

ТОМ 16

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2020

**Новые генетические и белковые
маркеры у больных почечно-
клеточным раком**

**Результаты хирургического лечения
больных раком предстательной
железы высокого риска
прогрессирования**

**Ор톔опическая цистопластика
илеоцекальным углом у женщин**

ONCOUROLOGY

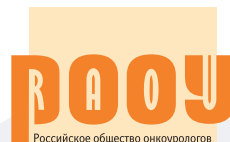


ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



www.roou.ru

www.oncurology.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 .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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 Е.В. Степанова

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. № 4. 1–224

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 4000 экз.
Бесплатно.

www.oncurology.abvpress.ru

4 **ТОМ 16**
'20

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, 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)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, руководитель Урологической клиники Европейского медицинского центра (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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. Kirichuk
akirdoctor@gmail.com
Proofreader M.A. Androsova

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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
(PII No. ΦC 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 4. 1–224
© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
4000 copies. Free distribution.

www.oncourology.abvpress.ru

4 VOL. 16
'20

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center 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 First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (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 First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛЕКЦИЯ

<i>Н.А. Рубцова, Е.В. Крянева, А.Б. Гольбиц, Б.Я. Алексеев, А.А. Костин, А.Д. Каприн</i> Нефрометрическая система R.E.N.A.L. в практике рентгенолога	17
---	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>Н.В. Апанович, В.И. Логинов, Е.А. Филиппова, Д.С. Ходырев, А.М. Бурдённый, И.В. Пронина, Н.А. Иванова, С.С. Лукина, Т.П. Казубская, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин, Э.А. Брага</i> Метилирование группы генов микроРНК: маркеры прогноза метастазирования почечно-клеточного рака	32
<i>Е.С. Герштейн, Д.С. Набережнов, А.А. Алферов, С.Д. Бежанова, Н.Ф. Фролова, В.Б. Матвеев, Н.Е. Кушлинский</i> Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком	39
Рецензия на статью «Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком»	48
<i>А.В. Максимов, А.Г. Мартов, П.А. Неустроев, В.А. Алексеев, Д.В. Перетолчин, Л.А. Кларов, Е.И. Неустроев, Н.П. Кладкин</i> Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией	49
Рецензия на статью «Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией»	59
<i>E. Grande, H. Glen, J. Aller, G. Argenziano, M.J. Lamas, P. Ruszniewski, J.L. Zamorano, K. Edmonds, S. Sarker, M. Staehler, J. Larkin</i> Рекомендации по лечению пациентов с прогрессирующим или метастатическим почечно-клеточным раком комбинацией леватиниба и эверолимуса	61

Рак предстательной железы

<i>А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, О.Н. Павлова, Д.А. Виктор, А.Н. Тороповский, А.Г. Борискин, С.А. Рева, С.Б. Петров</i> Возможность использования индекса РСА3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы	82
<i>А.А. Копылов, В.П. Горелов, Н.Б. Маргарянц, С.И. Горелов</i> Параректальная fusion-биопсия предстательной железы под контролем компьютерной томографии	89
Рецензия на статью «Параректальная fusion-биопсия предстательной железы под контролем компьютерной томографии»	98
<i>Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, К.М. Ньюшко, Н.В. Воробьев, А.Д. Каприн</i> Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза	99
<i>А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, А.А. Обухов, В.А. Бирюков, Н.Б. Боряшева, Д.Б. Санин, О.Г. Лепилина, А.Л. Смолкин, А.В. Демьянович, Н.Г. Минаева, Н.В. Михайловский</i> Спасительная высокоомощная брахитерапия рецидива рака предстательной железы	112
<i>Р.Д. Андреева, Р.С. Низамова, А.А. Андреев</i> Динамика выживаемости больных раком предстательной железы на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и места проживания	120
<i>В.Б. Матвеев, А.С. Маркова</i> Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики	129

Рак мочевого пузыря

- В.А. Атдуев, З.К. Кушаев, Д.С. Ледяев, Ю.О. Любарская, З.В. Амоев, В.Э. Гасраталиев, Г.И. Шейыхов, И.С. Шевелев*
Функция ортотопического мочевого резервуара, сформированного из илеоцекального угла, в отдаленные сроки после радикальной цистэктомии у женщин 136
- О.Б. Карякин*
Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 гг. 147

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

- С.А. Сардалова, М.В. Рубанская, А.С. Темный, О.А. Капкова, О.А. Игнатенко, А.П. Казанцев, С.Н. Михайлова, Д.В. Рыбакова, Х.И. Жуманиезов, П.А. Керимов, М.А. Рубанский, А.Б. Рябов, К.М. Фигурин*
Пример позднего осложнения цистпростатэктомии у пациента с урогенитальной рабдомиосаркомой 155

ОБЗОРЫ

- В.С. Ильяков, А.И. Пронин, А.И. Михайлов, А.В. Парнас, Н.А. Мещерякова, З.Х. Камолова*
Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака 160
- Рецензия на статью «Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака»** 170
- Д.Р. Долотказин, М.Ю. Шкурников, Б.Я. Алексеев*
Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы 172
- Е.А. Черногубова, М.И. Коган*
Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании рака предстательной железы 181
- К.М. Ньюшко, В.М. Перепухов, Б.Я. Алексеев*
Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы 191
- В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова*
Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы 197

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- С.А. Рева, А.А. Люблинская, Д.Г. Прохоров, К.Г. Пыгамов, А.Г. Тюрин, А.М. Сычева, С.Б. Петров*
Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы 207
- Рецензия на статью «Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы»** 213
- Ответ на рецензию к статье «Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы»** 214
- О.А. Маилян, М.П. Головащенко, К.Ю. Кануков, В.С. Суркова, В.А. Буракова, Н.В. Воробьев, А.А. Крашенинников, А.С. Калтинский, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн*
Лейомиома мочевого пузыря большого размера: клинический случай 215

РЕЗОЛЮЦИИ

- Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы»** 220

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

LECTURE

<i>N.A. Rubtsova, E.V. Kryaneva, A.B. Golbits, B. Ya. Alekseev, A.A. Kostin, A.D. Kaprin</i> The R.E.N.A.L. nephrometry score in radiologist's practice.	17
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>N.V. Apanovich, V.I. Loginov, E.A. Filippova, D.S. Khodyrev, A.M. Burdenny, I.V. Pronina, N.A. Ivanova, S.S. Lukina, T.P. Kazubskaya, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin, E.A. Braga</i> Methylation of a group of microRNA genes: markers of renal cell carcinoma metastasis.	32
<i>E.S. Gershtein, D.S. Naberezhnov, A.A. Alferov, S.D. Bezhanova, N.F. Frolova, V.B. Matveev, N.E. Kushlinskii</i> Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients.	39
Review of the article "Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients"	48
<i>A.V. Maksimov, A.G. Martov, P.A. Neustroev, V.A. Alekseev, D.V. Peretolchin, L.A. Klarov, E.I. Neustroev, N.P. Kladkin</i> Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization.	49
Review of the article "Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization"	59
<i>E. Grande, H. Glen, J. Aller, G. Argenziano, M.J. Lamas, P. Ruszniewski, J.L. Zamorano, K. Edmonds, S. Sarker, M. Staehler, J. Larkin</i> Recommendations on managing lenvatinib and everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma.	61

Prostate cancer

<i>A.A. Musaelyan, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, O.N. Pavlova, D.A. Viktorov, A.N. Toropovsky, A.G. Boriskin, S.A. Reva, S.B. Petrov</i> Possibility of using PCA3 score without prostate massage in urine for diagnosing prostate cancer.	82
<i>A.A. Kopylov, V.P. Gorelov, N.B. Margaryants, S.I. Gorelov</i> Computed tomography-guided pararectal prostate fusion biopsy.	89
Review of the article "Computed tomography-guided pararectal prostate fusion biopsy"	98
<i>B. Ya. Alekseev, A.A. Krashennnikov, K.M. Nyushko, N.V. Vorobyev, A.D. Kaprin</i> Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors.	99
<i>A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin, A.A. Obuhov, V.A. Biryukov, N.B. Borysheva, D.B. Sanin, O.G. Lepilina, A.L. Smolkin, A.V. Dem'yanovich, N.G. Minaeva, N.V. Mikhaylovskiy</i> Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer.	112
<i>R.D. Andreeva, R.S. Nizamova, A.A. Andreev</i> Dynamics of survival of patients with prostate cancer at the population level, taking into account the stage of the disease and place of residence.	120
<i>V.B. Matveev, A.S. Markova</i> Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice.	129

Urinary bladder cancer

<i>V.A. Atduev, Z.K. Kushaev, D.S. Ledyayev, Yu.O. Lyubarskaya, Z.V. Amoev, V.E. Gasrataliev, G.I. Shejyov, I.S. Shevelev</i> Function of the orthotopic urinary reservoir formed from the ileocecal angle in the long term after radical cystectomy in women.	136
--	-----

<i>O.B. Karyakin</i> Bladder cancer: what's new in 2019–2020	147
---	-----

PEDIATRIC URINARY SYSTEM TUMORS

<i>S.A. Sardalova, M.V. Rubanskaya, A.S. Temniy, O.A. Kapkova, O.A. Ignatenko, A.P. Kazantsev, S.N. Mikhailova, D.V. Rybakova, Kh.I. Jumaniyozov, P.A. Kerimov, M.A. Rubanskiy, A.B. Ryabov, K.M. Figurin</i> An example of late postoperative complications in a patient with urogenital rhabdomyosarcoma after cystoprostatectomy	155
--	-----

REVIEWS

<i>V.S. Ilyakov, A.I. Pronin, A.I. Mikhaylov, A.V. Parnas, N.A. Meshcheriakova, Z.H. Kamolova</i> ¹⁸ F-FDG positron emission tomography combined with computed tomography in renal cell carcinoma diagnostics	160
Review of the article “ ¹⁸ F-FDG positron emission tomography combined with computed tomography in renal cell carcinoma diagnostics”	170
<i>D.R. Dolotkazhin, M.Yu. Shkurnikov, B.Ya. Alekseev</i> The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer	172
<i>E.A. Chernogubova, M.I. Kogan</i> Renin-angiotensin system: role in the development and progression of prostate cancer	181
<i>K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov, B.Ya. Alekseev</i> Diferelin® as an effective chemical castration agent for patients with prostate cancer.	191
<i>V.B. Matveev, O.A. Khalmurzaev, O.I. Evsyukova</i> International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review	197

CLINICAL NOTES

<i>S.A. Reva, A.A. Lyublinskaya, D.G. Prokhorov, K.G. Pygamov, A.G. Tyurin, A.M. Sycheva, S.B. Petrov</i> Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review.	207
Review of the article “Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review”	213
Reply to review of the article “Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review”	214
<i>O.A. Mailyan, M.P. Golovashchenko, K.Yu. Kanukoev, V.S. Surkova, V.A. Burakova, N.V. Vorobyev, A.A. Krashenninnikov, A.S. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin</i> Large bladder leiomyoma: a case report	215

RESOLUTION

Resolution of the Expert Council “Current approaches to pharmacotherapy of non-metastatic castration-resistant prostate cancer”	220
---	-----

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 входили 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, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору М. Браузи (Италия), профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору Е.С. Герштейн, профессору А.В. Говорову, профессору Р. Гринбергу (США), профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору С.Б. Петрову, профессору И.Г. Русакову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широкограду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. К.М. Ньюшко, к.м.н. Г.И. Ахвердиевой, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 4-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; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor M. Brausi (Italy); Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor E.S. Gershtein; Professor A.V. Govorov; Professor R. Greenberg (USA); Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor S.B. Petrov; Professor I.G. Rusakov; Professor K.M. Figurin; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); K.M. Nushko, DMSc; G.I. Akhverdiev, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2020.

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

Нефрометрическая система R.E.N.A.L. в практике рентгенолога

Н.А. Рубцова¹, Е.В. Крянева¹, А.Б. Гольбиц¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2}, А.А. Костин¹, 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;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Елена Владимировна Крянева kryanevaelena@gmail.com

В последние десятилетия за счет достижений в области медицинской визуализации и улучшения алгоритмов диагностического поиска отмечается тенденция к увеличению частоты выявления опухолей почек небольших размеров, для которых возможно проведение органосохраняющего лечения. Для прогнозирования потенциальной сложности выполнения резекции и снижения степени субъективности при выборе объема и методики хирургического вмешательства разными группами исследователей было предложено значительное число концепций оценки новообразований почек. Нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., разработанная одной из первых, но сохраняющая свою актуальность, позволяет, исходя из совокупности анатомических особенностей, структурированно и стандартизированно характеризовать опухоли почек. В статье представлена методика оценки каждого из параметров, входящих в состав представленной нефрометрической системы, а также приведен краткий обзор литературы ее прогностической значимости.

Ключевые слова: нефрометрическая система R.E.N.A.L., классификация опухолей почек, анатомические характеристики опухолей почек, резекция почки

Для цитирования: Рубцова Н.А., Крянева Е.В., Гольбиц А.Б. и др. Нефрометрическая система R.E.N.A.L. в практике рентгенолога. Онкоурология 2020;16(4):17–31.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-17-31



The R.E.N.A.L. nephrometry score in radiologist's practice

N.A. Rubtsova¹, E.V. Kryaneva¹, A.B. Golbits¹, B. Ya. Alekseev^{1, 2}, A.A. Kostin¹, 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;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

In recent decades, due to advances in imaging and improvements in diagnostic algorithms, there has been a tendency to increase the frequency of detection of small renal masses for which nephron-sparing surgery is possible. To predict the potential complexity of partial nephrectomy and to reduce the degree of subjectivity in choosing the volume and method of surgical procedure, different groups of researchers proposed a significant number of concepts for evaluating renal tumours. The R.E.N.A.L. nephrometry score is one of the first but remains relevant and is based on a set of anatomical characteristics. This score allows to classify renal neoplasms in a structured and standardized way. This article presents a method for evaluating the parameters of R.E.N.A.L. nephrometry score, as well as a brief literature review of its prognostic significance.

Key words: R.E.N.A.L. nephrometry score, classification of renal tumours, anatomical characteristics of renal tumours, partial nephrectomy

For citation: Rubtsova N.A., Kryaneva E.V., Golbits A.B. et al. The R.E.N.A.L. nephrometry score in radiologist's practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):17–31. (In Russ.).

Почечно-клеточный рак является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний [1] и занимает одно из ведущих мест по темпу прироста заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы, что обусловлено как истинным увеличением количества случаев, так и оптимизацией протоколов профилактических обследований, развитием методов визуализации. В настоящее время более 60 % опухолевых образований почки выявляют случайно при проведении ультра-

звукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства при обращении по иной причине [2]. В связи с этим возросло как относительное, так и абсолютное количество случаев выявления локализованных форм почечно-клеточного рака, для которых оптимальным считается хирургическое лечение [3].

Резекция почки — «золотой стандарт» лечения для опухолей, размер которых не превышает 4 см (что соответствует стадии T1a по классификации TNM8).

При размере образования от 4,1 до 7 см (соответствует стадии T1b) органосохраняющее лечение выполняется при технической возможности [2, 4, 5]. По сравнению с нефрэктомией резекция почки обладает рядом преимуществ, наиболее важным из которых является сохранение функционального резерва почечной паренхимы как для обеспечения более высокого уровня качества жизни пациентов после операции, так и для возможности проведения повторных операций (в случае метастатического процесса в пораженной или контралатеральной почке и по иным причинам) [6–9].

В настоящее время размер опухоли — один из наиболее значимых параметров, который применяют как для предоперационного стадирования по результатам методов лучевой диагностики, так и для планирования хирургического лечения пациентов с локализованным раком почки [2, 3, 6–8]. Данная характеристика неопластического процесса относится к наиболее воспроизводимым в случае проведения динамической оценки, а также имеет прогностическую значимость. Доказано, что размер новообразования коррелирует с частотой неблагоприятных онкологических и хирургических исходов, в частности с повышенным риском развития почечной недостаточности или уринарной фистулы [6, 8, 9].

Однако знаний одних лишь линейных размеров опухолевого узла в подавляющем большинстве случаев недостаточно для корректного определения объема и методики проведения оперативного вмешательства. Не менее важны и другие параметры новообразования, которые должны быть учтены при подготовке к органосохраняющему лечению. Большинство авторов выделяют помимо размера следующие наиболее важные характеристики опухоли почки: близость к собирательной системе, степень инвазии в паренхиму, расположение относительно продольной оси почки, отношение к другим органам, в том числе к крупным сосудам [10–15].

На резектабельность опухоли значительное влияние оказывает глубина ее инвазии в паренхиму, позволяющая определить, достаточна ли для получения отрицательно-края резекции толщина неизменной ткани почки вокруг новообразования [12, 13]. Отношение опухоли к поверхности почки также немаловажно: чем более выражен экзофитный компонент образования, тем более технически простым является удаление [14, 15]. Вовлеченность собирательной системы, крупных сосудов и прилежащих органов также коррелирует с риском возникновения и степенью выраженности интраоперационных осложнений, таких как объем кровопотери и частота повреждения чашечно-лоханочной системы [15]. Близость к структурам собирательной системы свидетельствует о центральном расположении опухоли, что приводит к увеличению времени ишемии и потенциальному снижению функции почки в постоперационном периоде. Знание локализации новообразования относительно длинной оси почки способствует определению объема

органосохраняющего лечения и его методики: при расположении опухоли в области полюса проводится полюсная резекция, а также может быть применена методика селективной ишемии, либо резекция может быть выполнена без аноксии (без наложения зажимов на почечные сосуды) на фоне управляемой гипотонии [14–16].

Для объективного прогноза потенциальной сложности резекции и аблативных методик разными группами исследователей за последние 10 лет было предложено несколько нефрометрических шкал, в которых оценка опухолевого узла проводится либо по одному параметру, полагаемому универсальным, либо по совокупности показателей.

Оценка опухолевого процесса осуществляется на основе анализа томографических изображений (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), при этом могут быть характеризованы образования различной (кистозной, солидной, кистозно-солидной) структуры и размеров. Все системы оценки основаны на анатомических характеристиках опухоли, набор и количество которых варьируют в различных нефрометрических шкалах.

Знание метода оценки новообразований почек с применением различных нефрометрических шкал дает специалистам в области лучевой диагностики представление о том, какие характеристики опухолевого узла считаются клинически значимыми и требуют обязательного отражения в протоколе исследования.

Нефрометрическая система R.E.N.A.L. была предложена в 2009 г. A. Kutikov и R. Uzzo [17]. Название шкалы является акронимом (renal (англ.) — почечный) и позволяет достаточно легко запомнить оцениваемые параметры:

- (R)adius — размер;
- (E)xophytic/endophytic — экзофитный/эндофитный характер роста;
- (N)earness the collecting system or sinus — близость к собирательной системе или синусу;
- (A)nterior/posterior — передняя/задняя локализация;
- (L)ocation relative to the polar lines — расположение относительно линии полюса.

Таким образом, оценка опухолевого узла в нефрометрической шкале R.E.N.A.L. проводится на основании 5 характеристик:

- 1) размера опухолевого узла;
- 2) характера роста (экзофитный/эндофитный);
- 3) близости к собирательной системе/синусу;
- 4) расположения относительно линии полюса;
- 5) передней или задней локализации.

Первые 4 параметра оцениваются количественно с присвоением от 1 до 3 баллов в каждой категории. Переменная «А» (передняя/задняя локализация) оценивается качественно с присвоением постфикса. В табл. 1 представлены исследуемые параметры и градации их оценки.

Таблица 1. Нефрометрическая система R.E.N.A.L.

Table 1. R.E.N.A.L. nephrometry score

Критерий Parameter	1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points
R (радиус, максимальный размер), см R (radius, maximal size), cm	≤4	4,1–6,9	≥7
E (экзофитный/эндофитный характер роста) E (exophytic/endophytic properties)	≥50 % экзофитный рост ≥50 % exophytic	<50 % экзофитный рост <50 % exophytic	Полностью эндофитный Entirely endophytic
N (расстояние от собирающей системы/почечного синуса), мм N (nearness to the collecting system or sinus), mm	≥7	4,1–6,9	≤4
A (передняя/задняя локализация) A (anterior/posterior location)	Нет баллов. Обозначаются постфиксами «a», «p», «x», «h» No points given. Mass assigned a descriptor of “a”, “p”, “x”, “h”		
L (локализация относительно линии полюса) L (location relative to the polar lines)	Образование целиком ниже линии нижнего полюса или выше линии верхнего полюса Entirely above the upper or below the lower polar line	Образование пересекает линию полюса (<50 % образования между линиями полюсов) Lesion crosses polar line (<50 % is between polar lines)	≥50 % образования пересекает линию полюса. Образование находится между линиями полюсов. Образование пересекает среднюю линию ≥50 % of mass is across polar line. Mass is entirely between the polar lines. Mass crosses the axial renal midline

Метод оценки параметров

1. Размер

Большая часть образований почек имеет шарообразную или приближенную к таковой форму, обладает примерно одинаковыми размерами по всем 3 осям координат. Однако для узлов неправильной формы недостаточно измерения 2 размеров (дорсовентрально-го и латерально-медиального) в аксиальной плоскости,

требуется измерение диаметра по краниокаудальной протяженности на сагиттальной или коронарной реконструкции. Необходимость измерения 3 линейных размеров обусловлена тем, что максимальный аксиальный размер оцениваемой опухоли может составлять менее 4 см и соответствовать 1 баллу по параметру «R», тогда как краниокаудальный размер будет превышать 4 см и соответствовать 2 баллам в этой категории (рис. 1).

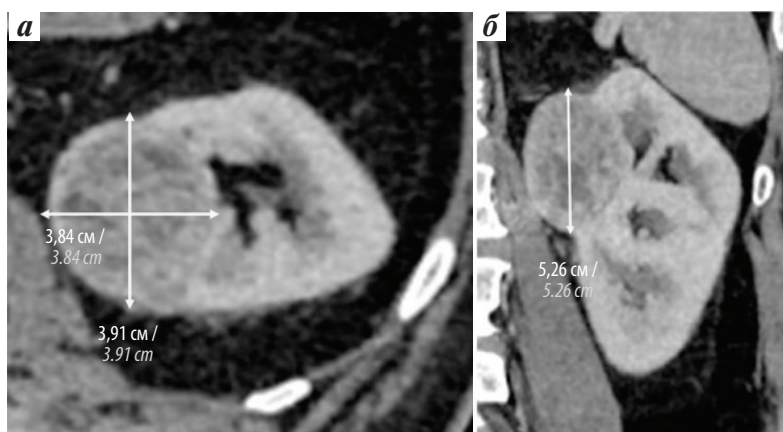


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациента с образованием левой почки, полученные в кортико-медуллярную фазу контрастирования: а — измерение максимальных аксиальных размеров опухоли (латерально-медиальный размер 3,84 см, дорсовентральный размер 3,91 см; б — измерение максимального краниокаудального размера опухоли (5,26 см), корональная многоплоскостная реконструкция

Fig. 1. CT-images of the patient with tumour of left kidney, corticomedullary phase: a — measurement of maximum axial size of the tumour (lateromedial size 3.84 cm, dorsoventral size 3.91 cm); б — measurement of maximum craniocaudal size of the tumour (5.26 cm), coronal multiplanar reconstruction

Из 3 полученных размеров (в сантиметрах) выбирается максимальный и согласно полученному результату новообразованию присваивается соответствующий балл (табл. 2).

Таблица 2. Критерии оценки размера (R)

Table 2. Size evaluation criteria (R)

Размер, см Size, cm	Балл Point
≤ 4	1
4,1–6,9	2
≥ 7	3

Выбранные границы для разделения 3 категорий не случайны и четко соотносятся с градацией категории T в классификации TNM рака почки:

- T1 — опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - T1a — опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении;
 - T1b — опухоль > 4 см, но ≤ 7 см;
- T2 — опухоль > 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.

2. Характер роста

Для наиболее часто встречающегося неопластического процесса почки — светлоклеточного почечно-клеточного рака — более характерен экзофитный характер роста. При этом образование в той или иной степени деформирует контур почки, поэтому для корректной оценки необходимо провести воображаемую линию, соответствующую примерным наружным

очертаниям органа в отсутствие опухоли. Если не был восстановлен контур почки и оценка характера роста проводилась при построении прямой линии между точками контакта краев опухоли с наружной границей органа, повышается вероятность недооценки опухолевого узла по параметру «Е».

При отсутствии корректного восстановления контура может ложно создаваться впечатление, что опухоль преимущественно располагается экстраренально, что приведет к занижению оценки образования, которому ошибочно будет присвоен 1 балл. В действительности при корректном восстановлении контура большая часть образования окажется локализована в почечной паренхиме, и по этой категории ей должно быть присвоено 2 балла (рис. 2).

Измерение этого параметра можно проводить в любой плоскости, однако наиболее удобной представляется аксиальная. Также выполнять оценку соотношения эндо- и экзофитного компонента можно в любую постконтрастную фазу сканирования. Выбор оптимальной серии для характеристики новообразования проводится в зависимости от паттерна контрастирования опухолевого узла, например экскреторная фаза является наиболее информативной при описании гиповаскулярных образований. Критерии оценки характера роста представлены в табл. 3.

3. Близость к собирательной системе/синусу

Для оценки близости к собирательной системе следует измерить расстояние (в миллиметрах) от медиального края опухоли на участке максимальной инвазии в паренхиму до собирательной системы (наиболее часто — до основания малых чашечек) или жировой клетчатки, окружающей структуры синуса.

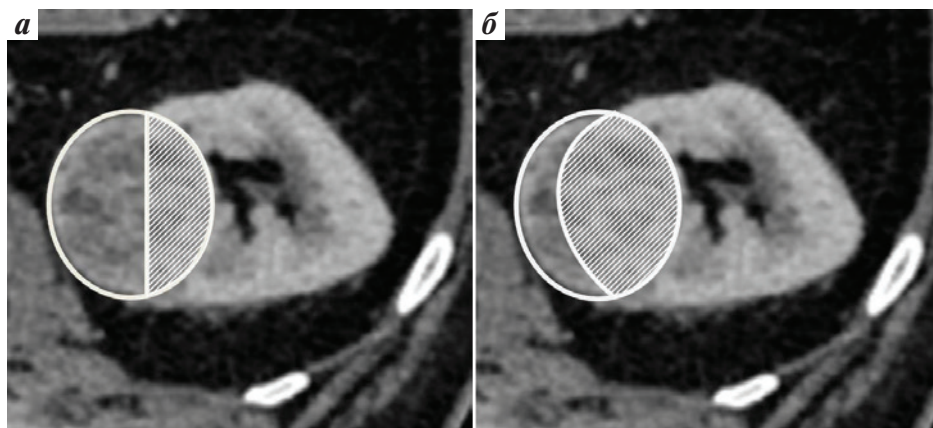
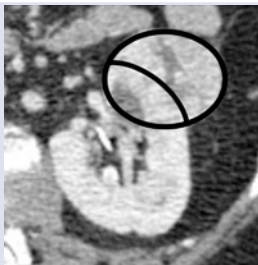
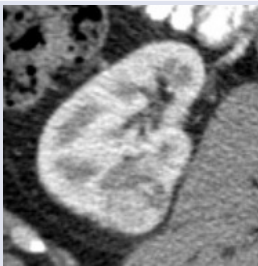
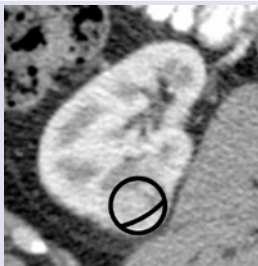
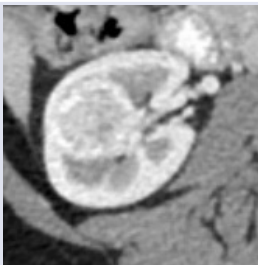
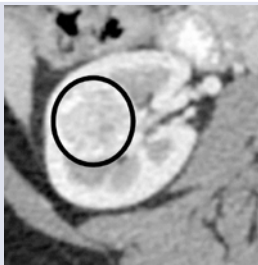


Рис. 2. Постконтрастные компьютерные томограммы пациента с опухолью левой почки, выполненные в аксиальной плоскости, иллюстрирующие оценку характера роста; эндофитный компонент заштрихован: а — некорректная оценка характера роста образования левой почки (контур почки не восстановлен); б — корректная оценка характера роста образования левой почки (контур почки восстановлен)

Fig. 2. Axial post-contrast CT-images of the patient with the tumour of left kidney, illustrating the assessment of exophytic/endophytic properties; endophytic part is shaded: a — incorrect assessment of the exophytic/endophytic properties (the renal contour is not restored); б — correct assessment of the exophytic/endophytic properties (the renal contour is restored)

Таблица 3. Критерии оценки характера роста (E)

Table 3. Exophytic/endophytic (E) evaluation criteria

Характер роста Properties	Баллы Points	КТ-изображение CT-image	
≥50 % экзофитный рост ≥ 50 % exophytic	1		
<50 % экзофитный рост < 50 % exophytic	2		
Полностью эндофитный Entirely endophytic	3		

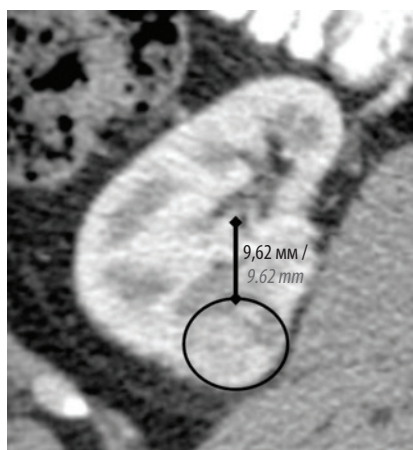


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента с образованием правой почки в аксиальной плоскости в кортико-медуллярную фазу. Измерение расстояния между опухолевым узлом (окоптурен) и структурами синуса составляет 9,62 мм, что соответствует 1 баллу

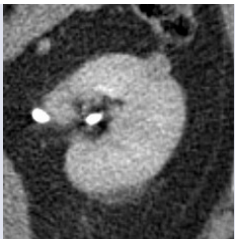
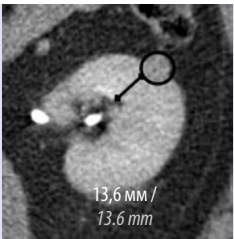
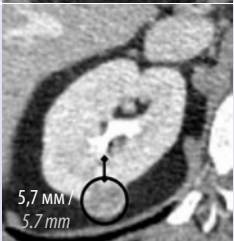
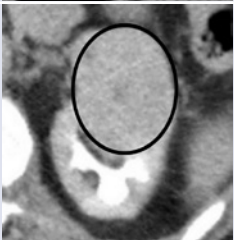
Fig. 3. Axial post-contrast CT-image of the patient with the tumour of right kidney, cortico-medullary phase. Measurement of the distance between the contoured tumour node and structures of the sinus, distance is 9.62 mm (1 point)

Наиболее информативным является проведение измерения на изображениях, полученных в экскреторную фазу сканирования, так как структуры чашечно-лоханочной системы в кортико-медуллярную и нефрографическую фазы сканирования достоверно не визуализируются, в связи с чем в эти фазы оценка будет ограничена констатацией близости образования к клетчатке синуса, что может привести к занижению балла по данной категории оценки (рис. 3). Критерии оценки близости к собирательной системе представлены в табл. 4.

