификацией IGCCCG), а при I стадии — проведение 1 курса ХТ в режиме ВЕР или полный отказ от него при низком риске рецидива у больных семиномой и 1 курса лечения карбоплатином или наблюдение у больных семиномой. Следует избегать высоких разовых доз цисплатина (2 дня по 50 мг/м²) и применять классические дозы (5 дней по 20 мг/м²). В ряде случаев возможен отказ и от блеомицина (повышенный уровень креатинина, возраст старше 40 лет, хроническая обструктивная болезнь легких). При благоприятном прогнозе у пациентов с высоким риском развития пульмонита (возраст старше 40 лет, снижение клиренса креатинина, курение, сопутствующая патология) возможна замена 3 курсов ХТ в режиме ВЕР на 4 курса ХТ в режиме ЕР или на 4 курса ХТ в режиме VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) при промежуточном и неблагоприятном прогнозе по классификации IGCCCG.

У пациентов с распространенными ГО, излеченных с помощью ХТ или ЛТ, необходим динамический мониторинг, включающий контроль артериального давления, показателей кроветворной системы, уровня

тестостерона. У пациентов, получавших ЛТ, выглядит обоснованным более пристальным мониторинг органов-мишеней в полях облучения (например, начало выполнения скрининговых эзофагоскопии и колоноскопии через 10 лет после проведения ЛТ на забрюшинное пространство).

Имеет большое значение предупреждение пациента о возможных последствиях в целях максимального снижения влияния модифицируемых факторов риска: курения, потребления алкоголя, ожирения, сидячего образа жизни, потребления в пищу еды с высоким содержанием триглицеридов, холестерина, поваренной соли. Особенно это важно для пациентов, предрасположенных к развитию ССЗ.

Пациентам, получавшим блеомицин, необходимо строго рекомендовать воздерживаться от курения, а также от контакта с другими факторами (лекарственные препараты, производственные вредности), способными вызывать пульмониты и хронические неспецифические заболевания легких.

На данный момент фармакологические средства, способные предотвратить ототоксичность, отсутствуют. Пациентам, ранее получавшим цисплатин, необходимо минимизировать воздействия, дополнительно влияющие на потерю слуха (громкая музыка, производственные громкие шумы).

В настоящее время нет доказано эффективных методов лечения постхимиотерапевтических полинейро-

патий. Используют препараты, направленные на терапию других видов нейропатий, таких как диабетическая, постгерпетическая и др.

Наиболее эффективным и простым способом профилактики бесплодия на данный момент является криопрезервация спермы при планировании ХТ или ЛТ [82].

Рассмотрение попыток предотвратить хроническую усталость терапией тестостероном, возможно, имеет перспективы, но требует проведения дополнительных проспективных исследований. Заместительная терапия тестостероном может быть рекомендована только при снижении его уровня. Простым и наиболее доступным видится рекомендация повышения физической активности у лиц, предрасположенных к данному патологическому состоянию.

Заключение

Поздние осложнения ХТ и ЛТ представляют значимую проблему для пациентов с ГО. Основной профилактикой их развития является минимизация противоопухолевой терапии в ситуациях, когда это представляется возможным. Информированность пациентов о факторах риска развития поздних осложнений, а врачей о необходимости раннего и тщательного мониторинга возможных отклонений в работе различных органов и систем должна привести к снижению частоты и степени их выраженности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meinardi M.T., Gietema J.A., van der Graaf W.T. et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1725.
- Nuver J., Smit A.J., Sleijfer D.T. et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(5):701–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.012.
- Thogersen A.M., Jansson J.H., Boman K. et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98(21):2241–7. DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2241.
- Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C. et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Circulation* 1996;94(9):2057–63. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2057.
- Gietema, J.A., Meinardi, M.T., Messerschmidt J. et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000;355(9209):1075–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02044-4.
- Bosl G.J., Leitner S.P., Atlas S.A. et al. Increased plasma renin and aldosterone in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1986;4(11):1684–9. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.11.1684.
- Vogelzang N.J., Bosl G.J., Johnson K., Kennedy B.J. Raynaud's phenomenon a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95(3):288–92. DOI: 10.7326/0003-4819-95-3-288.
- Glendenning J.L., Barbachano Y., Norman A.R. et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010;116(10):2322–31. DOI: 10.1002/cncr.24981.
- Hanks G.E., Peters T., Owen J. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(5):913–9. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90475-w.
- Zagars G.K., Ballo M.T., Lee A.K., Strom S.S. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004;22(4):640–7. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.205.
- Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362.
- Huddart R.A., Norman A., Shahidi M. et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1513–23. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.173.
- Wethal T., Kjekshus J., Roislien J. et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2007; 1(1):8–16. DOI: 10.1007/s11764-007-0012-3.
- Sagstuen H., Aass N., Fosså S.D. et al. Blood pressure and body mass index