При просмотре исследования на этом же уровне в экскреторную фазу сканирования (рис. 4) на аксиальных изображениях образование вплотную прилежит к слабогиперденсивной структуре, соответствующей основанию малой чашечки (3 балла в этой категории), при анализе сагиттальной реконструкции расстояние между образованием и чашечно-лоханочной системой также составляет менее 4 мм (3 балла).

Для более легкого запоминания числовых значений, соответствующих каждой категории, авторами были выбраны диапазоны, аналогичные таковым при оценке размера новообразования.

Таблица 4. Критерии оценки близости к собирательной системе/синусу (N)
Table 4. Nearness of the tumour to the collecting system or sinus (N) evaluation criteria

Расстояние до собирательной системы/синуса, мм Nearness to the collecting system or sinus, mm	Баллы Points	КТ-изображение CT-image			
≥ 7	1				13,6 мм / 13,6 mm
4,1–6,9	2				5,7 мм / 5,7 mm
≤ 4	3				

Если опухоль инвазирует или интимно прилежит к чашечкам или синусу (при отсутствии четкой границы между данными структурами),

измерение не требуется, в таких случаях неопластическому процессу в этой категории присваивается 3 балла.

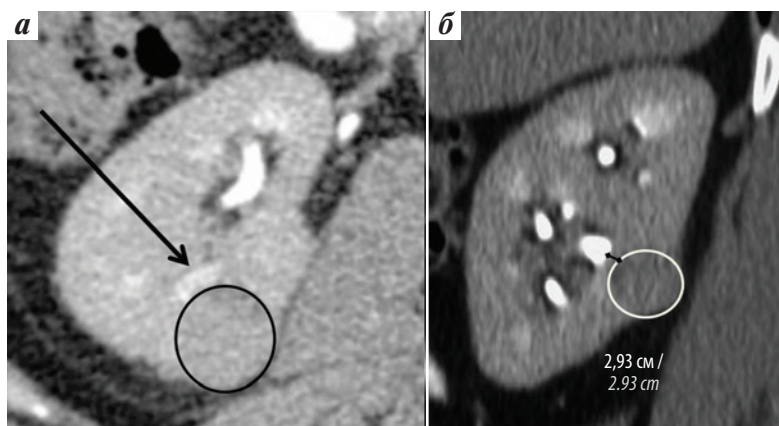


Рис. 4. Компьютерные томограммы пациента с образованием правой почки (оконтурено) в экскреторную фазу в аксиальной (а) и сагиттальной (б) плоскостях: а — опухолевый узел (оконтурен) прилежит к основанию малой чашечки (обозначено стрелкой); б — оценка расстояния между опухолевым узлом (оконтурен) и структурами собирательной системы составляет 2,93 мм, что соответствует 3 баллам

Fig. 4. CT-images of the patient with the tumour of right kidney (contoured), excretory phase, in the axial (a) and sagittal (b) planes: a — the contoured tumour is attached to the base of the small calyx (marked by arrow); б — measurement of the distance between the contoured tumour and structures of the collecting system, distance is 2.93 mm (3 points)

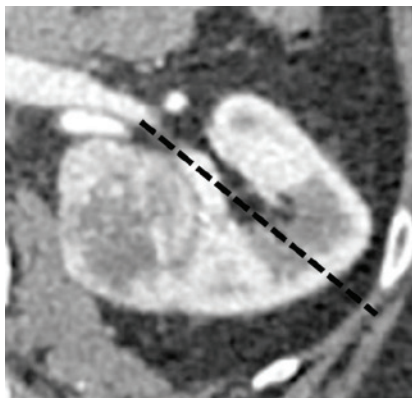


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента с опухолью левой почки, иллюстрирующая методику оценки дорсовентрального расположения опухоли относительно условной линии (пунктирная линия)

Fig. 5. CT-image of the patient with the tumour of the left kidney, illustrating the method of evaluating the dorsoventral location of the tumour in relation to conditional line (dashed line)

4. Передняя/задняя локализация

Для определения переднего/заднего расположения опухоли необходимо на аксиальных сканах провести линию, параллельную сосудистым структурам в воротах почки (рис. 5).

В соответствии с расположением образования относительно этой линии ему присваиваются постфиксы: «а» — опухоль локализована кпереди от линии, «р» — опухоль кзади от линии, «х» — точно определить локализацию невозможно (например, при расположении в центральных отделах паренхимы), «h» — опухоль расположена в области ворот (рис. 6). Постфикс обычно помещается после итоговой суммы баллов (например, 10р, 4а).

5. Локализация относительно линии полюса

Заключительным критерием оценки опухолевых масс в системе R.E.N.A.L. является их расположение относительно продольной оси почки. Для этого следует

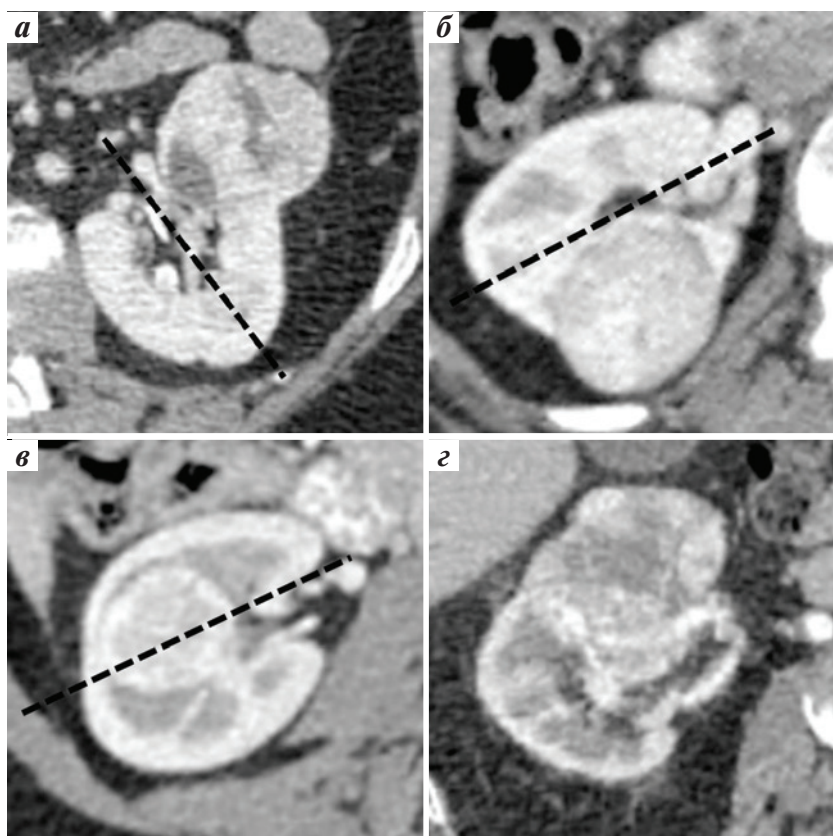


Рис. 6. Постконтрастные компьютерные томограммы в аксиальной плоскости, иллюстрирующие варианты дорсовентрального расположения опухоли относительно условной линии (пунктирная линия): а — опухоль левой почки, расположенная кпереди от условной линии (постфикс «а»); б — опухоль правой почки, расположенная кзади от условной линии (постфикс «р»); в — опухоль правой почки, расположенной в центральных отделах (постфикс «х»); г — опухоль правой почки, распространяющаяся в синус почки (постфикс «h»)

Fig. 6. Post-contrast axial CT-images, illustrating variants of the dorsoventral location of the tumor in relation to conditional line (dashed line): а — tumour of the left kidney located anteriorly from the conditional line (descriptor “а”); б — tumour of the right kidney located posteriorly from the conditional line (descriptor “р”); в — tumour of the right kidney located in the central section (descriptor “х”); г — tumour of the right kidney spreading to the renal sinus (descriptor “h”)

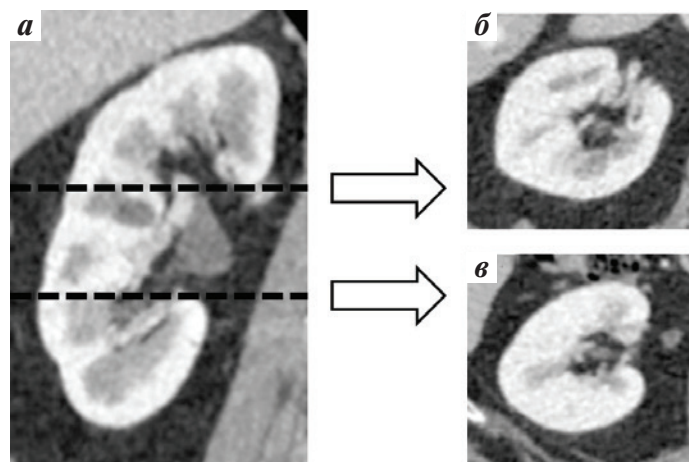


Рис. 7. Компьютерные томограммы почки: а – в сагиттальной плоскости; б, в – в аксиальной. Стрелки указывают срезы, соответствующие уровням полюсных линий (пунктирные линии)

Fig. 7. CT-images of the kidney: а – sagittal plane; б, в – axial planes. Arrows indicate scans corresponding to the levels of the polar lines (dashed lines)

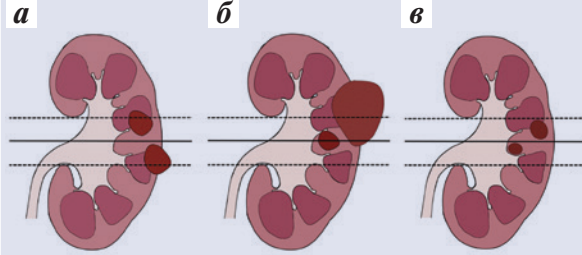
установить местоположение образования относительно 2 условных полюсных линий. Полюсные линии располагаются на том уровне, где кольцо почечной паренхимы прерывается жировой клетчаткой, сосудами и лоханкой, т.е. на уровне ворот почки, и делят почку на условные трети (рис. 7).

Линии полюсов и отношение к ним объемных образований можно определить на изображении в любой плоскости; при отсутствии мальротации почки это наиболее удобно делать на коронарных или сагиттальных реконструкциях. Варианты расположения неопластических узлов и критерии оценки представлены в табл. 5.

Таблица 5. Критерии оценки локализации относительно линии полюса (L)

Table 5. Location relative to the polar lines (L) evaluation criteria

Расположение относительно линии полюса Location relative to the polar lines	Балл Point	Схема Chart
Образование целиком каудальнее линии нижнего полюса или краниальнее линии верхнего полюса Lesion is located entirely below the lower polar line or above the upper polar line	1	
Образование пересекает линию полюса (менее 50 % образования между линиями полюсов) Lesion crosses polar line (less than 50 % is between polar lines)	2	

Расположение относительно линии полюса Location relative to the polar lines	Балл Point	Схема Chart
<i>a</i> — 50 % и более образования пересекает линию полюса (пунктирная линия) <i>б</i> — образование пересекает срединную линию почки (сплошная линия) <i>в</i> — образование находится между линиями полюсов (пунктирные линии) <i>a</i> — lesion crosses polar line, more than 50 % is between polar lines (dashed lines) <i>б</i> — lesion crosses the axial renal midline (solid line) <i>в</i> — lesion is entirely between the polar lines (dashed lines)	3	

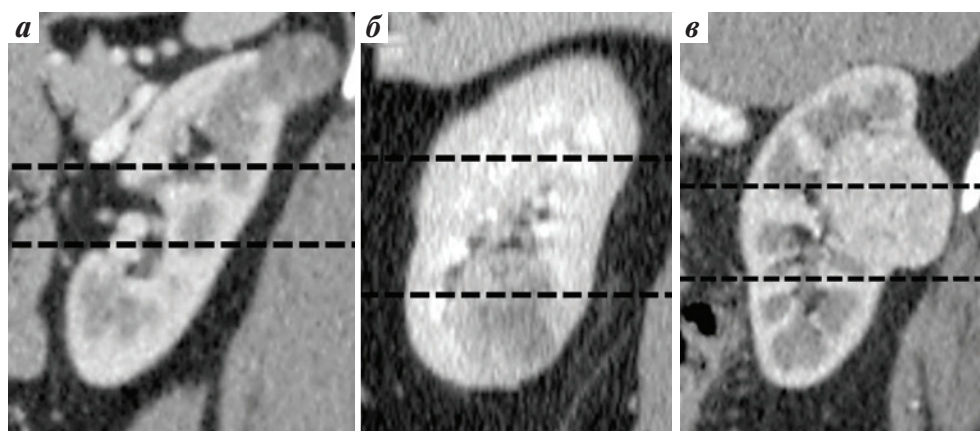


Рис. 8. Постконтрастные компьютерные томограммы почек (сагиттальная плоскость), иллюстрирующие расположение опухоли относительно линий полюсов (пунктирные линии): *a* — опухоль верхней трети левой почки, полностью расположенная выше верхней полюсной линии (1 балл); *б* — опухоль нижней трети правой почки, пересекающая нижнюю полюсную линию с расположением менее 50 % образования краниальнее линии (2 балла); *в* — опухоль верхней и средней третей правой почки, пересекающая нижнюю полюсную линию с расположением более 50 % образования каудальнее линии (3 балла)

Fig. 8. Post-contrast CT-images of the kidneys (sagittal plane), illustrating the location of the tumour relative to the polar lines (dashed lines): *a* — tumour of the upper section of the left kidney, located entirely above the upper polar line (1 point); *б* — tumour of the lower section of the right kidney crosses polar line, less than 50 % is between polar lines (2 points); *в* — tumour of the upper and middle sections of the right kidney crosses polar line, more than 50 % is between polar lines (3 points)

Оценка этого параметра является наиболее длительным процессом, причем большое количество времени занимает характеристика образований, пересекающих полюсную линию (узлы, расположенные в условной средней трети или на границе третей), в то время как опухоль, расположенную в области полюсов, в верхней или нижней трети, относительно просто локализовать и присвоить соответствующее число баллов (рис. 8).

После оценки каждого показателя проводятся их суммирование и выставление постфикса. В зависимости от полученной суммы определяется степень сложности резекции (табл. 6).

Таблица 6. Оценка степени сложности резекции

Table 6. Complexity assessment

Сумма баллов Points	Степень сложности резекции Complexity
4–6	Низкая Low
7–9	Средняя Moderate
10–12	Высокая High

Нефрометрическая шкала R.E.N.A.L. имеет как прикладное, так и фундаментальное значение. Целью создания данной системы была разработка структурированного и воспроизводимого метода описания анатомических особенностей опухоли для снижения степени субъективности при выборе объема и метода хирургического вмешательства. Поэтому в первую очередь приведенная шкала применима для стратификации групп риска при планировании лечения новообразований почек, а также для характеристики степени сложности аблативных процедур [18–20].

Нефрометрическая система R.E.N.A.L. также используется для стандартизации результатов при анализе исследований, проведенных в различных учреждениях. Кроме этого, показатели, полученные при количественной характеристике опухолевого узла, потенциально могут быть применены в качестве дополнительного параметра при оценке ответа опухоли по системе RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) при проведении консервативного лечения, в качестве прогностического фактора онкологической смертности и для определения потенциальной частоты развития рецидивов после проведенного лечения [21–23]. Также имеются противоречивые данные о корреляции оценки нефрометрических данных со степенью злокачественности образований почек и агрессивностью опухолевого процесса [24–27].

С момента публикации статьи, посвященной системе R.E.N.A.L., было проведено значительное количество исследований, целью которых была оценка ее прогностической значимости. В работах исследователей проводился анализ корреляции степени сложности выполнения резекции, отраженной в сумме баллов, и отдельных нефрометрических показателей с различными клинически значимыми данными: объемом и методикой хирургического лечения, продолжительностью операции, длительностью ишемии, интраоперационным объемом кровопотери, риском послеоперационных осложнений и их тяжестью, а также с состоянием почечной функции.

Анализ результатов исследований ряда авторов свидетельствует о наличии статистически значимой взаимосвязи между нефрометрическими данными и объемом хирургического вмешательства. При этом, помимо общей суммы, в роли отдельных предикторов выступают различные переменные и их сочетания [20, 28–31]. Также имеются немногочисленные данные о связи нефрометрических параметров с выбором методики хирургического вмешательства. Так, в работах D. Canter и соавт. было показано, что увеличение значений показателей «R» (размер), «E» (характер роста), «N» (близость к структурам синуса) и «L» (расположение относительно продольной оси почки) повышает вероятность использования открытого доступа при выполнении резекции почки [28]. Данные, полученные

P. Sharma и соавт., свидетельствовали о наличии зависимости суммы баллов от возможности проведения лапароскопического вмешательства [29]. В исследованиях некоторых авторов были получены результаты, доказывающие влияние нефрометрических характеристик на применяемую методику ишемизации почечной паренхимы [30, 32–34].

Большинство исследователей выявили прямую статистически значимую взаимосвязь между итоговой суммой баллов и длительностью ишемии, однако сведения о вкладе отдельных нефрометрических показателей значительно варьируют [28, 32, 35–52]. Так, в работе W. Mayer и соавт. показано, что прогностической значимостью при оценке времени ишемии обладают только компоненты размера (R) и близости к структурам собирательной системы (N), в то же время данные D. Desantis и соавт. и F. Altunrende и соавт. свидетельствуют о статистически значимом вкладе изолированно показателя «N» и переменных «R», «E», «N» соответственно [37–39]. В работах C. Wu и соавт., S. Yallappa и соавт. была доказана значимость в качестве предикторов следующих анатомических характеристик опухоли: размера (R), характера роста (E) и расположения относительно полюсных линий (L); в исследовании K. Watts и соавт. таковыми явились только показатели «R» и «N» [40, 42, 43]. В ряде исследований авторами было отмечено наличие корреляции суммы баллов с объемом интраоперационной кровопотери [28, 32, 38, 42, 45–48].

Данные значительного числа наблюдений, посвященных изучению значимости R.E.N.A.L. для оценки вероятности послеоперационных осложнений, свидетельствуют о наличии связи нефрометрических параметров с частотой и тяжестью осложнений. В частности, по результатам исследования J. Simhan и соавт. были выявлены корреляция количественных характеристик опухоли с частотой тяжелых осложнений (>II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) и отсутствие связи при анализе частоты нетяжелых осложнений (I–II степени по классификации Clavien–Dindo) [45]. В работах других авторов связь значения переменных R.E.N.A.L. отмечалась только с частотой осложнений, но не с их тяжестью [30, 32, 37, 40, 42, 44, 45]. Кроме этого, была показана значимость отдельных компонентов (размера, характера роста и расстояния между опухолью и структурами собирательной системы) в прогнозировании развития осложнений после хирургического лечения [30, 37, 40, 42]. В то же время, по данным некоторых исследователей, взаимосвязи между нефрометрическими данными и частотой послеоперационных осложнений не выявлено [38, 41, 52–54].

Результаты исследований, посвященных возможностям системы R.E.N.A.L. в оценке функциональных исходов органосохраняющего лечения опухолей почек, значительно варьируют, в том числе за счет разности

применяемых методик и сроков проведения обследования. В более ранних работах количественный анализ почечной функции проводился с помощью расчета показателя скорости клубочковой фильтрации, позволяющего характеризовать только совместную функцию обеих почек без достоверной оценки вклада ипсилатерального органа. Анализ этих данных показывает наличие корреляции со степенью сложности резекции в ранние сроки после хирургического вмешательства и ее отсутствие в отдаленном периоде [43, 55]. С другой стороны, результаты, полученные другими авторами, напротив, свидетельствуют о наличии прямой положительной связи суммы переменных системы R.E.N.A.L. со степенью уменьшения скорости клубочковой фильтрации через 3 мес и показывают их обратную зависимость в первые 30 дней после органосохраняющего лечения [49].

В исследованиях, касающихся изолированного анализа функции оперированной почки, отмечалась корреляция как общей суммы баллов по шкале R.E.N.A.L., так и отдельных нефрометрических показателей с данными динамической нефросцинтиграфии, проведенной в различные сроки после резекции [43, 56–58].

Помимо R.E.N.A.L. существует еще несколько нефрометрических шкал, наиболее известными из которых являются PADUA (2009), C-index (2010), DAP (2012), NePhRO (2014), CSA (2014), ABC (2016) и SPARE (2019). Из них широкое практическое применение нашли PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification of Renal Tumors; предоперационные аспекты и измерения, используемые для анатомической классификации опухолей почек), C-index (Centrality index; центральный индекс) и CSA (Contact Surface Area; площадь контактной поверхности) [59–65]. Две последние системы представляют собой способы оценки вероятности интра- и постоперационных осложнений на основе единственного универсального параметра: при характеристике новообразования почки с применением C-index проводится количественный анализ взаиморасположения условного центра почки и центра опухолевого узла, при использовании CSA – вычисление площади почечной паренхимы, прилежащей к опухоли [60, 65]. Оценка по обеим шкалам требует наличия специального программного обеспечения, кроме того, обе системы не имеют четкой стратификации степени сложности выполнения резекции и применяются в основном для оценки вероятного восстановления функции ипсилатеральной почки.

Система PADUA, как и R.E.N.A.L., основана на совокупности анатомических характеристик опухоли, но, несмотря на значительное сходство, имеет ряд отличий (табл. 7). Часть параметров (размер, характер роста, передняя/задняя локализация) и критерии их оценки идентичны, тогда как другие характеристики отличны

как по методике (расположение относительно продольной оси почки), так и по критериям оценки (отношение к собирательной системе и синусу) [59].

Впоследствии авторами PADUA была создана новая нефрометрическая система SPARE (Simplified PADUA REnal), предполагающая упрощенный подход за счет уменьшения количества исследуемых параметров и оценки только прогностически значимых характеристик опухолевого узла [63]. По результатам проведенного анализа таковыми были признаны вовлечение структур синуса, характер роста, размер опухоли, расположение относительно края почки (медиальное/латеральное). Однако SPARE, в отличие от R.E.N.A.L. и PADUA, не содержит соотношения степени сложности резекции с диапазоном полученной суммы баллов.

Следует отметить, что нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., помимо использования в качестве основы для создания новых систем оценки резектабельности образований почек, также подвергалась модификации. В 2014 г. была опубликована статья, посвященная измененной шкале R.E.N.A.L. (modified R.E.N.A.L., mR.E.N.A.L.), применяемой для оценки опухолевых узлов небольших размеров в случае использования аблативных методик [66]. Отличие mR.E.N.A.L. от исходной системы оценки заключается в изменении диапазона значений переменной «R», соответствующей разным категориям (табл. 8).

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале НМИЦ радиологии для предоперационного планирования в целях определения объема операции и стратификации риска развития интраоперационных и ранних постоперационных осложнений используется система R.E.N.A.L. При наличии у пациентов новообразований, отнесенных к группам низкой и средней степени сложности резекции, в большинстве случаев выполняется органосохраняющее вмешательство. В случаях высокой степени сложности вопрос об объеме хирургического лечения решается индивидуально. В некоторых случаях, при низкой степени сложности резекции и наличии у хирурга достаточного опыта, возможно проведение вмешательства без пережатия почечных сосудов, что значительно снижает степень ишемического повреждения паренхимы за счет отсутствия явлений реперфузии, имеющих место при снятии наложенного на почечные сосуды зажима.

Система R.E.N.A.L. сочетает в себе четкую стратификацию степени сложности выполнения операции при проведении органосохраняющего лечения и простоту в применении за счет наличия единообразной количественной системы оценки параметров опухолевого узла, что значительно снижает степень субъективности и позволяет стандартизированно характеризовать новообразования почек.

Таблица 7. Сравнение нефрометрических шкал R.E.N.A.L. и PADUA

Table 7. Comparison of R.E.N.A.L. and PADUA nephrometry scores

Критерий Criteria	R.E.N.A.L.	PADUA
Максимальный размер Maximal size	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale
Экзофитный/ эндофитный рост Exophytic/endophytic properties	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale
Отношение к собирающей системе Nearness of the tumor to the collecting system	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale	Качественная оценка (+/–) с присвоением баллов по 2-балльной шкале Qualitative assessment on a 2-point scale
Отношение к почечному синусу Nearness of the tumor to the sinus		Качественная оценка (+/–) с присвоением баллов по 2-балльной шкале Qualitative assessment on a 2-point scale
Передняя/задняя локализация Anterior/posterior location	Нет баллов. Обозначаются постфиксами «а», «р», «х», «h» No points given. Mass assigned a descriptor of “a”, “p”, “x”, “h”	
Локализация относительно продольной оси почки Location relative to the longitudinal axis of the kidney	Количественная оценка по 3-балльной шкале Quantitative assessment on a 3-point scale	Количественная оценка по 2-балльной шкале Quantitative assessment on a 2-point scale
Медиальная/латеральная локализация Medial/lateral location	—	Качественная оценка с присвоением баллов по 2-балльной шкале Qualitative assessment on a 2-point scale

Таблица 8. Показатель размера (R) в системах R.E.N.A.L. и mR.E.N.A.L.

Table 8. Value of the size (R) in R.E.N.A.L. and mR.E.N.A.L. nephrometry scores

Показатель «R», см Value of “R”, cm		Балл Point
R.E.N.A.L.	mR.E.N.A.L.	
≤4	<3	1
4,1–6,9	3–4	2
≥7	>4	3

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. С. 132–144, 208–214. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. Pp. 132–144, 208–214. (In Russ.)].
2. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017. С. 293–357. [Urology. Russian clinical guidelines. Eds.: Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2017. Pp. 293–357. (In Russ.)].
3. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;68:980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
4. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Uro* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
5. NCCN Guidelines Version 2.2019 Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
6. Kunath F., Schmidt S., Krabbe L. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012045. DOI: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
7. Gershman B., Thompson R., Boorjian S. et al. Radical versus partial nephrectomy for cT1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(6):825–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.02.
8. Kim S., Campbell S., Gill I. et al. Collaborative review of risk benefit tradeoffs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. *Eur Urol* 2016;72(1):64–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.038.
9. Kim S., Thompson R., Boorjian S. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and metaanalysis. *J Urol* 2012;188:51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
10. Millet I., Doyon F., Pages E. et al. Morphometric scores for renal tumors: what does the radiologist need to know? *Eur J Radiol* 2014;83(8):1303–10. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.04.025.
11. Lane B., Babineau C., Poggio Em. et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180:2363–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.036.
12. Timsit M., Bazin J., Thiounn N. et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology* 2006;67:923–6. DOI: 10.1016/j.urolgy.2005.11.020.
13. Ficarra V., Galfano A., Cavalleri S. Is simple enucleation a minimal partial nephrectomy responding to the EAU guidelines’ recommendations? *Eur Urol* 2009;55:1315–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.067.
14. Martorana G., Lupo S., Brunocilla E. et al. Role of nephron sparing surgery in the treatment of centrally located renal tumors. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76(2):51–5.
15. Nadu A., Mor Y., Laufer M. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: single center experience with 140 patients – evolution of the surgical technique and its impact on patient outcomes. *J Urol* 2007;178:435–9; discussion 438–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.143.
16. Venkatesh R., Weld K., Ames C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. *Urology* 2006;67:1169–74; discussion 1174. DOI: 10.1016/j.urolgy.2006.01.089.
17. Kutikov A., Uzzo R. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
18. Schmit G., Thompson R., Kurup A. et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J Urol* 2013;189(1):30–5. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.180.
19. Reyes J., Canter D., Putnam S. et al. Thermal ablation of the small renal mass: case selection using the R.E.N.A.L.-Nephrometry Score. *Urol Oncol* 2013;31(7):1292–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.09.006.
20. Tobert C., Kahnoski R., Thompson D. et al. RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon’s use of nephron-sparing surgery. *Urology* 2012;80(1):157–61. DOI: 10.1016/j.urolgy.2012.03.025.
21. Mullins J., Kaouk J., Bhayani S. et al. Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses. *J Urol* 2012;188:2072–6. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.027.
22. Nagahara A., Uemura M., Kawashima A. et al. R.E.N.A.L. nephrometry score predicts postoperative recurrence of localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *Int J Clin Oncol* 2016;21:367–72. DOI: 10.1007/s10147-015-0879-3.
23. Mouracade P., Kara O., Maurice M. et al. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors. *J Urol* 2017;197:1403–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.046.
24. Bagrodia A., Harrow B., Liu Z. et al. Evaluation of anatomic and morphologic nomogram to predict malignant and high-grade disease in a cohort of patients with small renal masses. *Urol Oncol* 2014;32(1):37.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.03.003.
25. Kutikov A., Smaildone M., Egleston B. et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60(2):241–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.029.
26. Antonelli A., Furlan M., Sandri M. et al. The R.E.N.A.L. nephrometric nomogram cannot accurately predict malignancy or aggressiveness of small renal masses amenable to partial nephrectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:366–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.02.003.
27. Correa A., Toussi A., Amin M. et al. Small renal masses in close proximity to the collecting system and renal sinus are enriched for malignancy and high Fuhrman grade and should be considered for early intervention. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e729–33. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.01.017.
28. Canter D., Kutikov A., Manley B. et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology* 2011;78:1089–94. DOI: 10.1016/j.urolgy.2011.04.035.
29. Sharma P., McCormick B., Zargar-Shoshtari K. et al. Is surgeon intuition equivalent to models of operative complexity in determining the surgical approach for nephron sparing surgery? *Indian J Urol* 2016;32:124–31. DOI: 10.4103/0970-1591.179191.
30. Hew N., Baseskioglu B., Barwari K. et al. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy. *J Urol* 2011;186:42. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.020.
31. Petros F., Keskin S., Yu K. et al. Intraoperative conversion from partial to radical nephrectomy: incidence, predictive factors, and outcomes. *Urology*

- 2018;116:114–9. DOI: 10.1016/j.urology.2018.03.017.
32. Basu S., Khan I., Das R. et al. RENAL nephrometry score: predicting perioperative outcomes following open partial nephrectomy. *Urol Ann* 2019;11:187–92. DOI: 10.4103/UA.UA_93_18.
33. Qian J., Jiang J., Li P. et al. Factors influencing the feasibility of segmental artery clamping during retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2019;129:92–7. DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.024.
34. Kopp R., Mehrazin R., Palazzi K. et al. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy – a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology* 2012;80:865–70. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.079.
35. Antonelli A., Cindolo L., Sandri M. et al. Predictors of the transition from off to on clamp approach during ongoing robotic partial nephrectomy: data from the CLOCK randomized clinical trial. *J Urol* 2019;202:62–8. DOI: 10.1097/JU.000000000000194.
36. Long J., Arnoux V., Fiard G. et al. External validation of the RENAL nephrometry score in renal tumours treated by partial nephrectomy. *BJU Int* 2013;111:233–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11339.x.
37. Mayer W., Godoy G., Choi J. et al. Higher RENAL Nephrometry Score is predictive of longer warm ischemia time and collecting system entry during laparoscopic and robotic assisted partial nephrectomy. *Urology* 2012;79:1052–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.01.048.
38. Desantis D., Lavallee L., Witiuk K. et al. The association between renal tumour scoring system components and complications of partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J* 2015;9(1–2):39–45. DOI: 10.5489/cuaj.2303.
39. Altunrende F., Laydner H., Hernandez A. et al. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy. *World J Urol* 2013;31:1165–9. DOI: 10.1007/s00345-012-0867-4.
40. Wu C., Chen Y., Chen C. et al. External validation of RENAL nephrometry score to assess the perioperative parameter for laparoscopic partial nephrectomy in a single institution. *Urol Sci* 2017;28:14–8. DOI: 10.1016/j.urols.2015.11.115.
41. Yeon J., Son S., Lee Y. et al. The nephrometry score: is it effective for predicting perioperative outcome during robot-assisted partial nephrectomy? *Korean J Urol* 2014;55:254–9. DOI: 10.4111/kju.2014.55.4.254.
42. Yallappa S., Imran R., Rizvi I. et al. Validation of radius exophytic/endophytic nearness anterior/posterior location and preoperative aspects and dimensions used for an anatomical nephrometric scores in patients undergoing partial nephrectomy for renal cancer: a single-center experience and literature review. *Urol Ann* 2018;10:270–9. DOI: 10.4103/UA.UA_11_18.
43. Watts K., Ghosh P., Stein S. et al. Value of Nephrometry score constituents on perioperative outcomes and Split renal function in patients undergoing minimally invasive partial nephrectomy. *Urology* 2017;99:112–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.046.
44. Rosevear H., Gellhaus P., Lightfoot A. et al. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world: predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int* 2012;109:700. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10452.x.
45. Simhan J., Smaldone M., Tsai K. et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol* 2011;60:724–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.030.
46. Alvim R., Audenet F., Vertosick E. et al. Performance prediction for surgical outcomes in partial nephrectomy using nephrometry scores: a comparison of Arterial Based Complexity (ABC), RENAL, and PADUA systems. *Eur Urol* 2018;1(5):428–34. DOI: 10.1016/j.euro.2018.05.004.
47. Hayn M., Schwaab T., Underwood W., Kim H.L. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 2010;108(6):876–81. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09940.x.
48. Zhou H., Yan Y., Zhang J. et al. Role of R.E.N.A.L. nephrometry score in laparoscopic partial nephrectomy. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:2170–5. DOI: 10.4103/0366-6999.213973.
49. Husain F., Rosen D., Paulucci D. et al. R.E.N.A.L. nephrometry score predicts non-neoplastic parenchymal volume removed during robotic partial nephrectomy. *J Endourol* 2016;30(10):1099–104. DOI: 10.1089/end.2016.0337.
50. Tomaszewski J., Smaldone M., Mehrazin R. et al. Anatomic complexity quantitated by nephrometry score is associated with prolonged warm ischemia time during robotic partial nephrectomy. *Urology* 2014;84(2):340–4. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.013.
51. Sharma A., Mavuduru R., Bora G. et al. Predicting trifecta outcomes after robot-assisted nephron-sparing surgery: beyond the nephrometry score. *Investig Clin Urol* 2018;59:305–12. DOI: 10.4111/icu.2018.59.5.305.
52. Stroup S., Palazzi K., Kopp R. et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology* 2012;80:151–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.026.
53. Mufarrij P., Krane L., Rajamahanty S. et al. Does nephrometry scoring of renal tumors predict outcomes in patients selected for robot-assisted partial nephrectomy? *J Endourol* 2011;25:1649–53. DOI: 10.1089/end.2011.0003.
54. Zhang Z., Tang Q., Li X. et al. Clinical analysis of the PADUA and the RENAL scoring systems for renal neoplasms: a retrospective study of 245 patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol* 2014;21:40–4. DOI: 10.1111/iju.12192.
55. Miyake H., Furukawa J., Hinata N. et al. Significant impact of R.E.N.A.L. nephrometry score on changes in postoperative renal function early after robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3):586–92. DOI: 10.1007/s10147-014-0751-x.
56. Gupta R., Tori M., Babitz S. et al. Comparison of RENAL, PADUA, CSA, and PAVP Nephrometry scores in predicting functional outcomes after partial nephrectomy. *Urology* 2019;124:160–7. DOI: 10.1016/j.urology.2018.03.055.
57. Kwon T., Jeong I., Ryu J. et al. Renal function is associated with Nephrometry score after partial nephrectomy: a study using diethylene Triamine Penta-acetic acid (DTPA) renal scanning. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):S1594–600. DOI: 10.1245/s10434-015-4500-9.
58. Wang Y., Huang C., Chang C. et al. The role of RENAL, PADUA, C-index, CSA nephrometry systems in predicting ipsilateral renal function after partial nephrectomy. *BMC Urology* 2019;19:72. DOI: 10.1186/s12894-019-0504-2.
59. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040.
60. Simmons M., Ching C., Samplaski M. et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708–13. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.005.
61. Simmons M., Hillyer S., Lee B. et al. Diameter-axial-polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems. *J Urol* 2012;188:384–90. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.123.
62. Hakky T., Baumgarten A., Allen B. et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e13–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.07.009.

63. Ficarra V., Porpiglia F., Crestani A. et al. The Simplified PADUA RENal (SPARE) nephrometry system: a novel classification of parenchymal renal tumours suitable for partial nephrectomy. *BJU Int* 2019;124:621–8. DOI: 10.1111/bju.14772.
64. Spaliviero M., Poon B., Karlo C. et al. An Arterial Based Complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy. *Eur Urol* 2016;69:72–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.008.
65. Leslie S., Gill I., Castro Abreu de A. et al. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur Urol* 2014;66(5):884–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.010.
66. Gahan J., Richter M., Seideman C. et al. The performance of a modified RENAL nephrometry score in predicting renal mass radiofrequency ablation success. *Urology* 2015;85(1):125–9. DOI: 10.1016/j.urology.2014.08.026

Вклад авторов

Н.А. Рубцова: написание текста рукописи, подготовка иллюстраций;
 Е.В. Крянева: написание текста рукописи, подготовка иллюстраций, обзор публикаций по теме статьи;
 А.Б. Гольбиц: подготовка иллюстраций;
 Б.Я. Алексеев, А.А. Костин: обзор публикаций по теме статьи;
 А.Д. Каприн: анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Rubtsova: article writing, preparing of illustrations;
 E.V. Kryaneva: article writing, preparing of illustrations, reviewing of publications of the article's theme;
 A.B. Golbits: preparing of illustrations;
 B.Ya. Alekseev, A.A. Kostin: reviewing of publications of the article's theme;
 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>
 Е.В. Крянева / E.V. Kryaneva: <https://orcid.org/0000-0002-9474-1074>
 А.Б. Гольбиц / A.B. Golbits: <https://orcid.org/0000-0002-4030-3212>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
 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: 17.08.2020. **Принята к публикации:** 21.10.2020.

Article submitted: 17.08.2020. **Accepted for publication:** 21.10.2020.

Метилирование группы генов микроРНК: маркеры прогноза метастазирования почечно-клеточного рака

Н.В. Апанович¹, В.И. Логинов^{1, 2}, Е.А. Филиппова², Д.С. Ходырев³, А.М. Бурдённый², И.В. Пронина²,
Н.А. Иванова², С.С. Лукина², Т.П. Казубская⁴, В.Б. Матвеев⁴, А.В. Карпукхин¹, Э.А. Брага^{1, 2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Васильевич Карпукхин karpukhin@med-gen.ru

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) не имеет симптомов вплоть до поздних стадий и характеризуется высокой частотой летальных исходов, достигающей 90 % при развитии метастатического процесса.

Цель исследования — определение группы генов микроРНК, метилирование которых ассоциировано с прогрессированием заболевания, в частности с метастазированием.

Материалы и методы. Методом метилспецифичной полимеразной цепной реакции на представительной выборке больных ПКР ($n = 98$) показано повышение статуса метилирования 6 генов микроРНК (MIR9-1, MIR9-3, MIR34b/c, MIR130b, MIR1258, MIR107) в образцах ДНК опухоли относительно парных образцов гистологически неизменной ткани.

Результаты. Для 4 генов (MIR9-1, MIR107, MIR130b, MIR1258) показана ассоциация метилирования с поздними (III–IV) стадиями, размером опухоли, потерей дифференцировки и метастазированием в лимфатические узлы или отдаленные органы. Из этих 4 генов методом ROC-анализа составлен набор маркеров прогноза метастазирования с клинической чувствительностью 68 % и специфичностью 84 % (площадь под ROC-кривой 0,83), который будет применен в окончательной разработке системы для персонализированной терапии больных ПКР.

Заключение. Ассоциация метилирования гена MIR1258 с метастазированием ПКР показана впервые и представляет самостоятельный интерес как новый перспективный маркер прогноза метастазирования.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ген микроРНК, метилирование ДНК, прогрессирование рака, маркер метастазирования, MIR1258, ROC-анализ

Для цитирования: Апанович Н.В., Логинов В.И., Филиппова Е.А. и др. Метилирование группы генов микроРНК: маркеры прогноза метастазирования почечно-клеточного рака. Онкоурология 2020;16(4):32–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-32-38

CC BY 4.0

Methylation of a group of microRNA genes: markers of renal cell carcinoma metastasis

N.V. Apanovich¹, V.I. Loginov^{1, 2}, E.A. Filippova², D.S. Khodyrev³, A.M. Burdennyi², I.V. Pronina², N.A. Ivanova², S.S. Lukina²,
T.P. Kazubskaya⁴, V.B. Matveev⁴, A.V. Karpukhin¹, E.A. Braga^{1, 2}

¹N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boul'var, Moscow 115682, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Renal cell carcinoma (RCC) is asymptomatic up to severe stages and is characterized by a high mortality rate, reaching 90 % with the development of a metastatic process.

Objective: to determine the group of microRNA genes, the methylation of which is associated with the progression of the disease, in particular, with metastasis.

Materials and methods. Methylation-specific polymerase chain reaction in a representative sample of RCC patients (98 cases) showed an increase in the methylation status of 6 microRNA genes (MIR9-1, MIR9-3, MIR34b/c, MIR130b, MIR1258, MIR107) in tumor DNA samples relative to matched samples of histologically unchanged tissue.

Results. For 4 genes (MIR9-1, MIR107, MIR130b, MIR1258), a significant association of methylation with late (III–IV) stages, tumor size, loss of differentiation, and metastasis to lymph nodes or distant organs was shown. These 4 genes were used to compose a potential metastatic prognosis marker system with a clinical sensitivity of 68 % and a specificity of 84 % (area under curve 0.83), which will be applied in the final development of a system for personalized therapy of RCC patients.

Conclusion. The association of methylation of the MIR1258 with RCC metastasis has been shown for the first time and is of independent interest as a new promising marker for the prognosis of metastatic relapses.

Key words: renal cell carcinoma, microRNA gene, DNA methylation, cancer progression, marker of metastasis, MIR1258, ROC curve

For citation: Apanovich N.V., Loginov V.I., Filippova E.A. et al. Methylation of a group of microRNA genes: markers of renal cell carcinoma metastasis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):32–8. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли человека характеризуются обширными изменениями паттернов метилирования ДНК. Эти изменения включают глобальное гипометилирование генома опухолевых клеток и локальное гиперметилирование CpG-островков, многие из которых связаны с промоторами генов и регуляцией их экспрессии [1, 2]. Причем гипометилирование ДНК в опухолях участвует в возникновении нестабильности генома, а гиперметилирование промоторов служит инактивации супрессорных генов, вовлеченных в подавление процессов злокачественной трансформации и прогрессирования рака. К этим процессам относятся нарушение механизмов дифференцировки клеток, ускорение пролиферации, повышение устойчивости к апоптозу, стимулирование неоангиогенеза, увеличение подвижности клеток и ослабление межклеточных взаимодействий, развитие инвазии и метастазирования [3]. Гипо- и гиперметилирование генома опухолей включены в набор основных признаков рака, так называемых hallmarks of cancer [4]. При этом согласно гипотезе D. Hanahan и R.A. Weinberg прогрессирование заболевания и метастатическая активность опухолевых клеток определяются генами, в которых изменения накапливаются на последней стадии заболевания и коррелируют со степенью злокачественности опухоли [4]. Метилирование супрессорных и антиметастатических генов рассматривается как критический фактор развития и прогрессии опухоли, и гиперметилированные гены могут найти применение как диагностические и прогностические маркеры онкологического заболевания [5, 6].

МикроРНК (миРНК) — однонитчатые некодирующие РНК длиной 19–25 нуклеотидов, участвуют в регуляции белоккодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Гены миРНК, как и гены, кодирующие белки, подвержены метилированию [7]. При этом предполагается, что доля генов миРНК, регулируемых посредством метилирования CpG-островков, в несколько раз выше, чем структурных генов [8, 9], и гиперметилированные гены миРНК могут представлять новые эффективные биомаркеры рака.

Действительно, как показано нами и другими авторами, профили метилирования генов миРНК могут применяться как потенциальные биомаркеры для диагностики и прогноза течения разных видов рака [3, 10–14]. Так, при почечно-клеточном раке (ПКР) нами обнаружено до 10 гиперметилированных генов миРНК,

которые показали высокий диагностический потенциал [15–17].

Как известно, ПКР не имеет симптомов до поздних стадий и отличается очень высоким уровнем смертности среди урогенитальных видов рака [18, 19]. Наиболее распространенный светлоклеточный рак почки (90 %) характеризуется особенно агрессивным течением и частым метастазированием [20]. Диссемирующий ПКР крайне устойчив к терапии: ответ на химио-, радио- и иммунотерапию отмечается не более чем у 10 % больных [21, 22]. Показатели 5-летней выживаемости при наличии отдаленных метастазов снижаются до 9 % [21, 22]. Эти данные показывают необходимость поиска новых биомаркеров для своевременного предсказания метастатических рецидивов, что позволит скоординировать тактику лечения отдельных пациентов.

Цель исследования — с использованием представительной выборки образцов ($n = 98$) определить связь метилирования группы генов миРНК с показателями прогрессирования ПКР (стадия, степень дифференцировки, размер опухоли и наличие метастазов) и оценить прогностический потенциал гиперметилированных генов миРНК, ассоциированных с метастазированием.

Материалы и методы

Образцы опухолей ПКР собраны и клинически охарактеризованы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Проанализированы парные образцы опухоли и гистологически неизменной ткани почки, полученные от 98 больных ПКР. Отбор образцов проводили, как описано ранее [15–17]. Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани методом фенол-хлороформной экстракции [15]. Клинико-гистологические характеристики образцов по TNM-классификации [18] приведены в таблице.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», получены информированные согласия больных.

Бисульфитную конверсию ДНК и метилспецифичную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили, как описано ранее [11–13]. Праймеры и условия метилспецифичной ПЦР для исследуемых фрагментов генов миРНК взяты из [11, 15–17]. Для каждого гена анализировали от 3 до 6 CpG-динуклеотидов. ПЦР

Клинические и гистологические характеристики 98 образцов почечно-клеточного рака

Clinical and histological characteristics of 98 samples of renal cell carcinoma

Характеристика Characteristic	n
Гистологический тип: Histological type:	
онкоцитома oncocytoma	1
папиллярный почечно-клеточный рак 1-го типа type 1 papillary renal cell carcinoma	3
папиллярный почечно-клеточный рак 2-го типа type 2 papillary renal cell carcinoma	2
переходно-клеточный рак transitional cell carcinoma	2
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	83
хромофобный рак chromophobe carcinoma	4
Клиническая стадия: Clinical stage:	
I	48
II	8
III	24
IV	15
Степень дифференцировки: Differentiation grade	
G ₁	12
G ₂	53
G ₃	28
G ₄	1
Размер опухоли: Tumor size:	
T1	49
T2	11
T3	33
T4	2
Метастазирование: Metastasis:	
N0/M0	73
N1–2/M1	22

проводили на амплификаторе T100 Thermal Cycler, (Bio-Rad, США) по программе: 1 цикл (95 °C, 5 мин); 35 циклов (95 °C, 10 с; T_{отж}, 20 с; 72 °C, 30 с); 1 цикл (72 °C, 3 мин). Ложноположительные результаты из-за неполной бисульфитной конверсии ДНК исключали на стадии подбора праймеров по отсутствию продукта метилспецифичной ПЦР на необработанной бисульфитом ДНК. Препарат метилированной ДНК человека (#SD1131, Thermo Scientific, США) использовали как контроль для метилированного аллеля, а препарат ДНК человека (#G1471, Promega, США) — как контроль для неметилированного аллеля. Продукты ПЦР от разных генов разделяли одновременно с использованием 2 % агарозного геля.

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера в программе AtteStat. Изменения считали значимыми при $p \leq 0,05$. Оптимальные системы маркеров выбирали по результатам ROC-анализа, проведенного с помощью ресурса <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>

Результаты

Профиль гиперметилирования генов миРНК при светлоклеточном ПКР и их связь с прогрессированием заболевания. Результаты анализа метилирования 6 генов миРНК (*MIR9-1*, *MIR9-3*, *MIR34b/c*, *MIR130b*, *MIR1258*, *MIR107*) в 98 парных образцах ПКР, полученные с помощью метилспецифичной ПЦР, показаны на рис. 1. Повышенная частота метилирования в образцах опухолей в сравнении с гистологически неизменной тканью (условная норма) выявлена для всех 6 исследованных генов. При этом для всех 6 генов различия значимы ($p \leq 0,05$), а для 5 генов (кроме *MIR107*) — статистически высокосignификантны ($p < 0,01$ с учетом поправки на множественные сравнения).

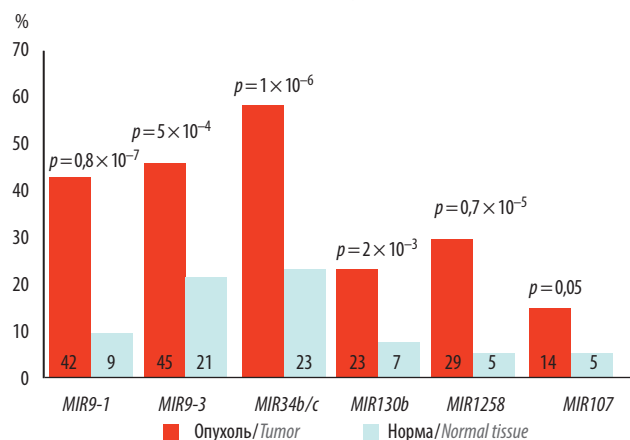


Рис. 1. Анализ метилирования 6 генов микроРНК на выборке из 98 образцов опухолей почечно-клеточного рака и 98 образцов парной гистологически неизменной ткани

Fig. 1. Analysis of DNA methylation in 6 microRNA genes in 98 samples of renal cell carcinoma and 98 paired samples of normal tissue

Данные по метилированию 6 генов в 98 образцах ПКР сопоставлены с клинко-гистологическими характеристиками опухолей. Частота метилирования 4 генов (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*) оказалась значимо ($p < 0,05$) выше в образцах больных на поздних клинических стадиях, чем на I–II стадиях (рис. 2a). Однако с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения ассоциация с III–IV клинической стадией статистически значима ($p < 0,01$) для 3 генов: *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258* (см. рис. 2a).

Определена значимая ассоциация ($p < 0,05$) метилирования 4 генов (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*) с увеличением размера опухоли (рис. 2б). С учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения с размером опухоли также статистически значимо

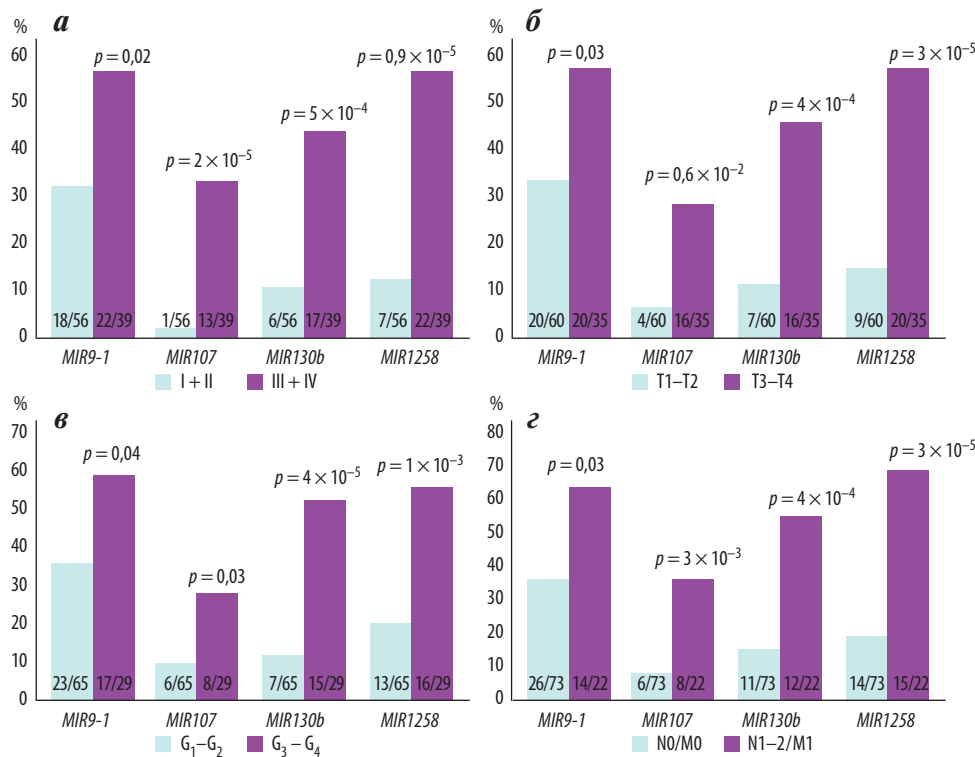


Рис. 2. Ассоциация метилирования генов микроРНК с клинико-гистологическими характеристиками прогрессирования почечно-клеточного рака: а – клинической стадией (I + II против III + IV); б – размером опухоли по классификации TNM (T1–T2 против T3–T4); в – степенью дифференцировки опухоли (G₁–G₂ (высоко- и умеренно-дифференцированные) против G₃–G₄ (низкодифференцированные)); г – метастазированием (N0/M0 против N1–2/M1)

Fig. 2. Association between DNA methylation in microRNA genes and clinical and histological characteristics of renal cell carcinoma progression: а – clinical stage (I + II vs III + IV); б – tumor size according to the TNM classification (T1–T2 vs T3–T4); в – differentiation grade (G₁–G₂ (highly and moderately differentiated) vs G₃–G₄ (poorly differentiated)); г – metastasis (N0/M0 vs N1–2/M1)

связано ($p < 0,01$) метилирование тех же 3 генов: *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258* (см. рис. 2б).

Значимая связь ($p < 0,05$) метилирования со снижением степени дифференцировки опухолей показана для 4 генов (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*), но с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения связь с потерей дифференцировки статистически значима только для 2 генов: *MIR130b*, *MIR1258* (рис. 2в).

Проведено сравнение метилирования 6 генов (*MIR9-1*, *MIR9-3*, *MIR34b/c*, *MIR130b*, *MIR1258*, *MIR107*) в 73 образцах опухолей больных ПКР без метастазов и в 22 образцах опухолей больных ПКР с метастазами. Значимая связь ($p < 0,05$) с наличием метастазов выявлена для 4 генов: *MIR9-1*, *MIR130b*, *MIR1258*, *MIR107* (рис. 2г).

Потенциальные маркеры прогноза метастазирования ПКР. На основании полученных результатов о статусе метилирования 6 исследованных генов микроРНК в 73 образцах опухолей больных ПКР без метастазов и в 22 образцах опухолей больных с метастазами методом ROC-анализа составлена комбинация маркеров для выявления или прогнозирования метастазирования ПКР (рис. 3).