- in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4980–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.882.
15. De Haas E.C., Altena R., Boezen H.M. et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):749–55. DOI: 10.1093/annonc/mds527.
 16. Altena R., de Haas E.C., Nuver J. et al. Evaluation of sub-acute changes in cardiac function after cisplatin-based combination chemotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2009;100(12):1861–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605095.
 17. Altena R., Hummel Y.M., Nuver J. et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22(10):2286–93. DOI: 10.1093/annonc/mdr408.
 18. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
 19. Weijl N.I., Rutten M.F., Zwinderman A.H. et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2169–78. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2169.
 20. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669.
 21. Tran B., Ruiz-Morales J.M., Gonzalez-Billalabeitia E. et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: a study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med* 2020;9(1):116–24. DOI: 10.1002/cam4.2674.
 22. Lauritsen J., Hansen M.K., Bandak M. et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(6):584–92. DOI: 10.1200/JCO.19.01180.
 23. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология 2014;8(2):48–57. [Alekperov R. Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice. *Sovremennaya revmatologiya* = Modern Rheumatology Journal 2014;8(2):48–57. (In Russ.).]
 24. Anderson M. Other secondary causes. In: Raynaud's phenomenon. A guide to pathogenesis and treatment. Eds.: F. Wigley, A. Herrick, N. Flavahan. New York: Springer, 2014. Pp. 141–162.
 25. Toubis-Ioannou E., Cohen P.R. Chemotherapy-induced Raynaud's phenomenon. *Cleve Clin J Med* 1994;61(3):195–9. DOI:10.3949/ccjm.61.3.195.
 26. Schildmann E., Davies A. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon – good palliation after a multidisciplinary approach. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(4):779–83. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.006.
 27. Bessis D., Legouffe E., Guilhaud J.J. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2):S73–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2001.07.001.
 28. Clowse M.E., Wigley F.M. Digital necrosis related to carboplatin and gemcitabine therapy in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1341–3.
 29. De Angelis R., Bugatti L., Cerioni A. et al. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):49–52. DOI: 10.1007/s10067-002-0635-8.
 30. Finch W.R., Rodnan G.P., Buckingham R.B. et al. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980;7(5):651–9.
 31. Hansen S., Olsen N., Rossing N., Rørth M. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol* 1990;1(4):289–92. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057750.
 32. Kannarkat G., Lasher E.E., Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 2007;20:719–25. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3282f1a06e.
 33. Paice J.A. Peripheral neuropathy: experimental findings, clinical approaches. *J Support Oncol* 2005;5:61–3.
 34. Paice J.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the dangerous but understudied syndrome. *Pain management SIG Newsletter* 2007;17:1. Available at: [http://onsopcontent.ons.org/Publications/Sig Newsletters/pm/pm17.1.html](http://onsopcontent.ons.org/Publications/Sig%20Newsletters/pm/pm17.1.html).
 35. Fung C., Dinh P. Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S. et al. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol* 2018;2018:8671832. DOI: 10.1155/2018/8671832.
 36. Cerny T., Küpfer A. The enigma of ifosfamide encephalopathy. *Ann Oncol* 1992;3:679–81. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058317.
 37. Yin H., Yang Q., Cao Z. et al. Activation of NLRX1-mediated autophagy accelerates the ototoxic potential of cisplatin in auditory cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;343:16–28. DOI: 10.1016/j.taap.2018.02.007.
 38. Reddel R.R., Kefford R.F., Grant J.M. et al. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982;66(1):19–23.
 39. Bokemeyer C., Berger C.C., Hartmann J.T. et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1355–62. DOI: 10.1038/bjc.1998.226.
 40. Brydoy M., Oldenburg J., Klepp O. et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1682–95. DOI: 10.1093/jnci/djp413.
 41. Fosså S.D., de Wit R., Roberts J.T. et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003;21:1107–18. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.075.
 42. Wheeler H.E., Gamazon E.R., Frisina R.D. et al. Variants in *WFS1* and other mendelian deafness genes are associated with cisplatin-associated ototoxicity. *Clin Cancer Res* 2017;23(13):3325–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2809.
 43. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429–39. DOI: 10.1093/jnci/89.19.1429.
 44. Travis L.B., Andersson M., Gospodarowicz M. et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1165–71. DOI: 10.1093/jnci/92.14.1165.
 45. Necchi A., Lo Vullo S., Secondino S. et al. Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):722–8. DOI: 10.1038/s41409-017-0079-z.
 46. Fung C., Fosså S.D., Milano M.T. et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3807–14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3409.
 47. Van den Belt A., de Wit R., Gietema J.A. et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4370–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5296.
 48. Travis L.B., Fosså S.D., Schonfeld S.J. et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354–65. DOI: 10.1093/jnci/dji278.
 49. Hauptmann M., Fosså S.D., Stovall M. et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2015;112(1):44–51. DOI: 10.1038/bjc.2014.552.