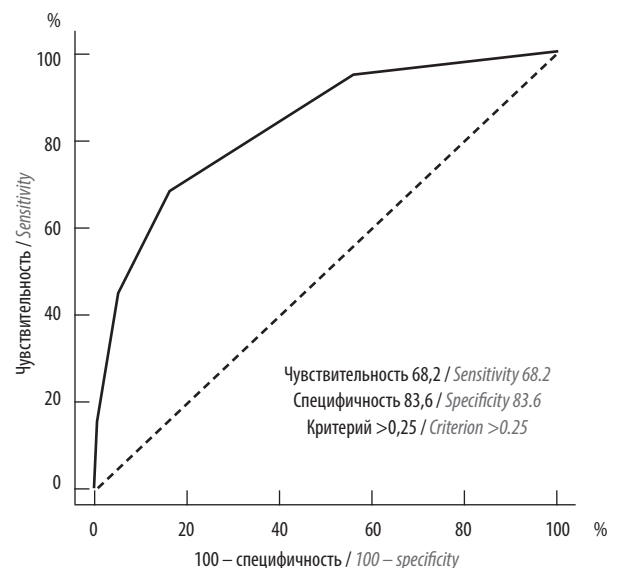


Рис. 3. Характеристики набора маркеров (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*) для прогнозирования метастазирования почечно-клеточного рака (площадь под ROC-кривой 0,83)

Fig. 3. Characteristics of markers (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*) for predicting metastasis of renal cell carcinoma (area under the ROC curve 0.83)

Обнаружение метилирования хотя бы 2 из этих 4 генов позволяет прогнозировать метастазирование ПКР с клинической чувствительностью 68 %, специфичностью 84 % и надежностью AUC (площадь под ROC-кривой) 0,83 (см. рис. 3).

В набор вошли все 4 гена, ассоциированные с метастазированием: *MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*, среди которых 3 гена — высокозначимо ($p < 0,01$), и ген *MIR9-1* менее значимо ($p < 0,05$). Удаление из набора наименее ассоциированного с метастазированием маркера *MIR9-1* приводило к повышению специфичности до 94 %, но к снижению чувствительности до 54,5 % и к некоторому уменьшению величины AUC до 0,79. Сочетание 3 маркеров, помимо сниженной чувствительности, будет обладать меньшей экспериментальной точностью из-за небольшого числа маркеров в панели. В связи с этим сочетание маркеров из 4 генов (*MIR9-1*, *MIR107*, *MIR130b*, *MIR1258*) представляется более оптимальным из исследованных генов миРНК.

Следует отметить, что связь метилирования гена *MIR1258* с ПКР ($p = 7 \times 10^{-6}$) и метастазированием ($p = 3 \times 10^{-5}$) обнаружена при этом виде рака впервые. При этом степень ассоциации с метастазированием метилирования гена *MIR1258* ($p = 3 \times 10^{-5}$) является наиболее высокозначимой среди других исследованных маркеров миРНК на данной выборке образцов. Таким образом, маркер *MIR1258* представляет самостоятельный интерес и может быть применен для прогноза метастазирования в комбинации с другими новыми маркерами метилирования или экспрессии.

Обсуждение

В данной работе изучено изменение статуса метилирования 6 генов миРНК (*MIR9-1*, *MIR9-3*, *MIR34b/c*, *MIR130b*, *MIR1258*, *MIR107*) на представительной выборке парных образцов опухолей и гистологически неизмененных тканей почки от 98 больных ПКР. Следует отметить, что ранее было изучено метилирование до 10 генов миРНК на меньшей выборке (50–70) образцов ПКР [15–17], что позволило составить наборы маркеров для диагностики ПКР.

Метилирование гена *MIR1258* при светлоклеточном ПКР в данной работе исследовано впервые. Ранее для миРНК, кодируемой этим геном, показаны свойства супрессора и ингибирующее влияние на развитие и прогрессирование многих видов рака, например колоректального рака и рака молочной железы [23, 24]. Однако метилирование гена *MIR1258* ранее выявлено только при раке легкого и множественной

миеломе [11, 25]. При этом показано, что метилирование *MIR1258* функционально, так как оно ассоциировано со снижением уровня *miR-1258* [25]. Интересно, что одной из прямых мишеней этой миРНК является лиганд программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1), который играет роль контрольной точки иммунитета [25]. Ранее о метилировании гена *MIR1258* при ПКР и его супрессорной и антиметастатической роли в ПКР не сообщалось.

Проблема поиска маркеров метастазирования достаточно значима, так как фактически они являются прогнозом метастатических рецидивов. В литературе имеются сообщения о маркерах диагностики и прогноза метастазирования ПКР на основе анализа экспрессии генов, в том числе выполненные авторами настоящей работы [26–29], а также на основе экспрессии миРНК, например *miR-429*, или миРНК семейства *miR-200* [30, 31]. Набор из 3 миРНК (*miR-21*, *-142-3p*, *-194*) позволил прогнозировать метастазирование ПКР с чувствительностью 86,7 % и специфичностью 82,0 % [32]. Однако анализ ДНК не требует дорогих реактивов и, по-видимому, окажется более пригодным для клинической практики. В литературе мы не нашли наборов маркеров прогноза метастазирования ПКР по ДНК-метилированию генов миРНК.

Заключение

Нами на основе анализа метилирования 4 генов миРНК на представительной выборке образцов ПКР ($n = 98$) впервые разработан набор маркеров, выявляющих или прогнозирующих метастазирование ПКР с клинической чувствительностью 68 %, специфичностью 84 % и надежностью AUC 0,83, который может найти применение в персонализированном лечении пациентов. При этом нами идентифицирован новый ген *MIR1258*, метилирование которого высокоассоциировано с метастазированием ПКР, и который может иметь самостоятельное значение для подбора наиболее эффективной комбинации маркеров с новыми генами на основе анализа их метилирования или экспрессии. В то же время наиболее эффективным подходом может оказаться сочетание маркеров на основе метилирования генов миРНК и экспрессии белоккодирующих генов. Такой подход уже был реализован нами ранее при разработке системы диагностики светлоклеточного рака почки, что позволило повысить характеристики системы до приемлемых с точки зрения практического применения значений [33]. Указанный подход планируется применить и в разработке клинически значимой системы прогноза метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eden A., Gaudet F., Waghmare A., Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science* 2003;300(5618):455. DOI: 10.1126/science.1083557.
2. Deaton A.M., Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 2011;25(10):1010–22. DOI: 10.1101/gad.2037511.
3. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(9):019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505.
4. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
5. Pfeifer G.P. Defining driver DNA methylation changes in human cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1166. DOI: 10.3390/ijms19041166.
6. Locke W.J., Guanzone D., Ma C. et al. DNA Methylation cancer biomarkers: translation to the clinic. *Front Genet* 2019;10:1150. DOI: 10.3389/fgene.2019.01150.
7. Vrba L., Muñoz-Rodríguez J.L., Stampfer M.R., Futscher B.W. MiRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer. *PLoS One* 2013;8(1):54398. DOI: 10.1371/journal.pone.0054398.
8. Kunej T., Godnic I., Ferdin J. et al. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mut Res* 2011;717(1–2):77–84. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.008.
9. Piletić K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol* 2016;90(10):2405–19. DOI: 10.1007/s00204-016-1815-7.
10. Moutinho C., Esteller M. MicroRNAs and epigenetics. *Adv Cancer Res* 2017;135:189–220. DOI: 10.1016/bs.acr.2017.06.003.
11. Рыков С.В., Ходырев Д.С., Пронина И.В. и др. Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого. *Генетика* 2013;49(7):896–901. [Rykov S.V., Khodyrev D.S., Pronina I.V. et al. Novel miRNA genes methylated in lung tumors. *Genetika = Genetics* 2013;49(7):896–901. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413070119.
12. Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В. и др. Идентификация новых генов микроРНК, гиперметилированных при раке молочной железы. *Молекулярная биология* 2016;50(5):797–802. [Loginov V.I., Burdennyy A.M., Pronina I.V. et al. Novel miRNA genes hypermethylated in breast cancer. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2016;50(5):797–802. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898416050104.
13. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M. et al. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene* 2017;604:1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018.
14. Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез. *Биохимия* 2015;80(2):184–203. [Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., Braga E.A. Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biohimiya = Biochemistry* 2015;80(2):184–203. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297915020029.
15. Береснева Е.В., Рыков С.В., Ходырев Д.С. и др. Профиль метилирования группы генов микроРНК при светлоклеточном почечно-клеточном раке; связь с прогрессией рака. *Генетика* 2013;49(3):366–75. [Beresneva E.V., Rykov S.V., Khodyrev D.S. et al. Methylation profile of group of miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma; involvement in cancer progression. *Genetika = Genetics* 2013;49(3):366–75. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413030034.
16. Береснева Е.В., Логинов В.И., Ходырев Д.С. и др. Гиперметилированные гены микроРНК как потенциальные маркеры светлоклеточного рака почки. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017;62(1):13–8. [Beresneva E.V., Loginov V.I., Khodyrev D.S. et al. The hypermethylated genes microRNA as potential markers of clear-cell carcinoma of kidney. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2017;62(1):13–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-13-18.
17. Логинов В.И., Береснева Е.В., Казубская Т.П. и др. Метилирование 10 генов микроРНК при светлоклеточном раке почки и их диагностическое значение. *Онкоурология* 2017;13(3):27–33. [Loginov V.I., Beresneva E.V., Kazubskaya T.P. et al. Methylation of 10 miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma and their diagnostic value. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):27–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-27-33.
18. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2011;9(1–6):461–73. DOI: 10.3233/CBM-2011-0176.
19. Vasudev N.S., Selby P.J., Banks R.E. Renal cancer biomarkers: the promise of personalized care. *BMC Med* 2012;10:112. DOI: 10.1186/1741-7015-10-112.
20. Rydzanicz M., Wrzesinski T., Bluyssen H.A., Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. *Cancer Lett* 2013;341(2):111–26. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.006.
21. Randall J.M., Millard F., Kurzrock R. Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(4):1109–24. DOI: 10.1007/s10555-014-9533-1.
22. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
23. Hwang J.S., Jeong E.J., Choi J. et al. MicroRNA-1258 inhibits the proliferation and migration of human colorectal cancer cells through suppressing CKS1B expression. *Genes* 2019;10(11):912. DOI: 10.3390/genes10110912.
24. Zhao X. MiR-1258 regulates cell proliferation and cell cycle to inhibit the progression of breast cancer by targeting E2F1. *Biomed Res Int* 2020;2020:e1480819. DOI: 10.1155/2020/1480819.
25. Wang L.Q., Kumar S., Calin G.A. et al. Frequent methylation of the tumour suppressor miR-1258 targeting PDL1: implication in multiple myeloma-specific cytotoxicity and prognostification. *Br J Haematol* 2020;190(2):249–61. DOI: 10.1111/bjh.16517.
26. Apanovich N.V., Peters M.V., Apanovich P.V. et al. The Genes – candidates for prognostic markers of metastasis by expression level in clear cell renal cell cancer. *Diagnostics* 2020;10(1):30. DOI: 10.3390/diagnostics10010030.
27. Apanovich N.V., Peters M.V., Apanovich P.V. et al. Association of target therapy gene expression with metastasizing of clear-cell renal cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2018;166(2):257–9. DOI: 10.1007/s10517-018-4327-z.
28. Apanovich N.V., Peters M.V., Apanovich P.V. et al. Expression profiles of genes – potential therapy targets – and their relationship to survival in renal cell carcinoma. *Dokl Biochem Biophys* 2018;478(1):14–7. DOI: 10.1134/S1607672918010040.
29. Apanovich N.V., Peters M.V., Korotaeva A.A. et al. Molecular genetic diagnostics of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Urol* 2016;12(4):16–20. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-16-20.
30. Machackova T., Mlcochova H., Stanik M. et al. MiR-429 is linked to metastasis

- and poor prognosis in renal cell carcinoma by affecting epithelial-mesenchymal transition. *Tumour Biol* 2016;37(11):14653–8. DOI: 10.1007/s13277-016-5310-9.
31. Saleeb R., Kim S.S., Ding Q. et al. The miR-200 family as prognostic markers in clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2019;37(12):955–63. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.08.008.
32. Lokeshwar S.D., Talukder A., Yates T.J. et al. Molecular characterization of renal cell carcinoma: a potential three-microRNA prognostic signature. *Cancer Epid Biomark Prev* 2018;27(4):464–72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0700.
33. Апанович Н.В., Логинов В.И., Апанович П.В. и др. Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2018;14(4):16–21. [Apanovich N.V., Loginov V.I., Apanovich P.V. et al. A joint determination of gene expression and methylation for the diagnosis of clear cell renal cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2018;14(4): 16–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-16-21.

Вклад авторов

Н.В. Апанович: анализ данных, оформление статьи;
 В.И. Логинов: получение данных для анализа, разработка и написание методики;
 Е.А. Филиппова, Д.С. Ходырев: статистические расчеты, оценка прогностической значимости маркеров;
 А.М. Бурдённый, Н.А. Иванова, С.С. Лукина: анализ метилирования отдельных генов;
 И.В. Пронина: обзор публикаций по теме статьи;
 Т.П. Казубская: получение клинико-гистологических характеристик образцов;
 В.Б. Матвеев: выяснение клинических характеристик больных;
 А.В. Карпукhin: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
 Э.А. Брага: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

N.V. Apanovich: data analysis, article formatting;
 V.I. Loginov: obtaining data for analysis, development and writing of a methodology;
 E.A. Filippova, D.S. Khodyrev: statistical calculations, assessment of the prognostic significance of markers;
 A.M. Burdenny, N.A. Ivanova, S.S. Lukina: analysis of methylation of individual genes;
 I.V. Pronina: reviewing of publications of the article's theme;
 T.P. Kazubskaya: obtaining clinical and histological characteristics of samples;
 V.B. Matveev: clarification of the clinical characteristics of patients;
 A.V. Karpukhin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing;
 E.A. Braga: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Апанович / N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0002-9221-115X>
 В.И. Логинов / V.I. Loginov: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>
 Е.А. Филиппова / E.A. Filippova: <https://orcid.org/0000-0001-7172-0433>
 А.М. Бурдённый / A.M. Burdenny: <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>
 И.В. Пронина / I.V. Pronina: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>
 Т.П. Казубская / T.P. Kazubskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А.В. Карпукhin / A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>
 Э.А. Брага / E.A. Braga: <https://orcid.org/0000-0001-5188-4094>

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минобрнауки России на 2020 г.
Financing. The study was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Education and Science of Russia for 2020.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», № 2017-4/2.

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 the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics (the approval number 2017-4/2).

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

Статья поступила: 12.10.2020. **Принята к публикации:** 09.11.2020.
Article submitted: 12.10.2020. **Accepted for publication:** 09.11.2020.

Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком

Е.С. Герштейн^{1, 2}, Д.С. Набережнов^{1, 3}, А.А. Алферов^{1, 2}, С.Д. Бежанова¹, Н.Ф. Фролова⁴,
В.Б. Матвеев¹, Н.Е. Кушлинский^{1, 2}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»;
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3

Контакты: Елена Сергеевна Герштейн esgershtein@gmail.com

Введение. Важнейшая задача в области улучшения результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР) — поиск и валидация маркеров для его ранней диагностики, которых в клинической практике пока нет. Установлено, что еще до возникновения и/или выявления ПКР повышается уровень молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) в плазме крови.

Цель исследования — сравнительная оценка уровней KIM-1 в плазме крови здоровых доноров, больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек и ее роли в диагностике и прогнозе рака почки.

Материалы и методы. Обследованы 125 больных ПКР (возраст 33–81 год), 14 пациентов с доброкачественными новообразованиями почки (29–84 года), 90 пациентов с хроническими нефритами (28–82 года) и 68 практически здоровых доноров (18–71 год). Содержание KIM-1 в плазме крови определено с помощью наборов Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, США).

Результаты. Содержание KIM-1 в плазме крови больных ПКР и хроническими нефритами статистически значимо выше, чем в контроле (медиана 305, 282 и 37,8 пг/мл соответственно; $p < 0,0001$). Частота превышения порогового уровня 90 пг/мл, соответствующего верхнему 95 % доверительному интервалу контроля, у больных ПКР составила 79,2 %, у больных нефритами — 83 %, у пациентов с доброкачественными опухолями — 50 %. Специфичность относительно здоровых доноров составила 96 %. Уровень KIM-1 высокочастично повышался с увеличением распространенности рака почки и уже при I стадии в 4,3 раза по медиане превышал показатели группы контроля ($p < 0,0001$). Частота выявления I–II стадии рака почки при пороговом уровне 90 пг/мл — 75 %; III–IV стадии — 94 %. Наиболее высокие уровни KIM-1 обнаружены у больных папиллярным раком (медиана 644 пг/мл), что более чем вдвое выше, чем при светлоклеточном, и в 32 раза выше, чем при хромофобном раке. Уровень KIM-1 в 7 раз выше по медиане при степени злокачественности G₃₋₄, чем при G₁₋₂ ($p < 0,0001$). При пороговом уровне KIM-1 163 пг/мл, соответствующем медиане при I стадии, выявлены значимые различия в показателях 3,5-летней выживаемости как в общей группе (при высоком уровне маркера — 49 %, при низком — 95 %; $p < 0,01$), так и при I стадии ПКР (62 и 100 % соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. KIM-1 плазмы крови может стать первым высокочувствительным маркером для раннего выявления ПКР, но не позволяет провести дифференциальную диагностику опухолевых и неопухолевых поражений почек. Повышенный уровень KIM-1 в плазме является фактором неблагоприятного прогноза независимо от степени распространенности опухолевого процесса.

Ключевые слова: KIM-1, плазма крови, почечно-клеточный рак, доброкачественное новообразование почки, хронический нефрит, диагностика, прогноз

Для цитирования: Герштейн Е.С., Набережнов Д.С., Алферов А.А. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2020;16(4):39–47.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47



Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients

E.S. Gershtein^{1, 2}, D.S. Naberezhnov^{1, 3}, A.A. Alferov^{1, 2}, S.D. Bezhanova¹, N.F. Frolova⁴, V.B. Matveev¹, N.E. Kushlinskiy^{1, 2}

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Background. The most important task in the field of renal-cell cancer (RCC) treatment results improvement is the search and validation of the markers for its early diagnostics still absent in the clinical practice. It was established that even before the onset and/or detection of RCC the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in blood plasma did increase.

Objective of the study — comparative evaluation of KIM-1 levels in blood plasma of practically healthy persons, RCC cancer, benign kidney tumor patients, patients with non-oncological renal pathologies, and analysis of its role in RCC diagnostics and prognosis.

Materials and methods. 125 RCC (age 33–81 years), 14 — benign kidney neoplasms (29–84 years) patients, 90 patients with chronic nephritis (28–82 years) and 68 practically healthy persons (18–71 years) were included in the study. Plasma KIM-1 content was measured using Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, USA).

Results. KIM-1 level in blood plasma of RCC and chronic nephritis patients was significantly higher than in control (medians 305, 282 and 37.8 pg/ml respectively, $p < 0.0001$). The rate of KIM-1 elevation over cut-off value 90 pg/ml corresponding to the upper 95 % confidence interval of control in RCC patients comprised 79.2 %, in patients with nephritis — 83 %, in those with benign renal tumors — 50 %. Specificity in relation to healthy control was 96 %. KIM-1 level highly significantly increased with RCC progression, and already at stage I was 4.3-fold higher by median than in control ($p < 0.0001$). Sensitivity of stage I–II RCC detection at cut-off 90 pg/ml comprised 75 %; stage III–IV — 94 %. The highest plasma KIM-1 levels were detected in papillary cancer patients (median 644 pg/ml), that was more than 2-fold higher than in clear-cell and 32-fold higher than in chromophobic RCC. Plasma KIM-1 median level was 7-fold higher in patients with G_{3-4} RCC than in those with G_{1-2} ($p < 0.0001$). At the cut-off KIM-1 value of 163 pg/ml, corresponding to the median at stage I, significant differences in 3.5-years overall survival both in the total group: 49 % at high, 95 % at low marker level ($p < 0.01$), and at stage I RCC: 62 % and 100 % respectively ($p < 0.05$) — were revealed.

Conclusion. Plasma KIM-1 may become the first highly sensitive marker for the early detection of RCC, but it does not allow differentiating between oncologic and non-oncologic renal pathologies. Increased basal plasma KIM-1 is an unfavorable prognostic factor irrespective of the stage of tumor progression.

Key words: KIM-1, blood plasma, renal-cell cancer, benign kidney neoplasm, chronic nephritis, diagnostics, prognosis

For citation: Gershtein E.S., Naberezhnov D.S., Alferov A.A. et al. Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):39–47. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место среди опухолей мочеполовой системы. Длительное бессимптомное течение — причина его поздней диагностики: около 40 % пациентов на этапе постановки диагноза имеют либо большую первичную опухоль, либо отдаленные метастазы. Несмотря на значительные успехи в лекарственном лечении рака почки, достигнутые в последние годы и связанные с использованием таргетных антиангиогенных препаратов, а также современной иммунотерапии, основанной на подавлении сигнального пути контрольных точек иммунитета, радикальное удаление опухоли по-прежнему остается главной гарантией успешного лечения и длительного безрецидивного периода. В связи с этим одной из наиболее актуальных задач в области улучшения результатов лечения ПКР являются поиск и валидация молекулярных маркеров для его ранней неинвазивной диагностики, которых в клинической практике пока не существует.

В июле 2018 г. впервые были опубликованы результаты кооперированного международного популяционного исследования, показавшие, что еще до возникновения и/или выявления рака почки в плазме крови повышается уровень молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) [1]. Авторы предположили, что KIM-1 может оказаться перспективным маркером для ранней диагностики ПКР, однако репрезентативных сравнительных исследований KIM-1

в периферической крови пациентов с новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек и лиц без почечных патологий до настоящего времени не проводилось.

Белок KIM-1, известный также как TIM-1 или HAVcr-1 (Hepatitis A virus cellular receptor 1), — представитель семейства белков TIM (T cell immunoglobulin and mucin domen), участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета [2, 3], впервые был выявлен как маркер повреждения почек в 1998 г. Т. Ichimura и соавт. [4] в результате сравнительного анализа спектра экспрессии матричной РНК в эпителии нормальной и регенерирующей почки. Было показано, что KIM-1 экспрессируются на очень низком уровне в нормальной почке, но его экспрессия многократно возрастает при ишемическом поражении почек, локализуясь в регенерирующем проксимальном тубулярном эпителии поврежденных участков, особенно в мозговом веществе, где находится сегмент S3, наиболее подверженный ишемическому инсульту.

Экспрессия KIM-1 способствует приобретению регенерирующими клетками поврежденного почечного эпителия свойств эндогенных фагоцитов: KIM-1 выступает в роли медиатора поглощения апоптотических и некротических обломков клеток в просвете почечного канальца, связываясь с фосфатидилсерином и окисленными липопротеидами на поверхности апоптотических клеток и способствуя их интернализации [3, 5].

KIM-1 локализуется на апикальной поверхности клеточной мембраны, и отщепление его внешнего домена приводит к образованию растворимой формы, которую можно выявить в моче или периферической крови [6–9]. Именно этот растворимый фрагмент и явился предметом вышеуказанного популяционно-го исследования [1]. Образование растворимого KIM-1 практически полностью подавляется в присутствии ингибиторов матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует об участии представителей этого семейства в расщеплении KIM-1 и образовании растворимого внеклеточного фрагмента [10].

Уровень KIM-1 в моче повышается даже при минимальном проявлении заболевания при различных патологиях почек, в том числе при диабетической нефропатии, обширных кардиохирургических вмешательствах, нефротоксичной химиотерапии и др. [11–13]. В относительно небольшом количестве исследований KIM-1 в качестве уронологического маркера ПКР показано, что уровень маркера в моче больных светлоклеточным раком повышен на всех стадиях заболевания, но положительно коррелирует с размером первичной опухоли, а после нефрэктомии его уровень резко снижается [14–18]. Наиболее высокие уровни KIM-1 в моче выявляются у пациентов с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками [19]. Аналогичные закономерности нам также удалось продемонстрировать для KIM-1, циркулирующего в периферической крови 99 больных светлоклеточным раком почки [20].

Цель исследования — сравнительная оценка уровней KIM-1 в плазме крови здоровых доноров, больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек, взаимосвязи маркера с основными клинико-морфологическими характеристиками ПКР и его роли в диагностике и прогнозе этого заболевания.

Материалы и методы

Были обследованы 125 больных ПКР (76 мужчин, 49 женщин; возраст 33–81 год), 14 пациентов с доброкачественными новообразованиями почки (3 мужчин, 11 женщин; возраст 29–84 года), проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2015–2016 гг., а также 90 пациентов с неопухолевыми патологиями почек (хронические нефриты различного гистологического строения и степени тяжести; 49 мужчин, 41 женщина; возраст 28–82 года), находившихся на лечении в Городской клинической больнице № 52 г. Москвы в 2019 г. В группу контроля вошли 68 практически здоровых доноров (39 мужчин, 29 женщин; возраст 18–71 год). У 66 больных раком почки диагностирована I стадия заболевания, у 15 — II, у 18 — III, у 26 — IV. Гистологические варианты ПКР и доброкачественных новообразований почки выделяли согласно международной классификации Всемирной

организации здравоохранения (2016). Опухоли 106 пациентов представляли собой светлоклеточный, 10 — папиллярный, 9 — хромофобный ПКР. Среди пациентов с доброкачественными новообразованиями у 8 была ангиомиолипома, у 4 — онкоцитомы, у 2 — кисты почек.

Содержание KIM-1 в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием этилендиаминтетрауксусной кислоты, определяли с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных выполняли с помощью математических пакетов Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и SPSS 20. В связи с тем, что распределение исследуемого показателя значительно отличалось от нормального, применяли непараметрические методы сравнения: для несвязанных признаков при количестве групп более 2 — непараметрический тест Краскала—Уоллиса, при сопоставлении 2 независимых групп — тест Манна—Уитни. Для расчета пороговых значений вычисляли 95 % доверительный интервал показателя в группе контроля, а также определяли значимые пороговые уровни методом построения ROC-кривых. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана—Майера, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. В таблицах показаны пределы колебаний показателей (min—max), медианы (Me) и границы нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание KIM-1 в плазме крови больных ПКР и пациентов с неопухолевыми патологиями почек статистически значимо выше, чем в группе контроля (медианы 305, 282 и 37,8 пг/мл соответственно; $p < 0,0001$; табл. 1). У пациентов с доброкачественными новообразованиями почек уровень KIM-1 (медиана 84,3 пг/мл) ниже, чем у больных ПКР ($p < 0,001$) и у пациентов с нефритами ($p < 0,05$), но выше, чем у лиц группы контроля (это различие не является статистически значимым).

Уровни KIM-1 в группе контроля колебались в наименьших пределах — от 12,8 до 142 пг/мл; чаще (73,5 %) выявляли уровень маркера менее 60 пг/мл. При этом верхний 95 % доверительный интервал составлял 89,5 пг/мл, поэтому в качестве порогового уровня KIM-1 было принято значение 90 пг/мл.

Таблица 1. Содержание КИМ-1 в плазме крови пациентов с опухолями почек, больных нефритами и лиц группы контроля
Table 1. KIM-1 content in blood plasma of renal tumor patients, patients with nephritis and control group

Обследованная группа Study group	n	КИМ-1, пг/мл KIM-1, pg/ml			
		min–max	Me	Q1; Q3	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval
Контроль ⁰ Control ⁰	68	12,8–142	37,8	26,2; 60,8	17,8–89,5
Рак почки ¹ Renal cancer ¹	125	0–21930	305	105; 1383	25,1–11070
Доброкачественные новообразования почки ² Benign renal neoplasms ²	14	20,2–392	84,3	38,6; 153	20,2–392
Хронические нефриты ³ Chronic nephritis ³	90	11,5– 6274	282	131; 634	44,1–2206

Примечание. $p_{0-1} < 0,0001$; $p_{0-3} < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0042$; $p_{2-3} = 0,011$ (тест Манна–Уитни).

Note. $p_{0-1} < 0,0001$; $p_{0-3} < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0042$; $p_{2-3} = 0,011$ (Mann–Whitney test).

Наибольший разброс концентраций КИМ-1 в плазме крови обнаружен у больных раком почки (максимальный показатель 21930 пг/мл), при этом частота превышения условной нормы составила 79,2 % (99 из 125 пациентов). В группе контроля частота выявления уровня КИМ-1 выше 90 пг/мл оказалась всего 4,4 % (3 из 68 пациентов), т.е. специфичность выявления ПКР относительно группы контроля при данном пороговом уровне составила 96 %.

Превышение уровня 90 пг/мл обнаружено всего у 50 % пациентов с доброкачественными новообразованиями почек. Порогового значения КИМ-1, позволяющего отделить больных ПКР от пациентов с доброкачественными новообразованиями почки с приемлемой точностью, не найдено. Так, при пороге 150 пг/мл, полученном с помощью построения ROC-кривой, чувствительность распознавания рака почки от доброкачественного новообразования составила 67 % при специфичности 68 %.

У больных нефритами уровень КИМ-1 выше 90 пг/мл выявлялся даже чаще (у 75 (83 %) из 90 пациентов), чем у больных ПКР. Таким образом, данный маркер не позволяет провести дифференциальную диагностику рака и неопухолевых патологий почек.

Наиболее важным с диагностической точки зрения является выявление ПКР на ранних стадиях, характеризующихся отсутствием клинических симптомов заболевания. В связи с этим на следующем этапе мы провели анализ уровней КИМ-1 в плазме крови в зависимости от стадии заболевания и показателей распространенности процесса по системе TNM (табл. 2).

Уровень КИМ-1 высокосignificantly повышался с увеличением распространенности рака почки по всем

критериям и уже на I стадии заболевания превышал показатели группы контроля в 4,3 раза по медиане (163 пг/мл против 37,8 пг/мл; $p < 0,0001$). При этом многофакторный анализ показал, что определяющим в повышении концентрации КИМ-1 в плазме крови больных ПКР был критерий T, характеризующий размер и пределы распространения первичной опухоли ($p = 0,0004$).

Частота выявления I стадии рака почки при пороговом уровне КИМ-1 90 пг/мл составила 75 % (49 из 65 пациентов); II стадии – 73 % (11 из 15 пациентов); III стадии – 94 %; IV стадии – 93 %. Наилучший пороговый уровень КИМ-1 в плазме крови для разделения здоровых доноров и больных ПКР I–II стадии, рассчитанный с помощью построения ROC-кривой, оказался равным 61 пг/мл, при этом чувствительность составила 77 % при специфичности 75 %. Таким образом, критерий 90 пг/мл, основанный на показателе верхнего квартиля группы контроля, представляется более полезным для ранней диагностики рака почки, так как он значительно более специфичен (96 %) при незначительной (до 75 %) потере в чувствительности.

Ожидается, у большинства обследованных пациентов (106 из 125) рак почки был представлен светлоклеточным вариантом, папиллярный и хромофобный рак выявлен соответственно в 10 и 9 случаях (табл. 3).

Наиболее высокие концентрации КИМ-1 обнаружены в плазме крови больных папиллярным раком почки (медиана 644 пг/мл), что более чем в 2 раза выше, чем при светлоклеточном (медиана 308 пг/мл), и в 32 раза выше, чем при хромофобном раке (медиана 20,1 пг/мл), однако эти различия не достигают уровня статистической значимости. Различия между уровнями КИМ-1 в плазме крови больных светлоклеточным

Таблица 2. Содержание KIM-1 в плазме крови больных раком почки в зависимости от стадии заболевания и показателей распространенности по системе TNM**Table 2.** KIM-1 content in blood plasma of renal cancer patients depending on disease stage and TNM indices of tumor advancement

Стадия Stage	n	KIM-1, пг/мл KIM-1, pg/ml			p*
		min—max	Me	Q1; Q3	
I	66	0—4937	163	61,4; 359	<0,0001
II	15	18,2—5465	763	84,2; 1199	
III	18	25,1—17790	1257	129; 10199	
IV	26	0—21930	2156	615; 7702	
По системе TNM TNM system					
T1	65	4,4—4937	165	61,3; 305	<0,0001
T2	23	18,2—11450	822	308; 2505	
T3	34	0—21930	1553	295; 8157	
T4	3	1707—3630	2990	1707; 3630	
N0	104	0—10119	214	91,6; 788	<0,0001
N1	9	236—21930	2990	732; 3630	
N2	12	455,7—18720	3207	1340; 9614	
M0	108	4,4—18720	232	102; 899	<0,001
M1	17	0—21930	1806	799; 4608	

*Тест Краскела–Уоллиса.

*Kruskal–Wallis test.

Таблица 3. Содержание KIM-1 в плазме крови в зависимости от гистологического строения и степени злокачественности* рака почки**Table 3.** KIM-1 content in blood plasma of renal cancer patients depending on histologic structure and malignancy grade*

Группа Group	n	KIM-1, пг/мл KIM-1, pg/ml		
		min–max	Me	Q1; Q3
Гистологическое строение Histologic structure				
Светлоклеточный рак Clear-cell carcinoma	106	0–18720	308	125; 1596
Папиллярный рак Papillary carcinoma	10	40,0–21930	644	236; 2543
Хромофобный рак Chromophobic carcinoma	9	4,4–5074	20,1	14,4; 111
Степень злокачественности Malignancy grade				
G ₁	6	18,7–10119	149	40,0; 1118
G ₂	70	25,1–11450	232	102; 732
G ₁ + G ₂	76	18,7–11450	227	98,1; 734
G ₃	19	129–21930	1641	218; 3750
G ₄	14	0–18720	3575	765; 12780
G ₃ + G ₄	33	0–21930	1744	635; 7702

*Степень злокачественности оценивали только для светлоклеточного и папиллярного рака $p_{(G_1 + G_2) \text{ vs } (G_3 + G_4)} < 0,0001$.*Malignancy grade was assessed only for clear-cell and papillary carcinomas: $p_{(G_1 + G_2) \text{ vs } (G_3 + G_4)} < 0,0001$.

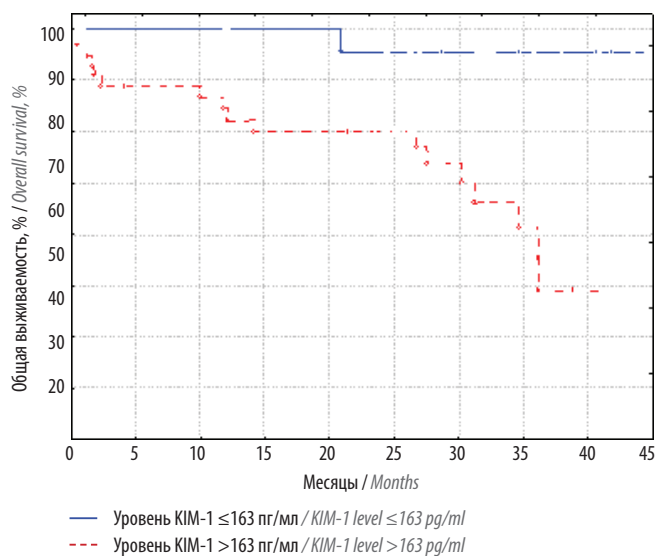


Рис. 1. Общая выживаемость в общей группе больных почечно-клеточным раком ($n = 92$) в зависимости от исходного уровня KIM-1 в плазме
Fig. 1. Overall survival of the total group of renal-cell cancer patients ($n = 92$) depending on basal KIM-1 level in blood plasma

и хромофобным раком статистически значимы ($p = 0,011$). У больных хромофобным ПКР уровень KIM-1 не отличался от показателей группы контроля, а превышение порога 90 пг/мл составило всего 37,5 %, т.е. для хромофобного варианта рака почки KIM-1 не является диагностически значимым маркером.

В 109 опухолях (светлоклеточных и папиллярных) удалось оценить степень злокачественности: уровень KIM-1 возрастал по мере ее увеличения и был статистически значимо выше (в 7 раз по медиане) при опухолях G_{3-4} , чем при G_{1-2} ($p < 0,0001$) (см. табл. 3).

Прослежена общая выживаемость 92 из 125 обследованных больных ПКР на протяжении 1–45 мес (медиана 27 мес). При разделении на группы в соответствии с уровнем KIM-1 в плазме крови меньше и больше показателя медианы при I стадии заболевания (163 пг/мл) выявлены статистически значимые различия не только в общей группе (3,5-летняя выживаемость пациентов с высоким уровнем маркера составила 49 % (медиана 37 мес), с низким уровнем — 95 %; $p < 0,01$) (рис. 1), но и при I стадии рака почки ($n = 54$; выживаемость — 62 и 100 % соответственно; $p < 0,05$) (рис. 2). Таким образом, влияние уровня KIM-1 в плазме крови на выживаемость больных ПКР — фактор неблагоприятного прогноза заболевания независимо от распространенности процесса. Тем не менее, по данным регрессионного многофакторного анализа, включавшего основные клинико-морфологические факторы и уровень KIM-1 в плазме крови, ни один из показателей, в том числе стадия заболевания, не является независимым фактором прогноза.

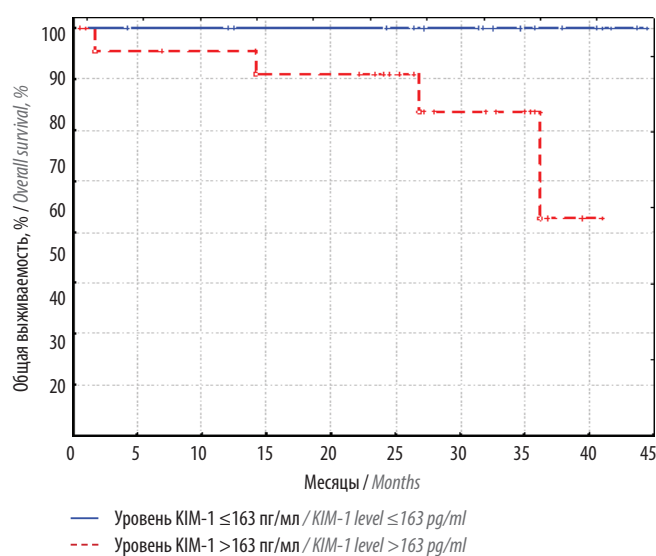


Рис. 2. Общая выживаемость больных почечно-клеточным раком I стадии ($n = 54$) в зависимости от исходного уровня KIM-1 в плазме крови
Fig. 2. Overall survival of stage I renal-cell cancer patients ($n = 54$) depending on basal KIM-1 level in blood plasma

Обсуждение

Подводя итоги сравнительного анализа растворимого фрагмента KIM-1 — представителя одного из семейства иммуноглобулинов, экспрессия которого многократно возрастает при ишемическом поражении почек, — в плазме крови больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями, неопухолевыми патологиями почек и здоровых доноров, можно заключить, что уровень данного маркера у больных ПКР повышен по сравнению с таковым в группе контроля и группе пациентов с доброкачественными новообразованиями почек, увеличивается по мере прогрессирования процесса, в первую очередь увеличения размера и распространенности первичной опухоли, а также при опухолях высокой степени злокачественности. Самый высокий уровень KIM-1 в плазме крови обнаружен у пациента с папиллярным раком IV стадии и степени злокачественности G_3 . Аналогичные тенденции продемонстрированы и в нескольких исследованиях KIM-1 в качестве уринологического маркера рака почки [15, 16, 18, 19].

Выявлены также различия в уровнях циркулирующего в периферической крови KIM-1 в зависимости от гистологического строения ПКР, согласующиеся с данными о том, что светлоклеточная и папиллярная карциномы происходят непосредственно из проксимальных тубулярных клеток, тогда как хромофобная карцинома и онкоцитома — из дистальных тубулярных клеток. При этом иммуногистохимически экспрессия KIM-1 выявляется примерно в 70 % случаев светлоклеточного и 90 % случаев папиллярного рака,

не более чем в 10 % онкоцитом и практически не обнаружена в хромофобном раке [21, 22].

Установлено, что пороговый уровень KIM-1, равный 90 пг/мл, соответствующий показателю верхнего 95 % доверительного интервала нормы, является диагностически значимым: чувствительность выявления рака почки независимо от стадии заболевания составляет 79,2 % при специфичности относительно группы контроля 96 %. Важно, что при данном пороговом значении чувствительность выявления рака почки I–II стадии, характеризующейся бессимптомным течением, также была достаточно высока и составила 75 %. Таким образом, KIM-1 можно рассматривать в качестве первого высокочувствительного маркера для ранней диагностики светлоклеточного и папиллярного рака почки. Его уровень в плазме крови больных хромофобным раком не отличается от такового в группе контроля, поэтому данный гистологический вариант ПКР не может быть выявлен с помощью KIM-1. Порогового уровня маркера, позволяющего разделить больных ПКР от пациентов с доброкачественными новообразованиями почки с приемлемой точностью, найти не удалось.

Несмотря на то что максимальные уровни KIM-1 в плазме крови больных ПКР в 3 раза превышали максимальные показатели пациентов с нефритами (21 930 и 6274 пг/мл соответственно), статистически значимых различий между этими группами не найдено, а уровень KIM-1 выше 90 пг/мл выявлялся у пациентов с нефритами даже чаще (83 %), чем у больных раком. Можно отметить, что у больных с III–IV стадией рака почки уровень KIM-1 (медиана 1782 пг/мл) был статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов с нефритами (медиана 282 пг/мл). При этом пороговый уровень KIM-1 ≥ 500 пг/мл позволяет отличить больных распространенным раком почки от больных нефритами с чувствительностью 69 % и специфичностью 72 %. Можно предположить, что при отсутствии клинических симптомов поражения почек, высокий уровень KIM-1 будет с большей вероятностью свидетельствовать о наличии опухолевого процесса, чем о неопухолевой патологии почек. Тем не менее в целом приходится

констатировать, что данный маркер не позволяет провести дифференциальную диагностику рака и неопухолевых патологий почек.

Анализ показателей общей выживаемости больных ПКР, прослеженных на протяжении до 3,5 года, в зависимости от исходного уровня KIM-1 в плазме крови продемонстрировал, что этот маркер имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. При этом влияние KIM-1 на выживаемость пациентов не связано с тем, что его уровень возрастает по мере прогрессирования опухолевого процесса: не только в общей группе больных раком почки 3,5-летняя выживаемость при высоком уровне маркера (более 163 пг/мл) составила 49 % (медиана 37 мес), с низким — 95 %, но и при I стадии заболевания этот показатель составил 62 и 100 % соответственно. Увеличение риска смерти от рака почки с увеличением базового уровня KIM-1 в плазме крови было продемонстрировано и в популяционном исследовании [1]. По его данным, риск возрастал в 2,38 раза при уровне маркера выше 200 пг/мл и в 3,2 раза при уровне более 400 пг/мл.

Заключение

Молекула повреждения почек KIM-1 может стать первым высокочувствительным маркером для раннего выявления ПКР: при пороговом уровне 90 пг/мл чувствительность выявления заболевания на ранних бессимптомных стадиях составляет 75 % при специфичности относительно группы контроля 96 %. При этом KIM-1 является диагностически значимым только для светлоклеточного и папиллярного рака. В то же время определение уровня KIM-1 в плазме крови не позволяет провести дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований, а также опухолевых (особенно на ранних стадиях) и неопухолевых (нефриты) поражений почек. Также установлено, что у больных с подтвержденным ПКР повышенный уровень KIM-1 в плазме крови считается фактором неблагоприятного прогноза уже на I стадии заболевания, т. е. независимо от степени распространенности опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scelo G., Muller D.C., Riboli E. et al. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5594–601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.
- Rennert P.D. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett* 2011;141(1):28–35. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.08.003.
- Brooks C.R., Yeung M.Y., Brooks Y.S. et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J* 2015;34(19):2441–64. DOI: 10.15252/embj.201489838.
- Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273(7):4135–42. DOI: 10.1074/jbc.273.7.4135.
- Yang L., Brooks C.R., Xiao S. et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest* 2015;125(4):1620–36. DOI: 10.1172/JCI75417.
- Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265–68. DOI: 10.1093/ndt/gfp010.
- Assadi F., Sharbaf F.G. Urine KIM-1 as a potential biomarker of acute renal

- injury after circulatory collapse in children. *Pediatr Emerg Care* 2019;35(2):104–7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000886.
8. Schulz C.A., Engstrom G., Nilsson J. et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(2):265–73. DOI: 10.1093/ndt/gfy382.
 9. Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2018;487:15–21. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.011.
 10. Bailly V., Zhang Z., Meier W. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002;277(42):39739–48. DOI: 10.1074/jbc.M200562200.
 11. Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:78–83. DOI: 10.1080/00365510802145059.
 12. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Маркер KIM-1 в ранней диагностике почечно-клеточного рака. Технологии живых систем 2019;16(1):5–20. [Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Marker KIM-1 in the early diagnosis of renal cell carcinoma. *Tekhnologiya zhivyykh system* = Technologies of Living Systems 2019;16(1):5–20. (In Russ.)]. DOI: 10.18127/j20700997-201901-01.
 13. Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. и др. KIM-1 (kidney injury molecule-1) как потенциальный серологический/урологический опухо-
 - леассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. *Онкоурология* 2019;15(3):132–42. [Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. KIM-1 as a potential serological/urinary tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2019;15(3):132–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142.
 14. Shalabi A., Abassi Z., Awad H. et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013;31(6):1541–45. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
 15. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237–44. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
 16. Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C., Kharasch E.D. Sensitivity and specificity of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 2011;34(5):391–8. DOI: 10.1159/000330851.
 17. Cuadros T., Trilla E., Vila M.R. et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013;49(8):2034–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.020.
 18. Канукоев К.Ю., Сергеева Н.С., Кармакова Т.А. и др. KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2020;16(3):21–8. [Kanukoev K.Yu., Sergeeva N.S., Karmakova T.A. et al. KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2020;16(3):21–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-28.
 19. Cuadros T., Trilla E., Sarro E. et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res* 2014;74(5):1416–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1671.
 20. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Naberezhnov D.S. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in blood plasma of patients with clear-cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2019;167(3):388–92. DOI: 10.1007/s10517-019-04533-w.
 21. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
 22. Zhang P.L., Mashni J.W., Sabbiseti V.S. et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):379–88. DOI: 10.1007/s11255-013-0522-z.

Вклад авторов

Е.С. Герштейн: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов лабораторных исследований, написание текста рукописи;
 Д.С. Набережнов: выполнение и анализ результатов иммуноферментных исследований;
 А.А. Алферов: анализ данных историй болезни и отдаленных результатов;
 С.Д. Бежанова: пересмотр и анализ гистологических препаратов;
 Н.Ф. Фролова: набор материала, клиническая работа и анализ данных пациентов с нефритами;
 В.Б. Матвеев: клиническая работа с пациентами, научное редактирование текста;
 Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

E.S. Gershtein: research design development, reviewing of publications of the article's theme, analysis of laboratory results, writing of the manuscript;
 D.S. Naberezhnov: performance and analysis of immunoassay measurements;
 A.A. Alferov: analysis of case reports data and distant results;
 S.D. Bezhanova: revision and analysis of histological preparations;
 N.F. Frolova: collection of material, clinical work and data analysis of the patients with nephritis;
 V.B. Matveev: clinical work with the patients, scientific editing of the manuscript;
 N.E. Kushlinskii: research design development, job management, final manuscript editing and approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
 Д.С. Набережнов / D.S. Naberezhnov: <https://orcid.org/0000-0001-9243-1008>
 А.А. Алферов / A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>
 С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование соответствует правилам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 11 от 14.04.2015) и ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» (протокол № 05 от 20.02.2019).

Все пациенты подписали информированное согласие на взятие крови и участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol complies with the Helsinki Accords. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committees of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 11 dated 14.04.2015) and City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department (protocol No. 05 dated 20.02.2019).

All patients gave written informed consent to blood sampling and participation in the study.

Рецензия на статью «Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком»

Review of the article "Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients"

Важность создания маркеров ранней диагностики опухоли почки безусловно крайне актуальна.

В работе проводится анализ данных литературы и представлены результаты собственного исследования определения содержания в плазме крови молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) у 297 больных раком почки, пациентов с доброкачественными опухолями почки, хроническим нефритом и здоровых доноров. Последние составили группу контроля.

Было показано, что KIM-1 может стать первым высокочувствительным маркером для ранней диагностики почечно-клеточного рака: при пороговом уровне 90 пг/мл чувствительность выявления заболевания на ранних бессимптомных стадиях составляет 75 % при специфичности относительно группы контроля 96 %. При этом KIM-1 является диагностически значимым только для светлоклеточного и папиллярного рака. В то же время определение KIM-1 в плазме

крови не позволяет провести дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований, а также опухолевых (особенно на ранних стадиях) и неопухолевых (нефриты) поражений почек. Также установлено, что у пациентов с подтвержденным почечно-клеточным раком повышенный уровень KIM-1 в плазме крови является фактором неблагоприятного прогноза уже на I стадии заболевания, т. е. независимо от степени распространенности опухолевого процесса.

Работа безусловно имеет значимую научную и практическую ценность.

А.З. Винаров, д.м.н.
(ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет) Минздрава России)

Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией

А.В. Максимов¹, А.Г. Мартов², П.А. Неустроев³, В.А. Алексеев⁴, Д.В. Перетолчин⁵, Л.А. Кларов¹,
Е.И. Неустроев⁶, Н.П. Кладкин¹

¹ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница № 1» Минздрава Республики Саха (Якутия) — «Национальный центр медицины»; Россия, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111539 Москва, ул. Вешняковская, 23;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; Россия, 677000 Якутск, ул. Белинского, 58;

⁴ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; Россия, 677000 Якутск, ул. Ярославского, 6/3;

⁵ГАОУ «Технопарк «Якутия»; Россия, 677000 Якутск, проспект Ленина, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Якутская государственная сельскохозяйственная академия»; Россия, 677007 Якутск, Сергеляхское шоссе, 3

Контакты: Александр Васильевич Максимов taximov_alex1971@mail.ru

Цель исследования — разработать методику резекции опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией, оценить степень фиксации химиопрепарата в паренхиме почки.

Материалы и методы. В исследование включены результаты экспериментов над 14 лабораторными кроликами, которым выполнено внутриартериальное введение красящего вещества Понсо S и определена его концентрация в паренхиме почек после фиксации гемостатическим швом на протяжении 8 сут после введения маркера. Также включены результаты 13 исследований концентрации контрастных веществ ультравист и гадовист в почечной ткани у больных после резекции новообразования с внутриартериальным введением контрастного вещества в паренхиму оперируемой почки.

Результаты. Результаты исследования показали наличие высокой концентрации в ткани почки введенного в почечную артерию вещества и фиксированного в краях раны гемостатическим швом на протяжении 6–8 сут послеоперационного периода.

Заключение. Резекция злокачественной опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии, дополненная введением в почечную артерию таргетного химиопрепарата является высокоэффективным, безопасным и простым методом хирургического лечения рака почки с усиленной противорецидивной защитой ввиду высоких концентраций химиопрепарата в крае резекции.

Ключевые слова: рак почки, баллонная химиоэмболизация

Для цитирования: Максимов А.В., Мартов А.Г., Неустроев П.А. и др. Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией. Онкоурология 2020;16(4):49–58.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-49-58

CC BY 4.0

Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization

A.V. Maksimov¹, A.G. Martov², P.A. Neustroev³, V.A. Alekseev⁴, D.V. Peretolchin⁵, L.A. Klarov¹, E.I. Neustroev⁶, N.P. Kladkin¹

¹Republican Hospital No. 1, Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) — National Center of Medicine;

4 Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk 677010, Russia;

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 23 Veshnyakovskaya St., Moscow 111539, Russia;

³M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; 58 Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russia;

⁴Yakutsk Research Center of Complex Medical Problems; 6/3 Yaroslavskogo St., Yakutsk 677000, Russia;

⁵Yakutiya Technopark; 1 Prospekt Lenina, Yakutsk 677000, Russia;

⁶Yakutsk State Agricultural Academy; 3 Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk 677007, Russia

Objective: to develop a method of laparoscopic resection of a kidney tumor with super selective balloon occlusion of the segmental renal artery and targeted chemoembolization. Another purpose is to estimate the degree of fixation of the chemotherapy drug in the kidney parenchyma.

Materials and methods. The study included the results of experiments on 14 laboratory rabbits, who underwent an intra-arterial injection of the coloring substance of Ponceau S and there were determined its concentration in the renal parenchyma after fixation with a hemostatic suture for 8 days after the injection of the marker. Besides, there were included the results of 13 studies of the contrast substance of ultravist and gadovist concentration in the renal tissue of patients after resection of the neoplasm with intra-arterial injection of the contrast substance into the parenchyma of the operated kidney.

Results. The implemented study showed the presence of a high concentration of a substance injected into the renal artery and a hemostatic suture fixed to the wound edges in the kidney tissue for 6–8 days of the postoperative period.

Conclusion. Laparoscopic resection of a malignant kidney tumor with a super-selective balloon occlusion of the segmental renal artery, supplemented by the injection of a targeted chemotherapy agent into the renal artery is a highly effective, safe and simple method of surgical treatment of kidney cancer with enhanced anti-relapse protection due to high concentrations of chemotherapy in the resection area.

Key words: kidney cancer, balloon-occluded chemoembolization

For citation: Maksimov A.V., Martov A.G., Neustroev P.A. et al. Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):49–58. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак составляет 2–3 % в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран – ежегодный прирост составляет 1,5–5,9 % [1, 2].

Локализованный рак почки стадии T1 все чаще становится показанием к резекции почки [3]. Большинство случайно обнаруженных опухолей (до 70 %) имеют малые размеры и протекают бессимптомно [4].

Рак почки встречается в виде 2 форм – наследственной и ненаследственной. Развитие ненаследственного почечно-клеточного рака в 65 % случаев связано с инактивацией опухоль-супрессорного гена *von Hippel–Lindau (VHL)* вследствие мутаций. В результате инактивации опухоль-супрессорного гена *VHL* происходит гиперпродукция факторов роста и их рецепторов, что является основным механизмом реализации ангиогенеза в опухолевой ткани [5].

В нормальных условиях α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α), реагирует с белком – продуктом гена *VHL*, в результате чего происходит разрушение HIF- α . При мутации гена *VHL* продукция белка-инактиватора прекращается, это сопровождается накоплением HIF- α и активизацией выработки элементов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперпродукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и трансформирующего фактора роста α и β (transforming growth factor- α , - β ; TGF- α , - β), активизирующих эндотелиоциты, находящиеся непосредственно около опухолевой ткани для формирования новой патологической сосудистой сети. Развитие неососудов вокруг опухолевой ткани повышает ее оксигенацию и снабжение питательными веществами, что позволяет опухоли расти дальше.

На ранних стадиях опухоль окружена сосудами здоровой паренхимы, кровоснабжающими только окружающую нормальную ткань. В этом случае новообразование получает необходимое питание только путем диффузии, и адекватное снабжение опухоли посредством диффузии может быть получено только при незначительном ее размере (1–2 мм³) [6]. Недопу-

щение развития патологических опухолевых сосудов на данном этапе неминуемо приведет к гипоксии и гибели злокачественных клеток.

Под влиянием ангиогенных факторов развитие неососудов происходит путем поступления из костного мозга циркулирующих эндотелиальных предшественников и клеток-предшественников гемопоэза [7], на поверхности которых имеются рецепторы к наиболее активному промотору ангиогенеза – вазоэндотелиальному сосудистому фактору (VEGF).

Раскрытие молекулярных механизмов онкоангиогенеза привело к открытию новых препаратов для лечения рака почки, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: сунитиниб, сорафениб, темсиролиму, бевацизумаб и др. Основным патогенетическим механизмом всех этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [8].

Цель исследования – разработать методику резекции опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией, оценить степень фиксации химиопрепарата в паренхиме почки.

Предлагаемая методика хирургического лечения опухолей почки направлена на предотвращение возможного рецидивирования злокачественного новообразования почки и основывается на антиангиогенном эффекте таргетной терапии.

Материалы и методы

Методика резекции опухоли с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией. Под рентгеновским контролем в гибридной операционной любым артериальным доступом выполняют селективную почечную ангиографию. Определяют сегментарную артерию, питающую сегмент с опухолью, ее размер, участок кровоснабжения паренхимы. В выбранную артерию устанавливают коронарный баллон-катетер с коаксиальным каналом в спавшемся состоянии с диаметром баллона, соответствующим диаметру артерии. Баллон раздувают, перекрывая кровоток в выбранном сегменте паренхимы органа. Выполняют контроль качества окклюзии контрольной ангиографией. Затем в коаксиальный канал баллон-катетера вводят таргетный

химиопрепарат (бевацизумаб или другое вещество), который таким образом доставляется в обескровленный сегмент паренхимы почки и создает там определенную необходимую концентрацию химиопрепарата на время, необходимое для резекции опухоли и его дальнейшей фиксации в зоне резекции. После этого выполняют резекцию новообразования в пределах неповрежденной ткани любым доступом. Резекцию проводят отступя на 3–5 мм от края опухоли. После удаления препарата ушивают рану паренхимы почки отступя на 3–5 мм от края раны П-образными швами. После резекции и ушивания раны почки баллон сдувают, запуская кровоток в ишемизированный участок.