50. Hauptmann M., Børge Johannesen T., Gilbert E.S. et al. Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2016;115(7):901–8. DOI: 10.1038/bjc.2016.272.
51. Travis L.B., Beard C., Allan J.M. et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(15):1114–30. DOI: 10.1093/jnci/djq216.
52. Kollmannsber C., Hartmann J.T., Kanz L., Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83(6):860–3. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<860::aid-ijc32>3.0.co;2-l.
53. Haugnes H.S., Oldenburg J., Bremnes R.M. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors 2015;33(9):399–406. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.11.012.
54. Maroto P., Anguera G., Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer: a review. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2018;121:62–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.015
55. Boyer M., Raghavan D., Harris P.J. et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:21–6. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.1.21.
56. Haugnes H.S., Aass N., Fosså S.D. et al. Bremnes pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2779–86 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.5181.
57. O'Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A.R., et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91–6. DOI: 10.1093/annonc/mdg020.
58. Necchi A., Miceli R., Oualla K. et al: Effect of bleomycin administration on the development of pulmonary toxicity in patients with metastatic germ cell tumors receiving first-line chemotherapy: a meta-analysis of randomized studies. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:213–20. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.08.021.
59. Hendry W.F., Stedronska J., Jones C.R. et al. Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br J Urol* 1983;55(6):769–73. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1983.tb03423.x.
60. Gurgan T., Salman C., Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 2008;29 Suppl B:152–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.007.
61. Nurmio M., Keros V., Lähteenmäki P. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2119–22. DOI: 10.1210/jc.2009-0060.
62. Lampe H., Horwich A., Norman A. et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(1):239–45. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.239.
63. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59(3):665–78.
64. Centola G.M., Keller J.W., Henzler M., Rubin P. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994;15(6):608–13.
65. Sklar C.A., Robison L.L., Nesbit M.E. et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1981–7. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.12.1981.
66. Ghezzi M., De Toni L., Palego P. et al. Increased risk of testis failure in testicular germ cell tumor survivors undergoing radiotherapy. *Oncotarget* 2017;9(3):3060–8. DOI: 10.18632/oncotarget.23081.
67. Willemse P.M., Burggraaf J., Hamdy N.A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer* 2013;109(1):60–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.226.
68. Haugnes H.S., Aass N., Fosså S.D. et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007;18(2):241–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl372.
69. Nuver J., Smit A.J., Wolffenbuttel B.H. et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3718–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176.
70. Dahl A.A., Bremnes R., Dahl O. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 2007;52(5):1438–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.046.
71. Sprauten M., Brydoy M., Haugnes H.S. et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32(6):571–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2715.
72. Brydoy M., Fosså S.D., Klepp O. et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov 2;97(21):1580–8. DOI: 10.1093/jnci/dji339.
73. Nijman J.M., Schraffordt Koops H., Oldhoff J. et al. Sexual function after bilateral retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular cancer. *Arch Androl* 1987;18(3):255–67. DOI: 10.3109/01485018708988491.
74. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993 Feb;149(2):237–43. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36046-9.
75. Servaes P., Verhagen C., Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;38(1):27–43. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00332-x.
76. Mock V., Atkinson A., Barsevick A. et al. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(11A):151–61.
77. Fosså S.D., Dahl A.A., Loge J.H. Fatigue, anxiety and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1249–54. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.163.
78. Orre I.J., Fosså S.D., Murison R. et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res* 2008;64(4):363–71. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.01.002.
79. Doble G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. *EAU guidelines* 2015.
80. Tsimafeyeu I., Borisov P., Zukov R. et al. Exploratory endpoints in a FARETES study of the efficacy of testosterone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol* 2019;37(7 suppl):574. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.574.
81. Sprauten M., Haugnes H.S., Brydoy M. et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 2015;26(10):2133–40. DOI: 10.1093/annonc/mdv328.
82. Jahnukainen K., Ehmcke J., Hou M., Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):287–302. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.007.

Вклад авторов

Д.Г. Даниелян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста, написание резюме к статье (основной вклад в написание статьи);

А.А. Салимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста (основной вклад в написание статьи);

А.А. Буланов: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи;

М.Ю. Федянин: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

А.А. Трякин: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, написание резюме к статье (основной вклад в написание статьи).

Authors' contributions

D.G. Danielyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing, writing resume to article (main contribution to writing an article);

A.A. Salimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing (main contribution to writing an article);

A.A. Bulanov: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article;

M.Yu. Fedyanin: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Tryakin: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing, writing resume to article (main contribution to writing an article).

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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: 22.03.2020. **Принята к публикации:** 18.06.2020.

Article submitted: 22.03.2020. **Accepted for publication:** 18.06.2020.

Замена преднизолона на дексаметазон как способ преодоления резистентности к абиратерону при кастрационно-резистентном раке предстательной железы: клинический случай

А.А. Мещеряков, О.О. Гордеева

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

Контакты: Андрей Альбертович Мещеряков a_meshcheryakov@mail.ru

Варианты лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы на сегодняшний день представлены несколькими эффективными препаратами. Тем не менее набор опций терапии все еще ограничен. В связи с этим чрезвычайно важным остается вопрос о преодолении резистентности к назначенному лечению. Одним из возможных путей является замена преднизолона на дексаметазон при использовании абиратерона ацетата. Существует несколько исследований, в том числе рандомизированных, результаты которых подтверждают рациональность такого метода. Представляем обзор литературы и собственное клиническое наблюдение, в котором продемонстрирована возможность повторного длительного (3 года) использования абиратерона ацетата после замены стероидного препарата-партнера у интенсивно предлеченного пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, абиратерон, дексаметазон, преднизолон, резистентность

Для цитирования: Мещеряков А.А., Гордеева О.О. Замена преднизолона на дексаметазон как способ преодоления резистентности к абиратерону при кастрационно-резистентном раке предстательной железы: клинический случай. Онкоурология 2020;16(2):162–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-162-168



Replacing prednisolone with dexamethasone to overcome the resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer: a clinical case

A.A. Meshcheryakov, O.O. Gordeeva

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

Nowadays there are several effective drugs to treat castration-resistant prostate cancer. However, treatment options are still limited. In this regard, overcoming the resistance to the prescribed treatment remains extremely important. One possible way is to replace prednisone with dexamethasone when using abiraterone acetate. There are several studies, including randomized ones, which confirm the rationality of this method. We present a literature review and our own clinical observation, which demonstrates the possibility of repeated long-term (3 years) use of abiraterone acetate after replacing a steroid drug in an intensively pre-treated patient with castration-resistant prostate cancer.

Key words: castration-resistant prostate cancer, abiraterone, dexamethasone, prednisolone, resistance

For citation: Meshcheryakov A.A., Gordeeva O.O. Replacing prednisolone with dexamethasone to overcome the resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer: a clinical case. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(2):162–8. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из лидирующих патологий в системе онкологической заболеваемости [1]. РПЖ — высокочувствительная к гормональной терапии опухоль, однако на определенном этапе развивается резистентность к эндокринотерапии.

В настоящее время международные рекомендации предлагают несколько вариантов лечения кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), однако их набор

все еще лимитирован [2–4]. Таким образом, актуальным является максимальное увеличение длительности терапии каждым из возможных препаратов.

Один из препаратов, одобренных для терапии КРРПЖ, — абиратерона ацетат (АА), который *in vivo* переходит в активную форму — абиратерон. Эффективность препарата была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях COU-AA-301 и COU-AA-302 [5, 6]. Механизм действия АА заключается

в ингибировании фермента CYP17, участвующего в синтезе андрогенов. Наряду с подавлением продукции половых гормонов уменьшается продукция и глюкокортикоидов, которая восполняется приемом преднизолона по 5 мг 2 раза в сутки (согласно инструкции к АА).

Дексаметазон и преднизолон продемонстрировали свою эффективность в монотерапии КРРПЖ [7].

Одним из возможных способов продления терапии АА является замена преднизолона на дексаметазон. Основной предпосылкой к такой замене стало исследование R. Venkitaraman и соавт., опубликованное в 2014 г. В этом рандомизированном исследовании II фазы сравнивалась эффективность монотерапии преднизолоном и дексаметазоном [8].

В исследовании приняли участие 82 пациента с КРРПЖ, не получавших до этого химиотерапию. Основной контрольной точкой исследования было снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА). Пациенты были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1: дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней каждые 3 нед; дексаметазон 0,5 мг 1 раз в сутки постоянно; преднизолон 5 мг 2 раза в сутки постоянно. Набор и рандомизация в 1-ю группу были прекращены после набора 7 пациентов в связи с отсутствием клинической эффективности. Пациенты, имеющие прогрессирование на фоне терапии преднизолоном, переходили в группу ежедневной терапии дексаметазоном. Биохимический ответ среди популяции intention-to-treat был отмечен у 41 % пациентов, получавших ежедневно дексаметазон, и у 22 % пациентов, принимавших преднизолон ($p = 0,08$). Для пациентов, у которых было доступно по крайней мере 2 последовательных исследования на ПСА, такая эффективность составила 47 и 24 % соответственно ($p = 0,05$). Медиана времени до биохимического прогрессирования — 9,7 мес против 5,1 мес в пользу группы дексаметазона. Из 36 больных в группе преднизолона 23 пациента перешли в группу дексаметазона. Биохимический ответ отмечен у 7 (37 %) из 19 пациентов, у которых можно было оценить эффективность терапии. Таким образом, замена преднизолона на дексаметазон позволила добиться продления терапии [8].

В том же 2014 г. D. Lorente и соавт. опубликовали ретроспективный анализ лечения 30 пациентов, получавших терапию комбинацией АА с дексаметазоном после прогрессирования на фоне лечения комбинацией АА с преднизолоном. Снижение уровня ПСА более чем на 50 % (ПСА50) имели 20 % больных, более чем на 30 % (ПСА30) — 39,2 % пациентов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 11,7 нед, а в группе, достигшей ПСА50, — 27,6 нед. Также стоит отметить, что среди пациентов, у которых было возможно оценить рентгенологическую эффективность терапии, только у 1 больного при первой оценке было

зарегистрировано прогрессирование, остальные имели либо стабилизацию заболевания, либо частичный ответ [9].

Исследование II фазы SWITCH — первый проспективный протокол, оценивающий замену комбинации АА + преднизолон на комбинацию АА + дексаметазон. В него были включены 26 пациентов [10]. Исследование интересно также тем, что в него вошли как получавшие, так и не получавшие химиотерапию пациенты. Достижение ПСА30 было отмечено у 46,2 %, а ПСА50 — у 34,6 % пациентов. Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 5,3 мес, до радиологического прогрессирования — 11,8 мес. Это исследование послужило основанием для обсуждения смены преднизолона на дексаметазон в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по лечению КРРПЖ [3].

G. Roviello и соавт. в 2018 г. опубликовали ретроспективный анализ по изучению стероидного перехода у 36 интенсивно предлеченных пациентов (до смены терапии все пациенты успели получить лечение как энзалутамидом, так и доцетакселом). Более того, 58,3 % больных получали опиоидные анальгетики. Тем не менее у 11,1 % пациентов после замены комбинации АА + преднизолон на комбинацию АА + дексаметазон удалось добиться ПСА50. У 13,6 % пациентов было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 9,9 нед. Наибольший выигрыш от терапии имели пациенты, у которых длительность лечения комбинацией АА с преднизолоном составляла более 6 мес (медиана ВБП 16 нед) [11].