Таким образом, баллонная окклюзия создает необходимый временный интраоперационный гемостаз в зоне резекции, что дает возможность для полноценной, контролируемой и экономной резекции паренхимы с опухолью. Отсутствие необходимости в выделении почечных сосудов и всей поверхности почки положительно сказывается на продолжительности оперативного пособия. Выключение артериального кровотока в сегменте почки предоставляет возможность для насыщения паренхимы, прилежащей к опухоли определенным количеством таргетного химиопрепарата, препятствующего росту патологических сосудов для питания потенциальных рецидивных новообразований. Последующий вслед за резекцией опухоли гемостатический шов краев раны создает участок стаза в тонком слое паренхимы, прилежащем к опухоли и имеющем риск рецидивного роста, что создает условия для дальнейшей фиксации химиопрепарата и его пролонгированного воздействия на возможные очаги рецидивирования. Запуск кровотока после наложения гемостатических швов восстанавливает кровоснабжение в ишемизированном сегменте паренхимы почки и элиминирует лишний химиопрепарат из ткани органа, сводя к минимуму его токсическое действие. Создаваемая на продолжительное время высокая фиксированная концентрация таргетного препарата в зоне края резекции препятствует образованию новых питающих потенциальную опухоль сосудов именно в то время, когда происходит максимальный их рост, тем самым наиболее эффективно и безопасно устраняя риск рецидива злокачественной опухоли.

Методика резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии лапароскопическим доступом описана в работах авторов [9] и с успехом применяется в повседневной практике. Всего выполнено 47 подобных операций с отличным функциональным результатом. Дополнение метода резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией призвано повысить противорецидивный эффект лапароскопических резекций почки по поводу злокачественных новообразований.

Оценка фиксации химиопрепарата в крае резекции почки. Для количественного и качественного определения фиксации химиопрепарата в зоне резекции использованы 3 модели:

- введение маркера в артериальное русло почки подопытным животным с последующей фиксацией в паренхиме почки и количественной оценкой содержания маркера в паренхиме почки в течение контрольного времени;
- введение маркера в артериальное русло почки больного человека с опухолью с последующей резекцией образования и количественной оценкой содержания маркера в крае резекции методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в течение контрольного времени;
- введение маркера в почечную артерию пациента с опухолью с последующей резекцией опухоли и качественной оценкой содержания маркера в крае резекции методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение контрольного времени.

Методика определения концентрации красителя Понсо S в паренхиме почки лабораторного животного.

В качестве подопытных животных первой серии экспериментов были использованы 14 лабораторных кроликов породы «новозеландский белый» массой 2400–2600 г. Во время лабораторных испытаний животные содержались на стандартном рационе и в обычных условиях, рекомендованных для этого вида животных. В работе с лабораторными кроликами были использованы рекомендации руководства Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments, подготовленного National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals In Research [10].

Под масочным эфирным наркозом в 1 день была проведена срединная лапаротомия 2 животным (рис. 1).

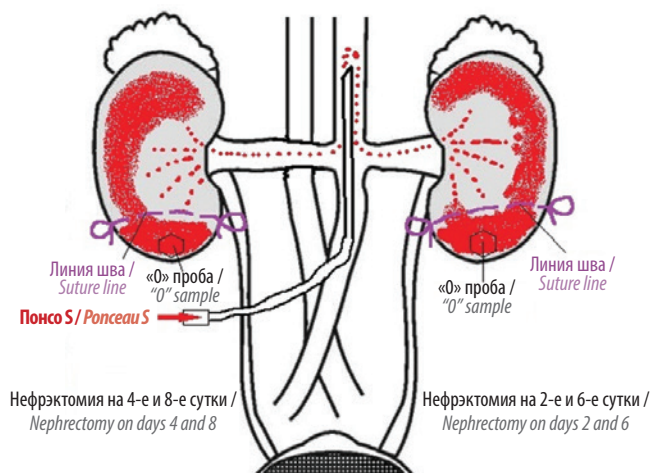


Рис. 1. Схема операции на подопытных животных
Fig. 1. Scheme of the operation on experimental animals

Далее выполняли мобилизацию обеих почек из прилежащей жировой ткани. Верхний сегмент выделенной почки прошивали 2–3 П-образными швами таким образом, чтобы при затягивании узлов вызвать достаточную ишемию сегмента. Узлы на данном этапе не затягивали, чтобы не вызвать преждевременную ишемию почки. Выделение инфраренального отдела аорты не представляло значительных трудностей. В просвет аорты вводили канюлю размером 21 G, длиной 25 мм таким образом, чтобы конец канюли располагался выше уровня почечных артерий. Через установленную канюлю в аорту вводили раствор красителя Понсо S в физиологическом растворе в концентрации 100 мг/л в количестве 5 мл. В момент введения красителя затягивали все предварительно наложенные на почку швы. Таким образом, мы получили модель резекции части почки с гемостатическим швом края паренхимы и фиксацией раствора красителя в зоне резекции почки. После затягивания швов на почках выполняли резекцию небольшого участка паренхимы ишемизированного сегмента почки размером 2 × 3 мм для определения начальной концентрации красителя в паренхиме.

Количественное определение Понсо S в исследуемых образцах почек проводили спектрофотометрическим методом. Исследуемые образцы гомогенизировали термомеханическим способом, затем проводили экстракцию дистиллированной водой в течение 30 мин в соотношении 1:50. Спектрофотометрические исследования выполняли на спектрофотометре Cary 100 UV-Vis в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм при длине волны 520 нм. В качестве раствора сравнения использовали экстракт образца почки без введения искомого препарата.

Получили 4 начальных значения концентрации Понсо S в зоне резекции. Операцию заканчивали ушиванием лапаротомной раны. Через 2 сут послеоперационного периода у 1 лабораторного животного под масочным наркозом выполняли релапаротомию с последующей нефрэктомией одной из почек (для удобства наблюдения — левой). В изъятой почке определяли концентрацию красителя в паренхиме зоны резекции (прошитого сегмента) и в зоне интактной паренхимы почки. Получили значения концентрации Понсо S в ишемизированной зоне резекции и кровоснабжаемой зоне с экспозицией 2 сут. Через 4 сут послеоперационного периода у того же животного выполняли повторную релапаротомию с удалением второй почки. Во второй почке аналогично измеряли концентрацию красителя в паренхиме ишемизированного и кровоснабжаемого сегментов. Второе животное из этой пары оценивали через 6 и 8 сут. Все экспериментальные животные выводились из опыта путем введения в просвет аорты раствора калия в целях кардиopleгии после повторной нефрэктомии.

Таким образом, получили значения концентрации красителя Понсо S в паренхиме почек с экспозицией в 2, 4, 6 и 8 сут послеоперационного периода.

Методика определения степени фиксации контрастного вещества в паренхиме резецированной почки методом МСКТ и МРТ. По поводу почечно-клеточного рака стадии T1N0M0 выполнена резекция почки 13 пациентам, давшим письменное согласие на проведение экспериментальных исследований. Левостороннюю локализацию опухоли имели 8 больных, правостороннюю — 5. Нижний сегмент был поражен у 7 больных, в средней части почки опухоль располагалась в 3 случаях и у 3 больных была верхне-сегментарная локализация образования. Размеры опухолей варьировались от 18 до 56 мм. Ни в одном случае не было роста в коллекторную систему почки. Средний балл по шкале R.E.N.A.L. по данным МСКТ составил 5,6. Всем больным выполнена открытая атипичная резекция почки люмботомным доступом в пределах здоровой ткани с пережатием предварительно выделенной почечной артерии. Окончательный гемостаз был проведен ушиванием раны почки П- и Z-образными швами. У 10 больных гистологически подтвердился светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 3 пациентов выявлен папиллярный рак почки.

Дизайн исследования заключался в следующем. После пережатия почечной артерии последнюю пунктировали дистальнее уровня пережатия и через просвет почечной артерии в паренхиму почки вводили раствор контрастного вещества: 7 пациентам — ультравист 20 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора для МСКТ, 6 больным — гадовист 7,5 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора для оценки степени фиксации методом МРТ. Далее выполняли резекцию опухоли в пределах здоровых тканей с ушиванием раны паренхимы гемостатическим швом, отступая на 2–3 мм от края раны. После финального гемостаза проводили запуск кровотока. Время тепловой ишемии не превышало 20 мин.

В результате наложения гемостатических П- и Z-образных швов на паренхиматозную рану возникает участок гемостаза в паренхиме почки шириной 2–3 мм, в котором фиксирован маркерный препарат. Степень его фиксации определяли путем выполнения МСКТ без контрастирования сразу после операции и на 6-е сутки послеоперационного периода и МРТ на 2-е и 6-е сутки с определением степени контрастирования области края резекции почки, интактной паренхимы и контралатеральной почки в случае компьютерной томографии и качественного определения содержания гадовиста в тканях оперированной почки по данным МРТ.

Магнитно-резонансное томографическое исследование выполняли на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тл, по T1-градиентному протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях. МСКТ — на аппарате General Electric Optima 66064 среза без контрастного усиления.

Результаты и обсуждение

Патогенетическое обоснование противорецидивного механизма способа баллонной химиоэмболизации. В основе патогенеза рецидивирования опухолевого процесса лежит механизм опухолевого ангиогенеза. В ответ на возникшую гипоксию опухолевая клетка выделяет фактор роста сосудов, который активирует гены, ответственные за неоангиогенез. Вновь образованные кровеносные сосуды обеспечивают оставшиеся злокачественные клетки необходимым количеством кислорода и питательными веществами для дальнейшего их роста. Острая гипоксия опухолевой ткани в момент оперативного вмешательства приводит к массивному выбросу фактора роста сосудов и, следовательно, к мощной активации опухолевого ангиогенеза. Введение ингибиторов онкоангиогенеза в послеоперационном периоде и даже в раннем послеоперационном периоде будет оказывать тормозящий эффект только на вновь создающиеся неососуды, не действуя на уже образованные патологические сосуды, которые успели появиться с момента оперативного вмешательства.

Временной фактор опухолевого ангиогенеза играет важнейшую роль в процессе рецидивирования опухоли. Как только прекращается кровоснабжение опухоли в результате резекции образования, сразу выделяется фактор роста сосудов, и если в этот момент в крае резекции останется хоть какое-то количество опухолевых клеток, то разрастающиеся патологические сосуды обеспечат оставшиеся клетки опухоли необходимыми веществами и кислородом для поддержания их жизнедеятельности и дальнейшего распространения. Наличие в момент удаления опухоли в крае резекции паренхимы вещества — ингибитора факторов роста сосудов — блокирует активацию генов, запускающих ангиогенез, тем самым будет препятствовать разрастанию патологических сосудов, обрекая уцелевшие злокачественные клетки на гипоксический апоптоз, поскольку раковые клетки, обладая высоким уровнем метаболизма, очень чувствительны к гипоксии. Важное значение имеет также продолжительность действия таргетного препарата — злокачественные клетки, обладая высоким метаболизмом, также обладают повышенным запасом жизнеспособности. Оставшиеся после резекции органа онкоциты некротизируются в течение некоторого времени, в процессе которого происходит постоянный выброс фактора роста сосудов, что обуславливает необходимость в пролонгации достаточной концентрации таргетного препарата в крае резекции для недопущения роста патологических сосудов для отмирающих злокачественных клеток.

Наиболее эффективным общепризнано парентеральное введение лекарственных препаратов непосредственно в кровеносное русло. С током крови лекарственное вещество быстро достигает всех тканей, где имеется кровоснабжение. Внутриагтеральное селективное введение

препаратов предпочтительнее ввиду точности доставки лекарственного вещества, быстрого создания необходимой концентрации препарата в точке приложения и минимального системного воздействия на весь организм благодаря уменьшению количества вводимого препарата. Недостатками являются трудность в артериальном доступе, ограниченность пролонгированного введения, опасность тромботических осложнений.

Внутриагтеральное селективное введение таргетного химиопрепарата при временной артериальной окклюзии приведет к наиболее полному насыщению препаратом паренхимы интересующего участка почки. Отсутствие артериального кровотока минимизирует элиминацию препарата из паренхимы, прилежащей к опухоли. Резекция образования почки с последующим наложением гемостатических швов на края паренхиматозной раны закономерно вызовет стаз в крае раны, в котором концентрация таргетного химиопрепарата будет выше, чем в окружающей ткани после запуска кровотока. Поскольку кровоток в крае резекции, прошитом гемостатическим швом, отсутствует полностью или минимален, то элиминация химиопрепарата будет происходить в основном только за счет диффузии вещества или его инактивации, а так как процесс этот длительный и неоднородный, то ожидается пролонгированная фиксация таргетного химиопрепарата в крае резекции, непосредственно прилежавшем к опухолевой массе. Пролонгированная персистенция препарата в самый нужный момент в исключительно необходимом месте оказывает свое протективное противорецидивное действие, снижая риск рецидивирования опухоли, особенно при операции в варианте энуклеации или энуклеорезекции почки.

Определение концентрации красителя Понсо S в паренхиме почки лабораторных животных после моделирования резекции почки. Введение в артериальную систему почки вещества-маркера в момент прекращения кровотока в части почки четко моделирует процесс фиксации химиопрепарата в крае резекции почки с баллонной химиоэмболизацией: прекращение кровотока в процессе введения маркера путем прошивания и перевязки части почечной паренхимы имитирует процесс прошивания края почечной паренхимы гемостатическими швами после резекции почки с введением через почечную артерию в паренхиму почки таргетного химиопрепарата. Для количественной оценки концентрации маркера в почечной паренхиме и оценки скорости его элиминации за определенный промежуток времени измеряли исходную концентрацию в день введения красителя в 4 почках у 2 животных, а затем — концентрацию маркера в зоне ишемизированной паренхимы через 2 и 4 сут после введения красителя у одного животного и через 6 и 8 сут у второго животного. Параллельно оценивали значение концентрации красителя в здоровой паренхиме, свободной от ишемического прошивания в те же сроки. Анализ полученных данных проводили с использованием статистических пакетов

Таблица 1. Концентрация красителя Понсо S в паренхиме почки, мг/л ($p = 0,024$)

Table 1. Ponceau S concentration in kidney parenchyma, mg/l ($p = 0.024$)

Показатель Parameter	2-е сутки Day 2	4-е сутки Day 4	6-е сутки Day 6	8-е сутки Day 8
Исходная концентрация Baseline concentration	27,25	26,4	22,96	28,4
Концентрация в ишемизированной паренхиме Concentration in ischemic parenchyma	16,55	15,18	12,65	14,82
Концентрация в здоровой паренхиме Concentration in normal parenchyma	7,7	3,36	2,45	2,46

SPSS (Windows, версия 7.5.2). Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты, полученные после статистической обработки экспериментальных данных, представлены в табл. 1.

Если принять исходную концентрацию красителя за 100 %, то получается удельный вес содержания маркера в паренхиме почки по отношению к первоначальной концентрации, распределенный по времени (табл. 2).

В более наглядном виде динамика элиминации маркера представлена на рис. 2. Видно, что вымывание вещества, введенного через артерию из ишемизированной части паренхимы, меньше, чем из здоровой паренхимы, свободной от ишемии, причем концентрация маркера в крае резекции снижается в 1,64 раза от первоначального значения на 2-е сутки после введения и фиксации, а в кровоснабжаемой паренхиме снижается в 3,57 раза. Снижение концентрации препарата продолжается и далее, но темп снижения в зоне резекции гораздо более пологий, чем в интактной паренхиме. Это говорит о том, что вещество, введенное в паренхиму почки и фиксированное там прошиванием гемостатическими швами, сохраняется в паренхиме до более половины своего исходного уровня на протяжении 8 сут, в то время как то же самое вещество, введенное в кровоснабжаемый участок почки, теряет более 90 % своего количества в результате сохраненного кровотока.

В проведенной серии опытов с лабораторными животными наглядно продемонстрирована длительность

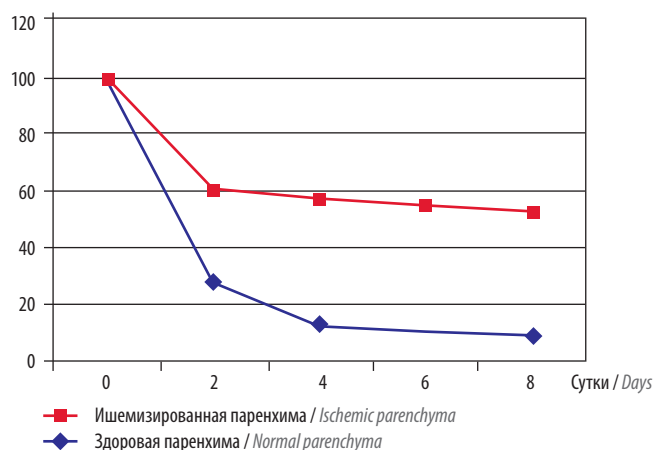


Рис. 2. Динамика элиминации Понсо S из паренхимы почки

Fig. 2. The dynamics of Ponceau S elimination from kidney parenchyma

персистирования вещества в достаточно высокой концентрации, введенного в артериальное русло почки и фиксированного в паренхиме путем наложения гемостатических швов на паренхиматозный край резекции почки. Это доказывает возможную эффективность противорецидивного действия таргетного препарата, суперселективно введенного в артерию почки, пораженной новообразованием, во время резекции опухоли с последующим наложением гемостатических и химиостатических швов. Фактор роста сосудов, выделяемый онкоцитами в процессе резекции опухоли, будет немедленно инактивирован

Таблица 2. Концентрация красителя Понсо S в паренхиме почки, % ($p = 0,024$)

Table 2. Ponceau S concentration in kidney parenchyma, % ($p = 0.024$)

Паренхима Parenchyma	0-е сутки Day 0	2-е сутки Day 2	4-е сутки Day 4	6-е сутки Day 6	8-е сутки Day 8
Ишемизированная Ischemic parenchyma	100	60,73	57,5	55,09	52,85
Здоровая Normal parenchyma	100	28,25	12,72	10,67	8,77

таргетным препаратом, содержащимся в крае паренхимы, прилежащей к опухоли. Пролонгированная с запасом на 8 сут достаточная концентрация химиопрепарата создаст гарантированную защиту от онко-неоангиогенеза, растянутую во времени, достаточном для истощения и ишемического некроза потенциально рецидивогенных опухолевых клеток.

Количественное определение содержания маркера в крае резекции почки методом МСКТ. Для количественного анализа содержания препарата, введенного в артерию почки и зафиксированного прошиванием паренхимы, в почке, пораженной злокачественным новообразованием, был использован раствор йодсодержащего контрастного вещества ультравист 20 мл в 50 мл физиологического раствора, который вводили в паренхиму оперируемой почки через почечную артерию. Метод исследования был основан на сравнении денситометрической плотности нетронутой паренхимы и края резекции почки со злокачественной опухолью и контралатеральной почки сразу после оперативного лечения и через 6 сут послеоперационного периода.

На рис. 3 представлена мультиспиральная компьютерная томограмма больного с опухолью левой почки. Данному пациенту выполнена операция в объеме резекции образования левой почки с интраоперационным внутриартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества в паренхиму почки в момент резекции опухоли. После резекции образования края паренхимы почки были стянуты гемостатическим швом, что позволило зафиксировать введенный контрастный препарат. Сразу после оперативного лечения (через 4–5 ч) этому пациенту выполнена контрольная компьютерная томография без контрастного усиления (рис. 4).

На 6-е сутки послеоперационного периода больному была проведена повторная компьютерная томография без контрастного усиления для количественной оценки степени фиксации контрастного вещества в паренхиме почки (рис. 5). Измерения денситометрической плотности тканей паренхимы почки осуществляли в тех же точках, что и предыдущие.



Рис. 3. Опухоль левой почки

Fig. 3. Tumor of the left kidney

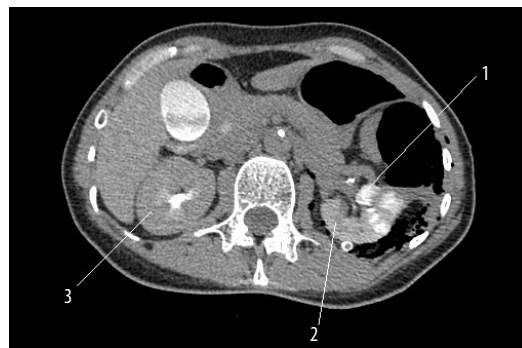


Рис. 4. Компьютерная томограмма сразу после операции. Здесь и на рис. 5: 1 – зона резекции почки с фиксацией контрастного вещества; 2 – зона интактной паренхимы, не подвергавшаяся хирургическому воздействию; 3 – зона паренхимы контралатеральной почки для контрольного измерения

Fig. 4. Computer tomography image right after surgery. Here and in fig. 5: 1 – kidney resection area with a fixation of a contrast agent; 2 – zone of intact parenchyma, not exposed to surgical intervention; 3 – an area of the parenchyma of the contralateral kidney for control measurement

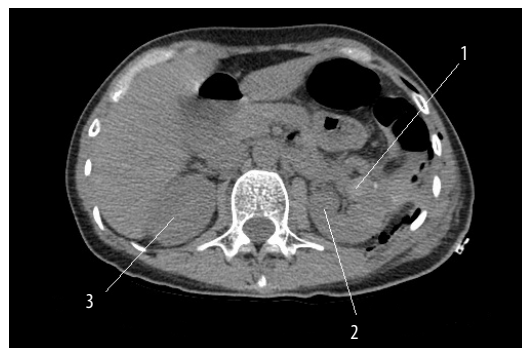


Рис. 5. Компьютерная томограмма на 6-е сутки после операции

Fig. 5. Computed tomogram on the 6th day after surgery

Анализ данных, полученных у 7 пациентов, также выполняли с применением статистических пакетов SPSS (Windows, версия 7.5.2). Достоверность различий между количественными показателями также вычисляли по критерию Стьюдента для нормально распределенных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,03$.

После статистической обработки данных получены усредненные показатели денситометрической плотности, представленные в табл. 3. Показатель плотности зоны паренхимы контралатеральной почки, взятой для контрольного измерения, принят за 100 %. Таким образом, получены относительные величины содержания контрастного вещества в зоне резекции и интактной паренхиме.

Полученные относительные значения указывают на то, что контрастное вещество, введенное во время операции, более чем в 3 раза повышает денситометрическую плотность паренхимы почки по сравнению со свободной от контраста почечной тканью. Запуск кровотока в ишемизированную почку после выполнения

Таблица 3. Денситометрическая плотность различных участков почки в динамике ($p = 0,021$)

Table 3. Densitometric density of various parts of the kidney over time ($p = 0.021$)

Зона (обозначение на рис. 4) Zone (see fig. 4)	0-е сутки Day 0		6-е сутки Day 6	
	Денситометрическая плотность Density	%	Денситометрическая плотность Density	%
Паренхима контралатеральной почки (3) Parenchyma of the contralateral kidney (3)	75,5	100	32,5	100
Интактная паренхима почки (2) Intact renal parenchyma (2)	95	125,83	33,5	103,07
Резекция и гемостаз (1) Resection and hemostasis (1)	243,5	322,51	71	218,46

основного хирургического приема приводит к тому, что контрастное вещество почти полностью вымывается из оперированного органа: в раннем послеоперационном периоде плотность интактной паренхимы почки, подвергшейся операции, лишь на 25,83 % выше, чем плотность здоровой почки. В то же время плотность края резекции почки, прошитой гемостатическим швом, на 222,51 % больше плотности паренхимы почки, не захваченной в шов. Через 6 сут послеоперационного периода денситометрическая плотность края резекции выше плотности интактной паренхимы на 118,46 %, тогда как показатель плотности этой части оперированной почки почти равен по плотности контралатеральному органу — разница составляет лишь 3,07 %.

Таким образом, относительные величины денситометрической плотности тканей почки в послеоперационном периоде указывают на несомненный факт фиксации в паренхиме контрастного вещества, введенного в артериальное русло почки путем прошивания гемостатическим швом краев раны почки. Концентрация контрастного вещества (коэффициент элиминации) снижается в 1,47 раза за 6 сут послеоперационного периода, т.е. через 6 сут более половины внутриартериально введенного вещества остается в крае паренхимы почки. Серия опытов с контрастным контролем доказывает, что введение через почечную артерию таргетного препарата с последующей фиксацией в течение 6 сут будет сохранять достаточную для антиангиогенного эффекта концентрацию в тканях почки, прилежащих к резецированной опухоли.

Качественное определение наличия парамагнетика в крае резекции почки методом МРТ. В основе данной серии опытов лежит способность регистрации магнитно-резонансного гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенном изображении. Как и в предыдущей серии опытов, 6 больным со злокачественными опухолями почек во время резекции образования через почечную артерию выше уровня пережатия вводили раствор

парамагнетика гадовист 7,5 мл — препарат, содержащий гадолиний — редкоземельный металл, разведенный в 50 мл физиологического раствора. После удаления опухоли края раны почки сшивали гемостатическими швами. Удаленный препарат в тот же день помещали в магнитно-резонансный томограф Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тл. Таким образом получили изображение опухоли и прилежащей ткани почечной паренхимы с накоплением парамагнетика (рис. 6). На томограмме препарата отчетливо видна прилежащая паренхима почки с контрастным веществом, накопление парамагнетика капсулой образования и самой опухолью.



Рис. 6. Опухоль почки с окружающей почечной тканью

Fig. 6. Kidney tumor with surrounding renal tissue

На 2-е и 6-е сутки после операции больным, перенесшим резекцию почки с введением парамагнетика, выполняли контрольную МРТ по T1-градиентному протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях. Сравнивали интенсивность магнитно-резонансного сигнала, исходящего из области резекции почки (рис. 7, 8).

Во всех выполненных парных исследованиях по истечении 6 сут послеоперационного периода определяется неравномерный остаточный контраст по краю резекции, в динамике отмечается незначительное вымывание контрастного агента.

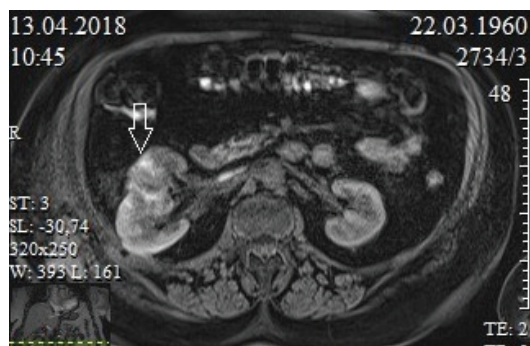


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма на 2-е сутки. Стрелкой указан магнитно-резонансный сигнал, исходящий из области резекции почки
Fig. 7. Magnetic resonance tomogram on the 2nd day. The arrow indicates magnetic resonance signal coming from the area of kidney resection

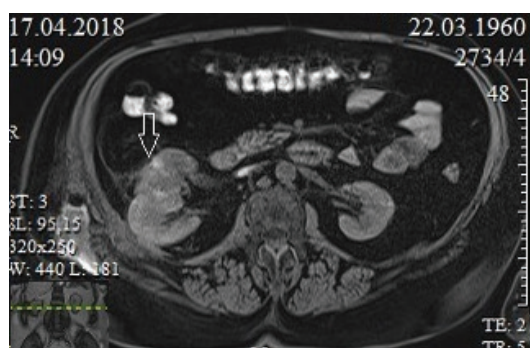


Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма на 6-е сутки. Стрелкой указан магнитно-резонансный сигнал, исходящий из области резекции почки
Fig. 8. Magnetic resonance tomogram on the 6th day. The arrow indicates magnetic resonance signal coming from the area of kidney resection

Данные выполненной МРТ также наглядно и убедительно показывают, что вещество, введенное в почечную артерию во время резекции опухоли почки и фиксированное гемостатическими швами, сохраняется в крае резекции в течение 6 сут с момента введения.

Гемостатический эффект от финальной обработки краев раны паренхимы почки затрагивает не только геморрагические явления, но также и создает долговременный стаз любого вещества, введенного в край резекции через артериальное русло. Элиминация вещества происходит главным образом за счет диффузионного

эффекта в течение недели снижающего концентрацию инъецированного препарата не более чем наполовину.

Использование таргетного препарата (бевацизумаб, сунитиниб, темсирилимус и др.), введенного в просвет почечной артерии во время резекции опухоли и фиксированного гемо- и химиостатическим швом, также создаст высокую концентрацию препарата, достаточную для предотвращения опухолевого ангиогенеза, исходя из механизмов его реализации и эффектов таргетных препаратов. Пролонгированная высокая концентрация химиопрепарата в крае резекции будет обеспечивать столь же пролонгированную противоопухолевую защиту от возможного рецидива опухоли.

Заключение

Результаты выполненного исследования предлагаемого метода с точки зрения долговременности действия таргетного химиопрепарата убедительно доказывают наличие активного вещества в точке приложения в течение 6–8 сут после прицельного введения препарата. Периоперационное введение таргетных препаратов, исходя из алгоритма онкоангиогенеза и механизма антиангиогенного действия активного вещества, на наш взгляд, наиболее эффективно в отношении предполагаемого рецидива злокачественной опухоли почки именно в момент оперативного удаления опухоли, когда хирургическая атака на опухоль «огнем и мечом» поддерживается пролонгированной во времени «химической» атакой на молекулярном уровне. Внутриаартериальное точечное введение активного вещества создает необходимую его концентрацию именно в точке приложения, тем самым минимизируя системное воздействие препарата. Отсутствие системного взаимодействия активного вещества подразумевает использование препарата, лишенного защитных оболочек (в чистом виде) для большей биодоступности.