C. Fenioch и соавт. в своей работе попытались выделить предиктивные факторы ответа на стероидный переход. Всего проанализированы данные 48 пациентов. Важно отметить, что эти пациенты не были такими интенсивно предлеченными, как в предыдущем исследовании. Более того, все они не имели клинической симптоматики и прогрессирование на фоне терапии комбинацией АА с преднизолоном было исключительно биохимическим. При лечении комбинацией АА с дексаметазоном у 56,25 % пациентов было отмечено снижение уровня ПСА или его стабилизация, медиана ВБП составила 10,35 мес. Наиболее значимыми предиктивными факторами в этой работе оказались сохранение гормональной чувствительности опухоли ≥ 5 лет (ВБП 16,6 мес против 4,2 мес; $p = 0,001$), уровень ПСА на момент перехода < 50 нг/мл (ВБП 15,2 мес против 3,9 мес; $p = 0,001$), а также длительность терапии комбинацией АА с преднизолоном < 6 мес (ВБП 28,0 мес против 6,7 мес; $p = 0,017$) [12].

Последний анализ подобного подхода был опубликован в 2019 г. E. Zanardi и соавт. Ретроспективно было оценено 11 случаев замены преднизолона на дексаметазон. Снижение уровня ПСА на 30 % было зарегистрировано

только у 18 % пациентов. Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 4,77 мес, до радиологического — 7,2 мес [13].

Суммарные данные по представленным исследованиям приведены в табл. 1, 2.

В настоящее время нет единого объяснения преодоления резистентности к абиратерону путем замены стероидного препарата-партнера. Возможными причинами могут быть различная фармакокинетика препаратов (более длительный период полувыведения дексаметазона), различная степень активации глюко-

кортикоидных и минералкортикоидных рецепторов, перекрестное взаимодействие сигнальных путей, а также более высокая эффективность дексаметазона по сравнению с преднизолоном.

Такая стратегия замены рассматривается на сегодняшний день как способ пролонгации эффекта АА и используется в зарубежных клинических центрах. Мы также считаем такой подход эффективным. На наш взгляд, замена преднизолона на дексаметазон должна быть использована максимально широко, если наблюдается медленное прогрессирование при умеренном

Таблица 1. Исследования стероидного перехода у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Table 1. Studies of steroid replacement in patients with castration-resistant prostate cancer

Автор, год Author, year	Характеристика исследования Study characteristic	Число пациентов Number of patients	Характеристика популяции Population characteristic	Предшествующая терапия Previous therapy	Критерий эффективности Efficacy criteria	Эффективность, % Efficacy, %
D. Lorente и соавт., 2014 [9] D. Lorente et al., 2014 [9]	Ретроспективное Retrospective	30	ECOG 1 — 63,3 % Рентгенологическое прогрессирование — 10 % ECOG 1 — 63.3 % X-ray progression — 10 %	1 линия ХТ — 80 % 2 линии ХТ — 6,6 % 1 CH line — 80 % 2 CH lines — 6.6 %	ПСА50 PSA50	20
N. Romero-Laorden и соавт., 2018 [10] N. Romero-Laorden et al., 2018 [10]	Проспективное Prospective	26	Бессимптомные пациенты или пациенты без ухудшения статуса на момент прогрессирования Asymptomatic patients or patients without deterioration at the time of progression	Доцетаксел — 46 % Кабазитаксел — 4 % Docetaxel — 46 % Cabazitaxel — 4 %	ПСА50 PSA50	35
G. Roviello и соавт., 2018 [11] G. Roviello et al., 2018 [11]	Ретроспективное Retrospective	36	ECOG 2 — 17 % Терапия опиатами — 58,3 % ECOG 2 — 17 % Opiate therapy — 58.3 %	Доцетаксел — 100 % Кабазитаксел — 83,3 % Энзалутамид — 100 % Docetaxel — 100 % Cabazitaxel — 83.3 % Anzalutamide — 100 %	ПСА50 PSA50	11
C. Fenioux и соавт., 2019 [12] C. Fenioux et al., 2019 [12]	Ретроспективное Retrospective	48	Бессимптомные пациенты Asymptomatic patients	Доцетаксел — 14,5 % Docetaxel — 14.5 %	ПСА50 PSA50	48
E. Zanardi и соавт., 2019 [13] E. Zanardi et al., 2019 [13]	Ретроспективное Retrospective	11	Биохимическое и/или лимитированное радиологическое прогрессирование (отсутствие новых очагов, увеличение очагов менее чем на 40 %) Biochemical and/or limited radiological progression (no new foci, foci increase by less than 40 %)	ХТ — 45,5 % CT — 45.5 %	ПСА30 PSA30	18

Примечание. ХТ — химиотерапия; ПСА50 — снижение уровня простатического специфического антигена на 50 %; ПСА30 — снижение уровня простатического специфического антигена на 30 %.

Note. CT — chemotherapy; PSA50 — 50 % decrease of prostate specific antigen level; PSA30 — 30 % decrease of prostate specific antigen level.

Таблица 2. Рекомендации по выбору пациентов для стероидного перехода

Table 2. Recommendations for choosing patients for steroid replacement

Автор, год Author, year	Рекомендация Recommendation
D. Lorente и соавт., 2014 [9] D. Lorente et al., 2014 [9]	Пациенты с изолированным биохимическим прогрессированием Patients with isolated biochemical progression
N. Romero-Laorden и соавт., 2018 [10] N. Romero-Laorden et al., 2018 [10]	Клинически стабильные пациенты Clinically stable patients
G. Roviello и соавт., 2018 [11] G. Roviello et al., 2018 [11]	Пациенты, получавшие терапию комбинацией абиратерона ацетат + преднизолон >3 мес Patients treated with abiraterone acetate + prednisolone for >3 months
C. Fenioux и соавт., 2019 [12] C. Fenioux et al., 2019 [12]	Пациенты с уровнем простатического специфического антигена на момент перехода <50 нг/мл, длительность до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы >5 лет Patients with prostate specific antigen level at the time of replacement <50 ng/ml, duration of castration-resistant prostate cancer >5 years
E. Zanardi и соавт., 2019 [13] E. Zanardi et al., 2019 [13]	Бессимптомные пациенты, биохимическое и/или лимитированное радиологическое прогрессирование, малый объем опухоли Asymptomatic patients, biochemical and/or limited radiological progression, small tumor volume
G. Roviello и соавт., 2020 [14] G. Roviello et al., 2020 [14]	Основные рекомендации: пациенты с изолированным биохимическим прогрессированием, а также не подходящие для радиотерапии. Вторичные рекомендации: снижение уровня простатического специфического антигена на 50 % на фоне терапии комбинацией абиратерона ацетат + преднизолон, лимитированное радиологическое прогрессирование (≤3 новых очагов в костях, отсутствие новых мягкотканых метастазов, увеличение очагов менее чем на 40 %), время до биохимического прогрессирования <6 мес Primary recommendations: patients with isolated biochemical progression, as well as patients not suitable for radiotherapy. Secondary recommendations: 50 % decrease of prostate specific antigen level during therapy with a combination of abiraterone acetate + prednisolone, limited radiological progression (≤3 new foci in the bones, lack of new soft-tissue metastases, foci increase by less than 40 %), time to biochemical progression <6 months
A.A. Мещеряков, 2020 A.A. Meshcheryakov, 2020	Пациенты с медленным прогрессированием при умеренном распространении болезни Patients with slow progression and moderate disease spread

распространении болезни. В целом стероидный переход не так широко распространен, поэтому представляем наблюдение его успешного применения из собственной клинической практики.

Клинический случай

Пациент 3., 1934 года рождения, впервые отметил рост уровня ПСА до 14 нг/мл в 2001 г. Через год (в октябре 2002 г.) уровень ПСА достиг 20 нг/мл, в связи с чем выполнена биопсия предстательной железы. Результат гистологического исследования свидетельствовал о наличии аденокарциномы, сумма баллов по шкале Глисона 7. На первом этапе пациенту была проведена лучевая терапия на предстательную железу (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 70 Гр) с одновременным приемом флутамида. Лучевая терапия закончена в январе 2003 г., а прием флутамидом — в апреле 2003 г.; на фоне лечения отмечена нормализация уровня ПСА.

Через 4 мес после завершения системной терапии был зарегистрирован биохимический рецидив: рост уровня ПСА до 20 нг/мл. Возобновлен прием флутамида, который пациент получал в течение 42 мес в интермиттирующем режиме. На фоне лечения достигнута нормализация уровня ПСА. В январе 2008 г. пациенту выполнена орхэктомия и прекращено системное лечение.

В течение более 3 лет пациент находился под наблюдением, однако в августе 2011 г. было отмечено увеличение уровня ПСА до 14 нг/мл. На протяжении 21 мес пациент получал интермиттирующую терапию антиандрогенами (флутамид, бикалутамид, ципротерон).

В апреле 2013 г. впервые выявлены метастазы в забрюшинных, подвздошных лимфатических узлах. На фоне терапии бикалутамидом было отмечено временное снижение уровня ПСА до 12 нг/мл, однако в дальнейшем (февраль 2014 г.) — увеличение до 36 нг/мл, а затем (апрель 2014 г.) — до 180 нг/мл. Уровень тестостерона (июль 2013 г.) — 0,15 нг/мл.

Попытка проведения химиотерапии доцетакселом (55 мг/м^2 без преднизолона в связи с наличием у пациента сахарного диабета и артериальной гипертензии) привела к снижению темпов роста уровня маркера в течение первых 3 курсов, однако еще после 3 курсов (75 мг/м^2 в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут) отмечен его дальнейший рост до 427 нг/мл . Кроме этого, по данным компьютерной томографии наблюдалось прогрессирование в виде увеличения размеров и количества метастазов в забрюшинных и подвздошных лимфатических узлах.

В течение 10 мес пациент получал терапию АА в комбинации с преднизолоном по 5 мг 2 раза в сутки. На фоне лечения отмечено снижение уровня маркера до 7 нг/мл (декабрь 2014 г.) с последующим ростом до 37 нг/мл . По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с холином определялись метастазы в забрюшинных, медиастинальных, надключичных и подключичных лимфатических узлах слева. Во время месячного перерыва в терапии уровень ПСА достиг 117 нг/мл , в связи с чем была проведена смена терапии на кабазитаксел.

На фоне лечения кабазитакселом в дозе 25 мг/м^2 в течение 3 мес (с сентября по декабрь 2015 г.) отмечено снижение уровня ПСА до 53 нг/мл . Однако у пациента развилась острая задержка мочи, двухсторонний уретерогидронефроз. Общее состояние пациента ухудшилось, потеря массы тела составила 7% . Больному потребовалось наложение эпицистостомы. За время 2-месячного перерыва в лечении уровень маркера вырос до 101 нг/мл . Лечение было возобновлено после восстановления пассажа мочи и эрадикации инфекции. При возобновлении терапии кабазитакселом с редукцией дозы на 25% в феврале 2016 г. удалось добиться эффекта в виде снижения уровня ПСА до 37 нг/мл , улучшения общего самочувствия,

увеличения массы тела. Всего пациент получил 15 курсов терапии, но в сентябре 2015 г. отмечен рост уровня ПСА. Кроме этого, возникли инфекционные осложнения. На фоне 3-месячного прекращения терапии выявлен дальнейший рост уровня ПСА до 244 нг/мл .