Таким образом, резекция почки с временной суперселективной баллонной окклюзией почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией предполагает активную противорецидивную защиту почки в раннем послеоперационном периоде и позволяет минимизировать риски рецидива злокачественных образований почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001;13(3):199–203. DOI: 10.1097/00001622-200105000-00012.
- Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2004;54(1):8–29.
- Ramani A.P., Desai M.M., Steinberg A.P. et al. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. J Urol 2005;173(1):42–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000147177.20458.73.
- Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data base. Cancer 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. Eur Urol Suppl 2008;7(9):579–84.

6. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 1990;82(1):4–6. DOI: 10.1093/jnci/82.1.4.
7. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? Nat Rev Cancer 2002;2(11):826–35. DOI: 10.1038/nrc925.
8. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. Guidelines on renal cell cancer. Eur Urol 2010;58(3):398–406. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.032.
9. Максимов А.В., Мартов А.Г., Павлов Л.П. и др. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. Урология 2017;(1):31–6. [Maksimov A.V., Martov A.G., Pavlov L.P. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization of renal artery. Urologiya = Urology 2017;(1):31–6. (In Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-36>.
10. Kilkenny C., Browne W.J., Cuthill I.C. et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. PloS Biol 2010;8(6):e1000412. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412.

Вклад авторов

А.В. Максимов, А.Г. Мартов: разработка дизайна исследования;
 П.А. Неустроев, В.А. Алексеев, Н.П. Кладкин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Д.В. Перетолчин: биохимические исследования;
 Л.А. Кларов: лучевые методы исследования;
 Е.И. Неустроев: работа с лабораторными животными.

Authors' contributions

A.V. Maksimov, A.G. Martov: developing the research design;
 P.A. Neustroev, V.A. Alekseev, N.P. Kladkin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 D.V. Peretolchin: performed biochemical examination;
 L.A. Klarov: performed radiological examination;
 E.I. Neustroev: worked with laboratory animals.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Максимов / A.V. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1442-3448>
 А.Г. Мартов / A.G. Martov: <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>
 П.А. Неустроев / P.A. Neustroev: <https://orcid.org/0000-0001-8623-0701>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (договор № 15634ГУ/2020 от 07.07.2020).

Financing. The study was performed with the support of Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Agreement No. 15634GU/2020 dated 07.07.2020).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1» Минздрава Республики Саха (Якутия) — «Национальный центр медицины».

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Hospital No. 1, Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) — National Center of Medicine.

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

Ethical consideration. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 17.07.2020. **Принята к публикации:** 11.01.2021.

Article submitted: 17.07.2020. **Accepted for publication:** 11.01.2021.

Рецензия на статью «Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией»

Review of the article “Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization”

Целью исследования А.В. Максимова и соавт. явилось снижение вероятности рецидива после резекции почки у больных почечно-клеточным раком (ПКР). В эксперименте на животных и *in vivo* было продемонстрировано, что в случае резекции почки и сочетанной химиоэмболизации сегментарной почечной артерии возможно создать высокую концентрацию лекарственного препарата в ложе удаленной опухоли. В качестве противоопухолевого агента для данной методики использовался бевацизумаб. Авторы полагают, что накопление бевацизумаба в краях резекции почки позволит сформировать активную противорецидивную защиту в раннем послеоперационном периоде и повысит локальный контроль у больных ПКР.

Действительно, наиболее эффективным методом лечения локализованного ПКР является хирургический. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов резекция почки — предпочтительный вариант выбора для больных ПКР стадии T1 [1]. Вероятность локального рецидива после нефронсберегающей хирургии, по данным литературы, составляет 1,4–6,4 % [2–4]. Определение локального рецидива отличается в исследованиях. Большинство авторов в своих работах учитывали ипсилатеральный рецидив. А. Antonelli и соавт. сформулировали типы рецидива ПКР (см. таблицу) [5].

К локальным рецидивам, связанным с хирургической техникой, относится тип А.

В ретроспективном исследовании Е.Л. Wood и соавт. [4] проанализированы данные 2256 больных после резекции почки по поводу ПКР. Критерии локального рецидива были строго определены как появление опухоли в зоне хирургического дефекта или в зоне предшествующей резекции почки. Согласно их данным частота рецидива типа А составила 1,9 % ($n = 44$), медиана времени до его развития — 23 (2–107) мес. По результатам многофакторного анализа мужской пол, единственная почка, положительный хирургический край, более 2 резецированных опухолей, стадия pT3 и нефрометрический индекс по системе R.E.N.A.L. ≥ 10 ассоциировались с более коротким временным интервалом до развития рецидива. Можно констатировать, что вероятность развития рецидива выше при наличии облигатных показаний к резекции с большим размером опухоли, мультифокальным ростом и/или более распространенным опухолевым поражением.

Данные литературы свидетельствуют о том, что локальный рецидив, связанный с хирургической техникой, развивается не более чем в 1,9 % случаев. Период времени до его появления составляет в среднем 2 года. Меньший интервал до появления рецидива обусловлен характеристиками опухоли, которые диктуют

Классификация ипсилатерального рецидива

Classification of ipsilateral relapses

Тип рецидива Type of relapse	Характеристика Characteristic
A	Обусловлен неполным удалением опухоли, рецидив развивается в ложе удаленной опухоли; резидуальный рост опухоли среди швов и грануляционной ткани Due to incomplete tumor removal, a recurrent tumor develops in the bed of the removed tumor; residual tumor growth among sutures and granulation tissue
B	Обусловлен диффузной сосудистой диссеминацией в близлежащую паренхиму почки; часто сопровождается наличием опухолевых эмболов в микрососудах Caused by diffuse vascular dissemination to the renal parenchyma located nearby; often accompanied by tumor emboli in microvessels
C	Обусловлен генетическими изменениями; мультифокальность, рост новых опухолей в резецированной почке Caused by genetic changes; multifocality; growth of new tumors in the resected kidney

необходимость технически более сложных оперативных вмешательств. Вследствие всего вышеизложенного крайне непросто сформировать когорту больных ПКР, у которых предложенная методика окажется эффективной и безопасной.

Не менее важным вопросом является противоречивое воздействие антиангиогенного препарата бевацизумаб в отношении опухолевых клеток,

расположенных в зоне послеоперационного рубца. Данных об эффективности этого лекарственного средства при его локальном введении на сегодняшний день не существует.

Таким образом, целесообразность применения разработанной методики сочетанной резекции почки с химиоэмболизацией в клинической практике крайне сомнительна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Association of Urology (EAU), 2020.
2. Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol 2013;27(12):1468–70. DOI: 10.1089/end.2013.0197.
3. Thompson R.H., Atwell T., Schmit G. et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. Eur Urol 2015;67(2):252–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.021.
4. Wood E.L., Adibi M., Qiao W. et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patient with small renal masses. J Urol 2018;199(2):393–400. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.072.
5. Antonelli A., Furlan M., Tardanico R. et al. Features of ipsilateral renal recurrences after partial nephrectomy: a proposal pathogenetic classification. Clin Genitourin Cancer 2017;15(5):540–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.04.028.

А.М. Попов, к.м.н.
(ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» Управления делами
Президента Российской Федерации)

Рекомендации по лечению пациентов с прогрессирующим или метастатическим почечно-клеточным раком комбинацией ленватиниба и эверолимуса*

E. Grande, H. Glen, J. Aller, G. Argenziano, M.J. Lamas, P. Ruzniewski, J.L. Zamorano, K. Edmonds, S. Sarker, M. Staehler, J. Larkin

На сегодняшний день существует несколько вариантов терапии 2-й линии для пациентов с почечно-клеточным раком после неудачи 1-й линии терапии ингибиторами тирозинкиназ. Недавно были одобрены для лечения кабозантиниб, ниволумаб и комбинация ленватиниб + эверолимус. Отсутствие надежных биомаркеров, а также ограниченность данных проспективных сравнений различных препаратов затрудняют выбор тактики лечения 2-й линии в рутинной клинической практике.

В настоящем обзоре мы описываем профиль безопасности комбинации ленватиниб + эверолимус при почечно-клеточном раке. Данная комбинация обеспечила наиболее высокие показатели объективного ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в исследованиях с перекрестным дизайном. В то же время профиль безопасности этой комбинации, включая частоту общих и тяжелых нежелательных явлений, процент пациентов, которым потребовалось снижение дозы или полная отмена лечения, был менее благоприятным по сравнению с доступными вариантами монотерапии. Это позволяет предположить, что более тщательный контроль токсических реакций может способствовать достижению максимальной активности этих двух средств, одновременно защищая пациентов от неоправданного вреда.

Цель — разработка междисциплинарных рекомендаций для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, перед началом лечения комбинацией ленватиниб + эверолимус, в том числе по контролю терапии с точки зрения повседневной клинической практики.

Основные положения:

- Комбинация ленватиниба и эверолимуса одобрена для лечения пациентов с почечно-клеточным раком, рефрактерным к терапии ингибиторами тирозинкиназ, на основании высоких показателей объективного ответа, длительной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.
- Профиль безопасности этой комбинации включает высокую частоту общих и тяжелых нежелательных явлений, при этом многие пациенты нуждаются в снижении дозы или прекращении лечения. Это позволяет предположить, что более эффективный контроль токсических реакций может способствовать достижению максимальной активности комбинации препаратов, одновременно защищая пациентов от неоправданного вреда.
- В этой статье мы представили мультидисциплинарные рекомендации по консультированию пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, перед началом лечения ленватинибом в комбинации с эверолимусом, в том числе по контролю терапии с точки зрения повседневной клинической практики.

Ключевые слова: коррекция дозы, эверолимус, ленватиниб, оптимизация, почечно-клеточный рак, терапия, безопасность

Для цитирования: Grande E., Glen H., Aller J. и др. Рекомендации по лечению пациентов с прогрессирующим или метастатическим почечно-клеточным раком комбинацией ленватиниба и эверолимуса. Онкоурология 2020;16(4):61–81.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-61-81

CC BY 4.0

1. Введение

У большинства пациентов с раком почки диагностируют почечно-клеточный вариант опухоли (ПКР) [1]. Основным генетическим триггером светлоклеточного варианта ПКР являются мутации гена-супрессора опухолевого роста — гена фон Гиппеля—Линдау (Von Hippel—Lindau, *VHL*), что приводит к повышению продукции и высвобождению факторов проангиогенеза [2, 3]. По данным молекулярно-генетических исследований 28 % случаев светлоклеточного ПКР имеют определенные изменения, влияющие на сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, что, вероятно, играет роль в прогрессии опухоли [4].

До недавнего времени существовало 2 основных варианта терапии 2-й линии, которые чаще других назначались для лечения пациентов с ПКР: пероральный ингибитор mTOR эверолимус [5, 6] и ингибитор рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) акситиниб [7]. В последнее десятилетие ингибиторы ангиогенеза и ингибиторы mTOR широко использовались последовательно после предшествующей монотерапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), что способствовало увеличению общей выживаемости (ОВ) и повышению качества жизни пациентов [8, 9]. Помимо комбинации ленватиниб + эверолимус (ЛЕНЭВЕ)

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grande E., Glen H., Aller J. et al. Recommendations on managing lenvatinib and everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma. Expert Opinion on Drug Safety 2017. DOI: 10.1080/14740338.2017.1380624.

[10, 11] еще 2 препарата были недавно одобрены для лечения пациентов с ПКР после прогрессирования заболевания на фоне ингибиторов ангиогенеза (после как минимум одной линии терапии): ниволумаб — ингибитор рецептора программируемой смерти 1 (PD-1) [12], кабозантиниб — ИТК, действующий на VEGFR, рецептор фактора роста гепатоцитов (MET) и AXL-рецептор [13, 14]. Было установлено, что и ниволумаб, и кабозантиниб обеспечивают большую ОВ по сравнению с монотерапией эверолимусом при назначении во 2-й и 3-й линии лечения [12, 14]. Кроме этого, ниволумаб способствовал улучшению качества жизни пациентов с ПКР по сравнению с эверолимусом [15].

Среди врачей, имеющих большой опыт применения ИТК в повседневной практике, есть устоявшееся мнение в отношении прямой взаимосвязи между дозой ИТК и клиническим исходом, а также развитием токсических реакций. Чем больше доза препарата, тем выше будет его концентрация в плазме крови и, следовательно, можно ожидать лучшие показатели ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования и ОВ [16–19]. Также в литературе имеются данные, подтверждающие, что степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) может быть ассоциирована с лучшими исходами у пациентов, получающих монотерапию ингибиторами mTOR [20]. Таким образом, поддержание запланированной дозы — ключевой фактор для достижения наилучших клинических результатов применения ИТК и ингибиторов mTOR в рутинной практике. Если врач имеет достаточный опыт контроля побочных эффектов, правильного подбора дозы и поддержания графика приема препаратов, то его пациент с ПКР имеет более высокую вероятность получить максимальную пользу от лечения. Поскольку НЯ являются следствием изменений в различных органах и системах организма, очевидно, что глубокие знания и понимание их патофизиологических и клинических последствий, а также мультидисциплинарный подход к лечению нежелательных реакций, сформировавшихся вследствие применения ИТК или ингибиторов mTOR, помогут воздействовать на ожидаемые клинические исходы.

Мы постарались обобщить имеющиеся данные о комбинации ЛЕНЭВЕ и предоставить врачам практические рекомендации по обучению пациентов, мониторингу и ведению больных с ПКР, получающих эту комбинацию.

2. Ленватиниб + эверолимус: механизм действия

Ленватиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ, действующим на VEGFR1–3, рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptors 1–4, FGFR1–4), рецепторы тромбоцитарного фактора роста β (platelet-derived growth factor receptors β , PDGFR- β) и другие тирозинкиназные рецепторы, включая RET и KIT [21, 22]. На сегодняшний день ленватиниб

одобрен в США, Европе и Японии для лечения метастатического, прогрессирующего, рефрактерного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы в качестве монотерапии и в комбинации с эверолимусом для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим ПКР после предшествующей VEGF-таргетной терапии [23–26].

Эверолимус — ингибитор киназы mTOR, который впервые был одобрен в 2009 г. для лечения прогрессирующего ПКР после терапии сунитинибом или сорафенибом [27]. Кроме этого, эверолимус был одобрен для лечения гормон-рецептор-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы в комбинации с экзестаном после терапии летрозолом или анастрозолом, а также для пациентов с нерезектабельными или метастатическими прогрессирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта или легкого.

Молекулярное обоснование для применения комбинации ингибитора ангиогенеза и блокатора пути PI3K/Akt/mTOR заключается в обеспечении синергии их действия у пациентов с ПКР, когда, как уже упоминалось выше, оба эти компонента являются ключевыми в канцерогенезе.

3. Ленватиниб + эверолимус: фармакокинетика и фармакодинамика

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови при пероральном приеме ленватиниба в виде монотерапии обычно составляет от 1 до 4 ч [26, 28, 29]. Существует несколько факторов, оказывающих незначительное, хотя и достоверное влияние на фармакокинетику ленватиниба (не рассматриваются как клинически значимые и требующие коррекции дозы): масса тела, маркеры функции печени (щелочная фосфатаза и альбумин) и одновременное введение индукторов и ингибиторов CYP3A4. Доза, пол, раса, возраст, статус по шкале ECOG, маркеры функции почек или щитовидной железы не оказывают влияния на фармакокинетику ленватиниба [30].

4. Ленватиниб + эверолимус: эффективность

Эффективность ленватиниба изучалась в рандомизированном многоцентровом международном открытом исследовании фазы II HOPE-205, в котором препарат назначался в качестве 2-й линии терапии пациентам с распространенным или метастатическим светлоклеточным ПКР после одной линии анти-VEGF-терапии [10]. Все участники исследования ($n = 153$) были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1. Пациенты групп сравнения получали эверолимус в дозе 10 мг/сут или ленватиниб в дозе 24 мг/сут (монотерапия), а пациенты экспериментальной группы получали оба препарата в дозах 18 и 5 мг/сут соответственно. Независимый анализ полученных через 12,9 мес (медиана) рентгенологических снимков показал, что комбинация ЛЕНЭВЕ

превосходила монотерапию эверолимусом по частоте объективного ответа (35 (22–50) % против 0 (0–7) % в группе сравнения), выживаемости без прогрессирования (медиана 12,8 (7,4–17,5) мес против 5,6 (3,6–9,3) мес в группе сравнения; отношение рисков (ОР) 0,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,27–0,79; $p = 0,0029$) и ОВ (25,5 (16,4–не достигнута) мес против 15,4 (11,8–19,6) мес в группе сравнения; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$) [11]. Анализ *post hoc*, ограниченный небольшим числом пациентов, показал улучшение исходов независимо от предшествующей VEGF-таргетной терапии [26, 31]. В табл. 1 представлены результаты оценки эффективности новых препаратов, одобренных в качестве терапии 2-й линии для пациентов с ПКР.

5. Ленватиниб + эверолимус: профиль безопасности

Наиболее частыми НЯ, наблюдавшимися в группе ЛЕНЭВЕ в исследовании HOPE-205, были диарея (85 %), повышенная утомляемость или астения (59 %), рвота (45 %) и артериальная гипертензия (41 %) (табл. 2) [10]. У 71 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ, отмечены НЯ III или IV степени тяжести, включая диарею (20 %), повышенную утомляемость (14 %), гипертонию (14 %), рвоту (8 %) и гипертриглицеридемию (8 %).

Профиль безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ согласуется с известными токсическими реакциями для каждого отдельного препарата.

Наиболее частыми (≥ 30 % пациентов) НЯ, регистрируемыми на фоне монотерапии ленватинибом у пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, были (в порядке убывания встречаемости): артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, массы тела, повышенная утомляемость, тошнота, протеинурия, стоматит, рвота, дисфония, головная боль и ладонно-подошвенная эритродизестезия [28, 31].

У больных ПКР, получавших ленватиниб в виде монотерапии, чаще всего регистрировали диарею, снижение аппетита, тошноту, повышенную утомляемость или астению, снижение массы тела, дисфонию, запоры, рвоту, гипотиреоз, артериальную гипертензию [10, 31].

Наиболее распространенными НЯ, ассоциированными с приемом эверолимуса в клинических испытаниях среди пациентов с прогрессирующим раком, были стоматит, сыпь, повышенная утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, гипергликемия, снижение массы тела, зуд, астения, периферические отеки, гиперхолестеринемия, эпистаксис и головная боль [31].

Среди пациентов с ПКР, получавших ЛЕНЭВЕ, чаще всего отмечались диарея, повышенная утомляемость, снижение аппетита, рвота, тошнота, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, кашель, стоматит, периферические отеки, снижение массы тела, одышка и гиперхолестеринемия [31].

Сравнение известных профилей безопасности ленватиниба и эверолимуса как отдельных препаратов с профилем безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ позволило выявить 11 НЯ, наиболее характерных именно для совместного использования этих 2 средств: диарея, гиперхолестеринемия, гипотиреоз, гипертриглицеридемия, повышенная утомляемость, рвота, острая почечная недостаточность, обезвоживание, анемия, гипергликемия и зуд [31].

В исследовании HOPE-205 [10] 1 пациент группы ЛЕНЭВЕ умер по причине внутримозгового кровоизлияния, 3 летальных исхода в группе монотерапии ленватинибом по причине инфаркта миокарда, внутричерепного кровоизлияния и сепсиса, 2 пациента в группе сравнения (монотерапия эверолимусом) погибли по причине сепсиса и дыхательной недостаточности.

Клинический исход лечения терапии 1-й линии не оказывает особого влияния на выбор препарата 2-й линии лечения, поскольку клинический ответ на 2-ю линию терапии ингибитором VEGFR не зависит от ответа на 1-ю линию терапии ингибитором VEGFR [32]. Однако токсические реакции, связанные с приемом препарата в 1-й линии, могут препятствовать применению другого ИТК в рамках терапии 2-й линии, даже если кумулятивная токсичность наблюдается не всегда [33–36].

В исследовании HOPE-205 все пациенты группы ЛЕНЭВЕ ранее получали таргетную анти-VEGF-терапию (сунитиниб, пазопаниб, тивозаниб, акситиниб, сорафениб и др.) и были включены в исследование в течение 9 мес после завершения предыдущей линии лечения [10]. Медиана продолжительности лечения ингибитором VEGF в 1-й линии составила 9,8 (2,0–66,2) мес, медиана времени между окончанием таргетной анти-VEGF-терапии и включением в исследование HOPE-205 составила 1,5 мес (интерквартильный диапазон 1,1–2,3 мес) [10, 31]. До сих пор нет четкого понимания в отношении кумуляции нежелательных реакций при последовательном использовании двух ИТК, а также как можно снизить подобный эффект правильным подбором ИТК с различными профилями токсичности.

В табл. 2 представлены показатели безопасности и потребовавшие изменения дозы токсические реакции, которые наблюдались в основных исследованиях, изучавших новые препараты во 2-й линии для лечения ПКР. В целом профиль безопасности ЛЕНЭВЕ сопоставим с таковым других ИТК VEGFR, включая акситиниб и кабозантиниб.

Медиана времени до регистрации основного НЯ показана в табл. 3. Диарея и артериальная гипертензия, как правило, возникают раньше остальных. Эпизод артериальной гипертензии был зарегистрирован в первом цикле у 21 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ [31]. Протеинурию чаще всего фиксировали в течение первых 2 циклов лечения [31]. Геморрагические явления

Таблица 1. Основные характеристики пациентов и показатели эффективности препаратов, одобренных в качестве 2-й линии терапии почечно-клеточного рака по данным наиболее важных клинических испытаний

Характеристика	Акситиниб (AXIS) [7]	Кабозантиниб (METEOR) [13, 14]	Ленватиниб + эверолимус (HOPE-205) [10, 11]	Ниволумаб (CHECKMATE-025) [12]	Эверолимус RECORD-1 [5, 6]
Фаза исследования	III	III	II	III	III
Размер выборки, n (в каждой группе)	361	330	51	410	277
Популяция пациентов	2-я линия терапии — 100 %	2-я линия терапии — 71 %	2-я линия терапии — 100 %	2-я линия терапии — 72 %	2-я линия терапии — 21 %*
		3-я линия терапии — 29 %		3-я линия терапии — 28 %	>2-й линии терапии — 79 %*
Риск по шкале MSKCC, %: благоприятный промежуточный неблагоприятный	28 37 33	45 42 12	24 37 39	35 49 16	29 56 14
Препарат	Сорафениб	Эверолимус	Эверолимус	Эверолимус	Плацебо
Частота объективного ответа (независимая централизованная оценка), %	19	17	35	22	2
Процент пациентов с прогрессированием заболевания	22	12	4	35	19**
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	6,7 (ОР 0,66)	7,4 (ОР 0,51)	12,8 (ОР 0,40)	4,6 (ОР 0,88)	4,9 (ОР 0,33)
Медиана общей выживаемости, мес	20,1 (ОР 0,96)	21,4 (ОР 0,66)	25,5 (ОР 0,59)	25,0 (ОР 0,73)	14,8 (ОР 0,87)

* Не указано, для каких групп лечения. Проценты рассчитаны для общей популяции пациентов.

** Не сообщается в отчете по результатам окончательного анализа, однако при первичной публикации результатов второго промежуточного анализа доля пациентов с прогрессированием заболевания составила 19 % [5, 6].

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan—Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна—Кеттеринга); ОР — отношение рисков.

Таблица 2. Самые распространенные НЯ (частота и степень тяжести) по данным наиболее важных клинических исследований, послуживших основанием для одобрения акситиниба (исследование AXIS), кабозантиниба (исследование METEOR), леватиниба (исследование HOPE-205), ниволумаба (исследование CHECKMATE-025) и эверолимуса (исследование RECORD-1) для лечения почечно-клеточного рака. Развившиеся в результате лечения НЯ (независимо от того, были ли они связаны с исследуемым препаратом) представлены для всех исследований, кроме CHECKMATE-025, для которого указаны НЯ, ассоциированные с лечением

Характеристика	Акситиниб (AXIS) (n = 359) [7]	Кабозантиниб (METEOR) (n = 322) [13, 14]	Леватиниб + эверолимус (HOPE-205) (n = 51) [10]	Ниволумаб* (CHECKMATE-025) (n = 406) [12]	Эверолимус (RECORD-1) (n = 274) [5, 6]
Медиана продолжительности лечения (диапазон)	6,4 (0,03–22) мес	8,3 (ИКД 4,2–14,6) мес	7,6 (0,7–22,6) мес	5,5 (<0,1–29,6) мес	141 (19–451) день
Снижение дозы, %	30	60	71	Не допускается	7
Отмена вследствие развития НЯ, %	7	9	25	8	10**
НЯ III–IV степени тяжести, %	56	68	71	Н/д	Н/д
НЯ, ассоциированные с лечением, %	Н/д	Н/д	63	19	Н/д
Вызванные лечением НЯ I–II/III–IV степени тяжести, %:					
диарея	44/11	63/11	65/20	11/1	30/1
снижение аппетита	29/5	44/2	45/6	11/1	Н/д
повышенная утомляемость или астения	44/16	62/13	45/14	31/2	31, или 33/5, или 3
рвота	21/3	30/2	37/8	<1	20/2
тошнота	29/3	46/4	35/6	13/1	26/1
гиперхолестеринемия	<1	4/2	31/12	1	77/4
снижение массы тела	23/2	29/2	29/2	<1	Н/д
стоматит	14/1	20/2	29/0	2	44/4
гипертриглицеридемия	<1	4/2	27/8	1	73/1
артериальная гипертензия	24/16	22/15	27/14	<1	Н/д
гипотиреоз	18/1	20/0	24/0	<1	Н/д
протеинурия	11/3	10/2	18/4	<1	Н/д
кожная сыпь	12/1	14/1	18/0	9/1	29/1
гипергликемия	<1	4/1	16/0	1	57/15
ладонно-подошвенная эритродизестезия	22/5	34/8	8/0	<1	Н/д
пневмонит	0	0	<1	3/1	14/4

* Указаны НЯ, ассоциированные с лечением.

** Не сообщается в отчете по результатам окончательного анализа, однако при первичной публикации результатов второго промежуточного анализа токсические реакции потребовали отмены лечения у 10 % пациентов, принимающих эверолимус. Профиль безопасности при окончательном анализе соответствовал таковому при втором промежуточном анализе [5, 6].

Примечание. НЯ – нежелательное явление; ИКД – интерквартильный диапазон; н/д – нет данных.

Таблица 3. Наиболее распространенные НЯ, развившиеся на фоне приема ЛЕНЭВЕ [26, 31]

НЯ	Частота НЯ в группе ЛЕНЭВЕ в исследовании NORE-205 (n = 51), %		Отмена препарата из-за НЯ (n = 51), %	Медиана времени до начала новых НЯ или до ухудшения, нед	
	Любая степень тяжести	≥III степень тяжести		Любая степень тяжести	≥III степень тяжести
Диарея	81	21	2	4,1	8,1
Артериальная гипертензия	42	13	0	4,9	6,9
Протеинурия	31	8	5	6,1	20,1
Со стороны печени	15	3	3	6,7	14,2
	Повышение уровня АЛТ – 10 Повышение уровня АСТ – 5 Повышение уровня билирубина – 3	Повышение уровня АЛТ – 2 Повышение уровня АСТ – 2 Повышение уровня билирубина – 0			
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	16	0	0	7,2	Не применимо
Со стороны почек: нарушение функции почек почечная недостаточность	18 8 3	10 10	0	8,1	8,1
Геморрагии	39	8	3	10,2	7,6
Снижение фракции выброса левого желудочка/сердечная недостаточность	5	3	Н/д	15,7	32,8
Венозная тромбоэмболия	7	4	Н/д	28,1	20,6
Гипокальциемия	8	3	0	28,3	45,9
Удлинение интервала QTс, мс: <31 30–60 >60 >500	56 24 11 6		Н/д	35,1	
Артериальные тромбоэмболии	2	2	0	69,6	69,6
Повышенная утомляемость или астения	59	14	0	Н/д	Н/д
Снижение массы тела	31	2	0	Н/д	Н/д
Гипотиреоз	24	0	0	Н/д	Н/д
Перфорация желудочно-кишечного тракта	2	2	Н/д	Н/д	Н/д

Примечание. НЯ – нежелательное явление; ЛЕНЭВЕ – комбинация левантиниб + эверолимус; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; н/д – нет данных.

в основном возникали в начале терапии, затем их частота уменьшалась после 3 циклов [31].

В целом НЯ также возникают из-за ухудшения общего состояния здоровья пациента в контексте распространенного заболевания, которое является терминальным, агрессивным и претерпело длительную эволюцию.

6. Ленватиниб + эверолимус: ведение пациентов

6.1. Перед назначением комбинации ленватиниб + эверолимус

В повседневной практике перед назначением ЛЕНЭВЕ врач должен провести физикальный осмотр, проанализировать результаты биохимического и общего анализа (рис. 1).