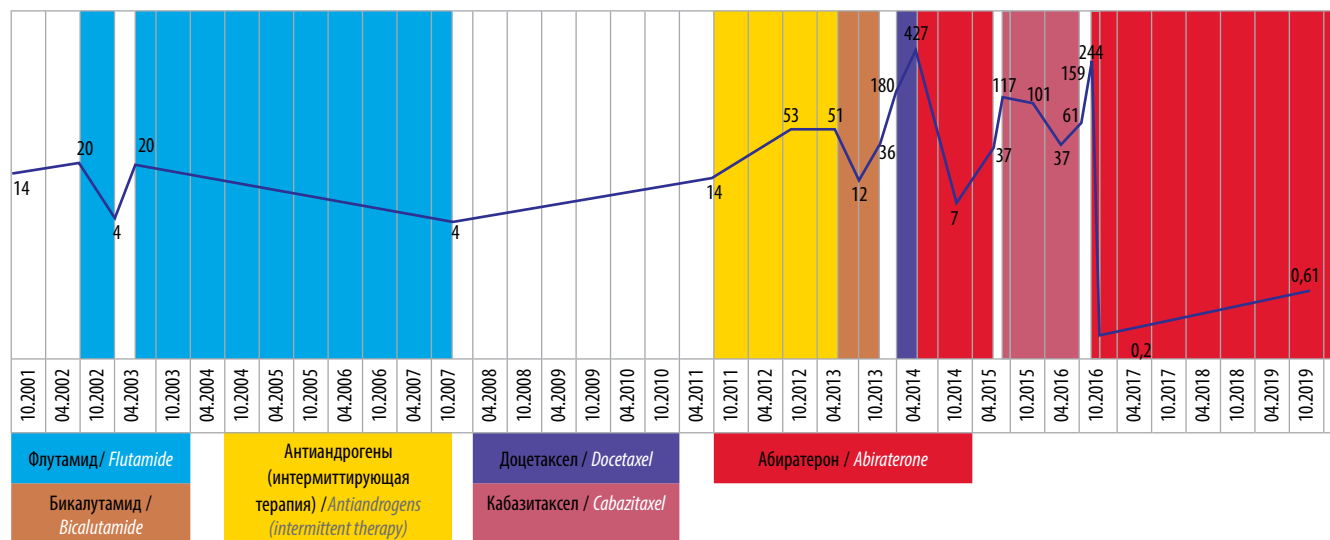
В декабре 2016 г. проведена реиндукция терапии абиратероном с учетом предыдущего ответа на терапию и данных литературы. В комбинации с абиратероном был назначен дексаметазон в дозе $0,5 \text{ мг}$ 1 раз в сутки. На фоне лечения уровень ПСА достиг $0,2 \text{ нг/мл}$ — самый низкий за все время наблюдения. Данное лечение пациент получал в течение 36 мес — дольше, чем какое-либо другое после возникновения кастрационной резистентности.

Смерть пациента наступила в январе 2020 г. в возрасте 85 лет в связи с развившейся внебольничной пневмонией. Схематично течение заболевания пациента (динамика уровня ПСА и назначенная терапия) представлено на рисунке.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении пациент в течение 18 лет получал лечение по поводу РПЖ. На протяжении 12 лет заболевание не было распространенным и пациент получал эндокринотерапию с биохимическим эффектом.

После появления отдаленных метастазов удалось сохранить гормональную терапию в течение 1 года, после чего у пациента развился КРРПЖ. Химиотерапия доцетакселом привела лишь к кратковременному эффекту, и после завершения 6 курсов лечения наступило очередное прогрессирование. Возвращение к гормональной терапии и назначение комбинации АА с преднизолоном было эффективно в течение 10 мес (медиана времени до биохимического прогрессирования в регистрационном исследовании 8,5 мес).



Терапия и динамика уровня простатического специфического антигена у пациента
Therapy and dynamics of prostate specific antigen level in a patient

После года эффективной терапии кабазитаксолом встал вопрос о вариантах дальнейшего лечения. С учетом данных о возможности возобновления чувствительности к АА путем замены преднизолона на дексаметазон была проведена реиндукция АА в комбинации с дексаметазоном. Вспоминая работу С. Fenіoux и соавт., отметим, что на момент начала использования комбинации АА + дексаметазон уровень ПСА был больше 50 нг/мл. Таким образом, несмотря на наличие неблагоприятного предиктивного фактора, у пациента удалось добиться эффекта, который продолжался 3 года. Комбинация АА с дексаметазоном была наиболее длительной линией лечения у пациента после развития КРРПЖ. Кроме этого, биохимический ответ на терапию был наиболее значительным за всю историю наблюдения за пациентом: снижение уровня ПСА достигало 0,2 нг/мл.

Таким образом, на момент последнего наблюдения (сентябрь 2019 г.) пациент получал эффективное лечение без признаков прогрессирования. Смерть пациента наступила в январе 2020 г. от не связанных с основным заболеванием причин.

Заключение

Преодоление гормональной резистентности ведет к увеличению длительности терапии и, таким образом, продолжительности жизни пациента. Нами продемонстрирована возможность повторного использования абиратерона в течение 3 лет после замены стероидного препарата-партнера. Этот прием может быть широко использован в рутинной клинической практике у всех пациентов, у которых наблюдается медленное прогрессирование при умеренном распространении болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. National Comprehensive Cancer Network (2020). Prostate cancer (version 2.2020).
3. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015;26(suppl 5):v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO, 2019 (том 9). С. 519–532. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for prostate cancer treatment. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines, 2019 (Vol. 9). Pp. 519–532. (In Russ.)].
5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
6. Miller K., Carles J., Gschwend J.E. et al. The Phase 3 COU-AA-302 study of abiraterone acetate plus prednisone in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen, and Gleason score. Eur Urol 2018;74(1):17–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.035.
7. Venkitaraman R., Thomas K., Huddart R.A. et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. BJU Int 2008;101(4):440–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07261.x.
8. Venkitaraman R., Lorente D., Murthy V. et al. A randomized phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration resistant prostate cancer. Eur Urol 2015;67(4):673–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.004.
9. Lorente D., Omlin A., Ferraldeschi R. et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer 2014;111(12):2248–53. DOI: 10.1038/bjc.2014.531.
10. Romero-Laorden N., Lozano R., Jayaram A. et al. Phase II pilot study of the prednisone to dexamethasone switch in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with limited progression on abiraterone plus prednisone (SWITCH study). Br J Cancer 2018;119(9):1052–9. DOI: 10.1038/s41416-018-0123-9.
11. Roviello G., Petrioli R., Bonetta A. et al. Corticosteroid switch in heavily pretreated castration-resistant prostate cancer patients progressed on abiraterone acetate plus prednisone. Invest New Drugs 2018;36(6):1110–5. DOI: 10.1007/s10637-018-0685-7.
12. Fenіoux C., Louvet C., Charton E. et al. Switch from abiraterone plus prednisone to abiraterone plus dexamethasone at asymptomatic PSA progression in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2019;123(2):300–6. DOI: 10.1111/bju.14511.
13. Zanardi E., Soldato D., Latocca M.M. et al. To switch or not to switch? A real-life experience using dexamethasone in combination with abiraterone. Ther Adv Urol 2019;11:1–5. DOI: 10.1177/1756287219854908.
14. Roviello G., Sobhani N., Corona S.P., D'Angelo A. Corticosteroid switch after progression on abiraterone acetate plus prednisone. Int J Clin Oncol 2020;25(2):240–6. DOI: 10.1007/s10147-019-01577-w.

Вклад авторов

А.А. Мещеряков, О.О. Гордеева: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мещеряков / A.A. Meshcheryakov: <https://orcid.org/0000-0002-6009-653X>

О.О. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

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.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 27.04.2020. Принята к публикации: 30.05.2020.

Article submitted: 27.04.2020. Accepted for publication: 30.05.2020.

Усынину Евгению Анатольевичу – 50 лет

Евгений Анатольевич Усынин родился 30 июня 1970 г. в г. Советабде (сейчас г. Худжанд, Республика Таджикистан). Но вся его жизнь связана с Томском. Его отец, Усынин Анатолий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Сибирского государственного медицинского университета, часто брал маленького сына на работу.

В школьные годы Евгений много занимался музыкой (играл на фортепиано) и спортом, был призером юношеских международных соревнований, добился звания мастера спорта СССР.

В 1987 г. Евгений Анатольевич поступил на лечебный факультет Томского медицинского института (сейчас Сибирский государственный медицинский университет). По его окончании был принят на должность младшего научного сотрудника в отделение общей онкологии Томского филиала Всесоюзно-



го онкологического научного центра им. акад. Н.Н. Блохина РАМН.

С 1995 г. Евгений Анатольевич Усынин активно занимается онкоурологией. Среди учителей Евгения Анатольевича был один из первых онкоурологов г. Томска д.м.н. С.П. Селиванов. В 2000 г. Е.А. Усынин защитил кандидатскую диссертацию на тему «Критерии оценки

эффективности поверхностно расположенных опухолей мочевого пузыря».

В 2002 г. Евгений Анатольевич становится старшим научным сотрудником отделения общей онкологии Томского НИИ онкологии, курирует направление по онкоурологии. В это время освоены и внедрены в клиническую работу расширенные оперативные вмешательства в объеме передней эквисцерации малого таза при распространенных опухолевых заболеваниях мочевого пузыря и предстательной железы, внедрены реконструктивно-пластические операции по созданию мочевых резервуаров из различных отделов желудочно-кишечного тракта, разработаны программы по ранней диагностике рака предстательной железы, начата работа по освоению метода фотодинамической терапии у больных раком мочевого пузыря.

С 2005 г. Е.А. Усынин – председатель Томского регионального отделения Общероссийской общественной организации онкоурологов России.

В 2017 г. Е.А. Усынин защитил докторскую диссертацию на тему «Оптимизация тактики комбинированного лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря».

С мая 2019 г. он возглавляет отделение общей онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Под его руководством ведутся исследования по проблеме опухолей опорно-двигательного аппарата, молочной железы, предстательной железы, почки и мочевого пузыря.

Евгений Анатольевич опубликовал более 200 научных трудов, получил 15 патентов на научные изобретения.



1973 г.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Евгения Анатольевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессиональных успехов, благополучия и дальнейшей плодотворной деятельности!

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.