6.1.1. Клинические и лабораторные обследования пациентов

6.1.1.1. Анамнез

При назначении ЛЕНЭВЕ особое внимание следует уделять наличию у пациента сахарного диабета, неконтролируемой артериальной гипертензии, легочных заболеваний, сердечной недостаточности или неконтролируемых эндокринопатий. Важно отметить, что данные патологии не являются противопоказаниями для назначения ЛЕНЭВЕ, но должны хорошо контролироваться еще до начала терапии. Например, артериальная гипертензия должна быть скорректирована с помощью антигипертензивных средств до начала терапии ЛЕНЭВЕ.

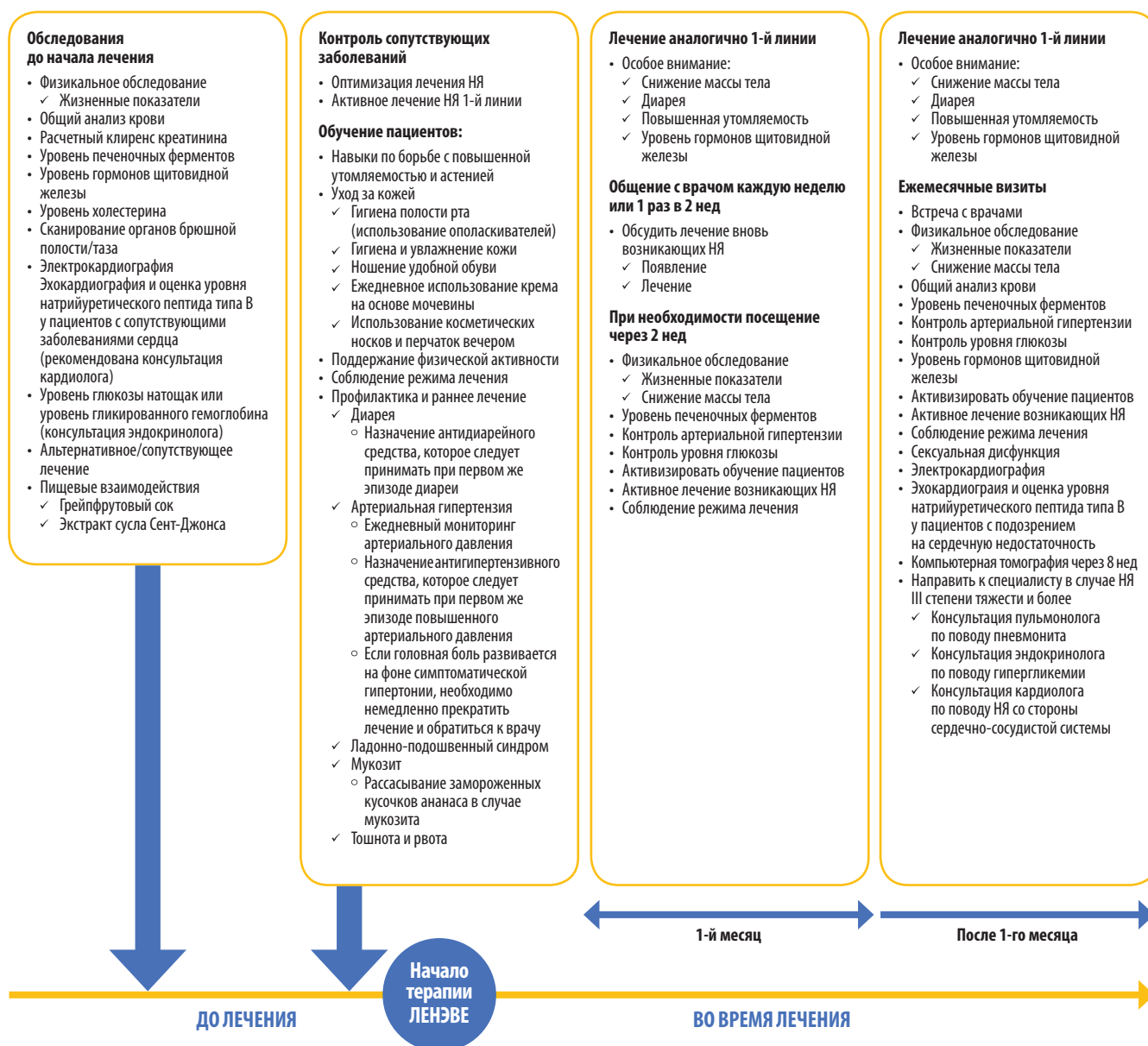


Рис. 1. Рекомендации по мероприятиям и срокам их проведения, которых следует придерживаться до и во время лечения ЛЕНЭВЕ

6.1.1.2. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Как ленватиниб, так и эверолимус являются субстратами печеночных ферментов и транспортеров. Потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий ленватиниба считается достаточно низким, несмотря на ингибирование CYP3A4, CYP2C8, UGT1A4, UGT1A1, OAT2, OATP1B1, OAT1, OAT3 *in vitro* [31], но он может оказаться более значимым при использовании ленватиниба в комбинации с эверолимусом. Тем не менее по-прежнему важно подробно обсудить с пациентом препараты, которые он принимает, чтобы предвидеть возможные лекарственные взаимодействия с ленватинибом или эверолимусом. Наиболее часто онкологические больные принимают антигипертензивные, противодиа-рейные (лоперамид) препараты, препараты для лечения патологии щитовидной железы, антидепрессанты, анти-коагулянты (варфарин, кумарол), опиаты и омепразол.

В исследовании HOPE-205 пациенты группы ЛЕНЭВЕ также получали антигипертензивные препараты

(82,4 %, в основном амлодипин — 49,0 %), лоперамид (58,8 %), препараты для лечения заболеваний щито-видной железы или левотироксин (52,9 %) [31]. Кроме этого, следует пересмотреть применение трав и других растительных средств с фармакологической активно-стью, которые могут взаимодействовать с эверолимусом или ленватинибом.

Удлинение интервала QT >500 мс считается значи-мым фактором риска развития желудочковых аритмий [37]. Удлинение интервала QTc >500 мс было зафикси-ровано только у 6 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ. Однако одновременное использование других лекарст-венных препаратов, а именно лоперамида, может уве-личить риск удлинения интервала QT и, следовательно, аритмии [38]. Электролитный дисбаланс из-за диареи тоже может увеличить риск развития аритмии.

В табл. 4 приводится краткое описание часто при-меняемых лекарственных средств, которые могут вза-имодействовать с ленватинибом или эверолимусом. В настоящее время не рекомендуется коррекция дозы

Таблица 4. Взаимодействие ленватиниба и эверолимуса с другими лекарственными средствами. Препараты, которые следует применять с осторожностью при одновременном назначении с ЛЕНЭВЕ. К лекарственным средствам, которые используются большинством пациентов при лечении ЛЕНЭВЕ, относятся антигипертензивные, антидиарейные (лоперамид) средства, препараты для лечения заболеваний щитовид-ной железы, антидепрессанты, омепразол, антикоагулянты. Информацию о потенциальных взаимодействиях с препаратами, пролонгирующи-ми интервал QT, можно найти на сайте <https://crediblemeds.org> (дата обращения 24.03.2017)

Сильные ингибиторы CYP3A4 (≥5-кратное увеличение AUC или более чем 80 % снижение клиренса субстратов CYP3A)	Азольные противогрибковые препараты	Итраконазол Кетоконазол Позаконазол
	Макролиды	Кларитромицин
	Кетолиды	Телитромицин
	Препараты против вируса иммунодефицита человека и гепатита С	Атазанавир Дарунавир Лопинавир Саквинавир Ритонавир Кобицистат Телапревир Омбитасвир и/или дасабувир Боцепревир Элвитегравир
	Антидепрессанты	Нефазодон
Сильные активаторы CYP3A4 (снижают AUC чувствительных субстратов определенного мета-болического пути на ≥80 %)	Травы и растительные препараты	Грейпфрутовый сок*
	Противотуберкулезный препарат	Рифампицин
	Противоэпилептический препарат	Карбамазепин, фенитоин
	Травы и растительные препараты	Зверобой
Ингибиторы Р-гликопротеина	Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, каптоприл, дилтиазем (умеренный), карведилол, дронедазон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, хинидин, саквинавир, теллапревир, верапамил, эритромицин	
Препараты, увеличивающие интервал QT	Анестетики	Пропофол Севофлуран
	Антиаритмические препараты	Амиодарон Дизопирамид Дофетилид Дронедазон Флекаинид Ибутилид Прокаинамид Хинидин Соталол

Препараты, увеличивающие интервал QT	Антибиотики	Азитромицин Ципрофлоксацин Кларитромицин Эритромицин Левифлоксацин Метронидазол Моксифлоксацин Рокситромицин
	Противоопухолевые препараты	Триоксид мышьяка Вандетаниб
	Антидепрессанты	Амитриптилин Кломипрамин Циталопрам Эсциталопрам Флуоксетин Имипрамин Миртазапин Нортриптилин Пароксетин Тримипрамин Сертралин Венлафаксин
	Противорвотные препараты	Ондансетрон Доласетрон Домперидон Гранисетрон
	Противогрибковые препараты	Флуконазол Вориконазол Пентамидин Позаконазол
	Противомалярийные препараты	Хлорохин Галофантрин
	Антипсихотические препараты	Арипипразол Галоперидол Левомепромазин Левосульпирид Пимозид Палиперидон Рisperидон Сульпирид Сультроприд Тиоридазин
	Противорвотные/ антипсихотические препараты	Хлорпромазин Дроперидол
	Ингибитор холинэстеразы	Донепезил
	Местные анестетики	Кокаин
	Миорелаксанты	Теродилин
	Опиоидные антагонисты	Метадон
	Ингибиторы фосфодиэстеразы 3	Анагелид цилостазол
	Психоделические препараты	Ибогаин
	Сосудосуживающие препараты	Терлипрессин
	Сосудорасширяющие, сердечные препараты	Папаверина гидрохлорид (интракоронарно)
	Другие седативные препараты	Дексмететомидин
	Антигистаминные препараты	Дифенгидрамин
	Антагонисты кальция	Никардипин

*Можно считать сильным или умеренным ингибитором в зависимости от таких условий, как сила или концентрация.
Примечание. ЛЕНЭВЕ — комбинация левнатиниб + эверолимус; AUC — площадь под ROC-кривой.

ленватиниба при совместном его применении с СУРЗА, Р-гликопротеином (Р-рр) и индукторами СУРЗА и Р-рр [28]. Более того, не обнаружено значительного влияния на фармакокинетику ленватиниба препаратов, способных повышать рН желудка, включая ингибиторы протонной помпы, блокаторы Н₂-рецепторов и антацидные средства [30]. Для коррекции дозы эверолимуса нужно обратиться к инструкции по применению данного препарата. Необходимость использования препаратов, влияющих на интервал QT, также следует оценивать до и во время приема комбинации ЛЕНЭВЕ из-за возможного аддитивного эффекта.

6.1.1.3. Легочная и сердечная функции

Пациенты, у которых в анамнезе имеются заболевания легких, ассоциированные с ограничением их функциональности, должны пройти детальное обследование перед принятием решения о назначении комбинации ЛЕНЭВЕ. При наличии клинических признаков одышки нужно провести оценку функциональных возможностей легких. Также важно провести оценку сердечной деятельности (измерение фракции выброса левого желудочка и электрокардиография) до начала лечения у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

6.1.1.4. Анализ крови

Перед началом терапии следует провести полный анализ крови пациента, включающий определение уровней нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, печеночных ферментов, липидов и полный профиль гормонов щитовидной железы. Знание исходных значений поможет справиться с цитопенией, токсическими реакциями со стороны печени [39] и гипотиреозом, которые могут быть вызваны приемом ленватиниба, а также с гиперметаболическим синдромом, связанным с приемом эверолимуса.

6.1.2. Обучение пациента (и опекуна)

Врач должен предоставить информацию о возможных побочных эффектах пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними. Это может помочь снизить беспокойство пациента и повысить его уверенность в лечении и лечащем враче. Перед началом приема комбинации ЛЕНЭВЕ пациентам следует предоставить краткую, но исчерпывающую информацию с простыми инструкциями по профилактике или лечению побочных эффектов.

Обучение пациентов должно быть сосредоточено на информации о частоте и тяжести НЯ, способах их профилактики, которые помогут предотвратить их появление и снизить тяжесть частых НЯ, а также на советах относительно того, как активно контролировать возникающие токсические реакции с конкретными рекомендациями, когда следует обратиться за более ранней консультацией к лечащему врачу, а когда нужно срочно обратиться в отделение неотложной помощи.

На рис. 2 представлены краткие и простые инструкции, сформулированные на основе информации из инструкции по применению препаратов, и которые могут быть использованы в качестве учебного материала для пациентов в повседневной практике до начала лечения комбинацией ЛЕНЭВЕ. Кроме этого, важно давать рекомендации относительно образа жизни во время лечения, уделяя особое внимание пищевым привычкам, предпочтительным продуктам, частоте приема пищи, а также физическим упражнениям, если это возможно, чтобы избежать или снизить тяжесть некоторых токсических явлений на фоне приема ЛЕНЭВЕ (диарея, астения, усталость).

Наконец, для достижения максимальной эффективности терапии пациентов следует особенно поощрять за их приверженность к лечению и своевременный прием препаратов.

6.2. Начальная фаза лечения (до стабилизации дозы): раннее выявление нежелательных явлений, профилактические мероприятия и коррекция дозы

Первый месяц лечения является ключевым для выбора подходящей для каждого больного дозы, а также для формирования уверенности в терапии у пациента и врача. В первый месяц пациенту желательно посещать врача (или связываться с ним по телефону) каждые 2 нед. Мониторинг возможной артериальной гипертензии наиболее важен на данном этапе. Следует учитывать комплаентность, добавление новых препаратов, НЯ и качество жизни пациента. На этом этапе также важно проводить обучение пациентов, мотивировать больного и его опекуна продолжать профилактический контроль НЯ. Раннее начало лечения новых НЯ поможет предотвратить их прогрессирование.

6.3. Длительное лечение: периодический контроль и оценка ответа на терапию

После первого месяца лечения и если доза была стабилизирована, пациенту рекомендовано посещать врача 1 раз в месяц, хотя данные временные рамки могут варьировать в зависимости от особенностей больного. Помимо пациентов с хорошей переносимостью терапии, будут и такие, которым может потребоваться более тщательное наблюдение из-за сопутствующих заболеваний или трудностей в коррекции НЯ. Грамотное ведение пациента требует индивидуального подхода с учетом особенностей больного. В случае подозрения на сердечную недостаточность каждые 3 мес необходимо выполнять электрокардиографию, каждые 6 мес — эхокардиографию. Также нужно выполнять регулярный (каждые 2 мес) контроль уровня гормонов щитовидной железы, если симптомы не проявляются раньше. Ответ на терапию следует мониторировать в соответствии с критериями RECIST с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости каждые 8–12 нед.

Как принимать левнатиниб + эверолимус	Каковы наиболее частые побочные эффекты, которых можно ожидать?	Что я должен сделать, чтобы избежать этих побочных эффектов?	Что мне делать, если появились эти побочные эффекты?
- Рекомендуемая стартовая доза левнатиниба составляет 18 мг 1 раз в день. - Рекомендуемая доза эверолимуса составляет 5 мг 1 раз в день. Вы можете принимать препараты с пищей или без нее, лучше во время завтрака. - Проглотите капсулы целиком, запивая их водой. - Принимайте капсулы в одно и то же время каждый день. - Продолжайте принимать лекарство до тех пор, пока лечение принесит Вам пользу (на основании решения лечащего врача). - Если Вы приняли дозу левнатиниба или эверолимуса больше, чем следует, немедленно обратитесь к врачу или фармацевту. - Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу. - Что делать, если Вы забыли принять препараты, зависит от того, сколько времени осталось до следующего приема: - если до следующего приема осталось 12 ч или более, примите пропущенную дозу, как только вспомните, а затем примите следующую дозу в обычное время; - если до следующего приема осталось менее 12 ч, пропустите этот прием. Затем примите следующую дозу в обычное время	- высокое артериальное давление; - потеря аппетита или снижение массы тела; - слабость и повышенная утомляемость; - диарея, боль в животе, расстройство пищеварения; - охриплость голоса; - отеки ног; - кожная сыпь, покраснение, зуд или шелушение кожи на руках и ногах; - сухость, боль или воспаление во рту, необычные вкусовые ощущения; - боль в суставах или мышцах; - головокружение; - выпадение волос; - кровотечение (чаще всего носовое кровотечение, но может также быть кровь в моче, кровоподтеки, кровоточивость десен или стенки кишечника); - проблемы со сном; - изменения в анализе мочи на белок (высокий уровень) и инфекции мочевыводящих путей (повышенная частота мочеиспускания и боль при мочеиспускании); - головная боль и боль в спине	Многие побочные эффекты могут быть неприятными, но обычно они не являются серьезными. Кроме того, Вы будете довольно часто посещать своего лечащего врача. Здравый смысл очень важен для предотвращения побочных эффектов До и во время лечения: - Вы должны поддерживать водный баланс в организме. Важно пить много жидкости (безалкогольных напитков). - Измеряйте свое артериальное давление в соответствии с рекомендациями Вашего лечащего врача. - Поддерживайте физическую активность и ведите активный образ жизни. - Постарайтесь адаптировать свой образ жизни с учетом возможной повышенной утомляемости Конкретные советы, чтобы избежать побочных эффектов: Снижение массы тела Снижение массы тела, скорее всего, произойдет Диарея: - поддерживайте водный баланс в организме; - избегайте тяжелой пищи. Ешьте чаще, но более легкую пищу	Если у Вас, несмотря на предпринятые меры профилактики, все же возникнут побочные эффекты, убедитесь, что Вы следуете рекомендациям своего лечащего врача При необходимости принимайте пищевые добавки, чтобы уменьшить/избежать/компенсировать снижение массы тела - если у Вас диарея, избегайте продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, специй, жирной пищи, лактозосодержащих продуктов, орехов и семян, кофеиносодержащих напитков, алкоголя и т. д.; - важно пить больше воды, когда у Вас диарея; - принимайте лоперамид в стартовой дозе 4 мг, затем по 2 мг каждые 4 ч или после каждого жидкого стула до достижения максимальной дозы 16 мг/сут.; - если необходимы более высокие дозы, Вам потребуется стационарное лечение; - Ваш врач может рекомендовать прерывать лечение примерно на 1 нед, прежде чем прибегнуть к снижению дозы левнатиниба, чтобы помочь Вам справиться с длительной или тяжелой диареей - если у Вас есть сыпь на коже, важно избегать пребывания на солнце; - улучшите свой ежедневный уход за кожей, включая частое нанесение солнцезащитного крема; - увеличьте частоту применения увлажняющего крема и используйте крем с большими увлажняющими свойствами - если у Вас возникнут проблемы с артериальным давлением, Ваш врач может назначить специальное лечение, снизить дозу левнатиниба или прекратит противопухолевое лечение; - если систолическое артериальное давление превышает 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление превышает 100 мм рт. ст., Вам следует немедленно обратиться в больницу - обсудите со своим лечащим врачом любое снижение сексуальной функции; - мужчины могут принимать силденафил по совету врача; - женщинам может потребоваться смазка во время полового акта Ситуации, когда требуется немедленная консультация врача: - в случае наступления беременности (у Вас или у партнера); - если Ваше артериальное давление повысилось более 160 мм рт. ст.; - если, несмотря на прием лоперамида, у Вас было более 8 эпизодов диареи; - если, несмотря на прием метопроламидов, у Вас было более 8 эпизодов рвоты;

6.4. Режим дозирования препарата: практические правила и рекомендации

Рекомендуемая суточная доза ЛЕНЭВЕ составляет 18 мг ленватиниба (1 капсула по 10 мг и 2 капсулы по 4 мг) 1 раз в день в сочетании с 5 мг эверолимуса 1 раз в день; оба препарата принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая водой. В случае развития токсических реакций, дозы могут быть снижены для адаптации пациента и формирования у него толерантности (табл. 5). Важно понять, является ли причиной токсических реакций отдельный препарат или комбинация ЛЕНЭВЕ, а затем в соответствии с этим проводить коррекцию дозы.

В исследовании NOPE-205 у 36 (71 %) пациентов, получавших комбинацию ЛЕНЭВЕ, потребовалось снизить дозу ленватиниба, что было проведено в течение первых 3 циклов лечения у 25 пациентов [10]. Медиана времени до первого снижения дозы составила 1,7 мес (интерквартильный диапазон 1,0–3,6 мес) [31]. Доза снижалась однократно у 29 % пациентов, двукратно – у 23,5 %, трехкратно – у 15,7 %, 4 раза и более – у 2 % [31]. Одному пациенту группы ЛЕНЭВЕ потребовалось снижение дозы эверолимуса [10]. Медиана суточной дозы составила 13,5 мг для ленватиниба (75,0 % от изначально запланированной дозы 18 мг) и 4,7 мг для эверолимуса (93,6 % от изначально запланированной дозы 5 мг) [26]. Финальные дозы ленватиниба распределились следующим образом: 18 мг у 29 %, 14 мг у 31 %, 10 мг у 23 %, 8 мг у 16 % и 4 мг у 2 % пациентов [26].

Дозы препаратов и режимы их введения должны подбираться в индивидуальном порядке вследствие высокой гетерогенности метаболизма лекарственных средств. Кроме этого, чтобы максимально повысить контроль над терапией, допускается временная отмена препаратов до тех пор, пока степень тяжести НЯ не снизится до I или менее. Может быть рассмотрено прерывание терапии на 1 или 2 нед, особенно в случае развития не тяжелых, но значительно влияющих на качество жизни НЯ. Сюда относятся мукозит, ладонно-подошвенная эритродизестезия, повышенная утомляемость, диарея II степени тяжести, т.е. те НЯ, которые могут быть купированы активным лечением. Рекомендации по дозам после возобновления лечения приведены ниже.

Кроме этого, в исследовании NOPE-205 активность ленватиниба в качестве монотерапии была весьма значительной. Так, по данным независимых экспертов, частота общего ответа в группе пациентов, принимавших только ленватиниб, составила 39 % (по критериям RECIST), медиана выживаемости без прогрессирования – 9,0 мес (95 % ДИ 5,6–10,2 мес), медиана ОВ – 18,4 мес (13,3 мес–не достигнута) [10, 11]. Следовательно, если во время лечения комбинацией ЛЕНЭВЕ у пациента развиваются ассоциированные

с эверолимусом НЯ, следует рассмотреть возможность продолжения лечения только ленватинибом. Максимальная доза ленватиниба (как в комбинации ЛЕНЭВЕ, так и при монотерапии) должна поддерживаться как можно дольше, с учетом баланса между токсичностью и ожидаемым результатом.

6.5. Когда следует прекратить лечение при отсутствии прогрессирования заболевания

Несмотря на отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, лечащий врач может решить, что ЛЕНЭВЕ больше не приносит пользы пациенту, и рекомендовать его отмену. Подобная рекомендация может быть дана в случае тяжелых и неконтролируемых токсических реакций, не поддающихся лечению, явного прогрессирования симптомов, ухудшения статуса пациента по шкале ECOG, сомнения в комплаентности и отзыва согласия пациентом. Перед принятием решения об отмене ЛЕНЭВЕ необходимо обязательно рассмотреть доступные опции последующей терапии и их ожидаемую переносимость. Если лечение комбинацией ЛЕНЭВЕ было прервано из-за токсических реакций, но нет никаких признаков прогрессирования заболевания, имеет смысл возобновить лечение ЛЕНЭВЕ, как только степень тяжести НЯ достигнет 0, I или приемлемой II, прежде чем начинать последующее лечение.

7. Ленватиниб + эверолимус: практические рекомендации по лечению наиболее распространенных нежелательных явлений

Токсические реакции I степени тяжести и хорошо переносимые реакции II степени тяжести не требуют модификации лечения, а лишь могут создать необходимость откладывания приема дозы или временного прерывания терапии в соответствии с клиническим заключением лечащего врача. Многие из часто встречающихся легких/умеренных токсических реакций можно контролировать с помощью сопутствующего лечения без необходимости приостанавливать прием ЛЕНЭВЕ, так как пациенту важно получить максимально возможную дозу. Например, возникновение артериальной гипертензии не требует прерывания приема ЛЕНЭВЕ, а скорее создает необходимость коррекции антигипертензивной терапии. Впервые зафиксированные токсические реакции II и III степени тяжести требуют прекращения приема как ленватиниба, так и эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести НЯ не достигнет 0, I или приемлемой II. Если время, потребовавшееся для снижения степени тяжести НЯ до 0 или I, составляет менее 1 нед, рекомендуется продолжать прием в той же дозе при возобновлении лечения. Однако, если для устранения НЯ было необходимо прерывание лечения более чем на 1 нед, рекомендуется возобновить терапию с уменьшением

Таблица 5. Рекомендации по изменению дозы в связи с развитием токсических реакций, вызванных приемом комбинации левнатиниба и эверолимуса. Некоторые рекомендации по изменению режима дозирования препаратов, описанные в публикации, отличаются от рекомендаций инструкции по применению левнатиниба (РУ-ЛП003398)

НЯ, связанные с приемом		
ленватиниба	эверолимуса	комбинации левнатиниб + эверолимус
НЯ, связанные с лечением: НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы снижение ФВ ЛЖ ³ снижение массы тела потеря аппетита артериальная гипертензия ²	НЯ, связанные с лечением: пневмонит ³ мукозит гипергликемия ² диабет гиперхолестеринемия ² гиперлипидемия ² инфекции кожная сыпь ² стоматит	НЯ, связанные с лечением: повышенная утомляемость астения диарея ^{2, 4} протеинурия ² ЛПЭ ⁴
Схема снижения дозы		
Стартовая доза Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг	Стартовая доза Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг	Стартовая доза Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг
1-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 14 мг + Эверолимус 5 мг	1-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг	1-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 14 мг + Эверолимус 5 мг
2-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 10 мг + Эверолимус 5 мг	2-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг	2-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 10 мг + Эверолимус 5 мг
3-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 8 мг + Эверолимус 5 мг	3-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг	
4-е снижение дозы Ежедневно Эверолимус 5 мг ИЛИ рассмотреть Эверолимус 10 мг	4-е снижение дозы Ежедневно Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг ИЛИ рассмотреть Ленватиниб 24 мг + Эверолимус 5 мг	

Временная отмена препарата: важно понимать, что временная отмена для снижения тяжести нежелательных явлений предпочтительнее, чем снижение дозы

¹Рассмотреть увеличение дозы, когда НЯ будут купированы.

²Снижение дозы не требуется при артериальной гипертензии, гиперлипидемии, большинстве случаев диареи, гипергликемии, кожной сыпи (кроме стоматита). Доза должна быть снижена на при протеинурии, если возникает нефротический синдром.

³При снижении ФВ ЛЖ или тяжелом пневмоните лечение следует немедленно прекратить и никогда не начинать повторно в более низкой дозе.

⁴Перерыв в лечении следует рассматривать только при ЛПЭ и диарее.

Примечание. НЯ — нежелательное явление; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛПЭ — ладонно-подмышечная эритродизестезия.

дозы на I уровень. В случае повторного возникновения НЯ также нужно прервать прием препарата до тех пор, пока степень тяжести не снизится до 0, I или приемлемой II, но теперь снижение дозы будет обязательным при возобновлении лечения. Пациенты с токсическими реакциями IV степени тяжести должны немедленно прекратить лечение (табл. 6).

7.1. Сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипертензия, снижение фракции выброса левого желудочка, изменения на электрокардиограмме и др.)

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных токсических реакций, которые ожидаются при приеме комбинации ЛЕНЭВЕ. В исследовании HOPE-205 у 27 и 14 % пациентов была зафиксирована артериальная гипертензия I–II и III степени тяжести соответственно [10, 11]. Эти цифры подчеркивают важность ежедневного контроля артериального давления у пациентов, особенно в течение первого месяца лечения. При возникновении артериальной гипертензии следует в первую очередь скорректировать антигипертензивную терапию для решения проблемы; важно не прерывать лечение ЛЕНЭВЕ.

Костно-мышечная боль в грудной клетке наблюдалась у 16 % пациентов, хотя у большинства она была легкой степени. Однако иногда такую боль в груди можно спутать с болями в сердце. Кроме того, у пациентов были случаи инфаркта миокарда. В отличие от других ИТК, ленватиниб, по-видимому, не вызывает удлинение интервала QTc с клинически значимой скоростью [40]. Пациентам с высоким риском развития синдрома удлиненного интервала QT, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии, а также пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QT (включая антиаритмики классов Ia и III), нужно регулярно выполнять электрокардиографию. Ленватиниб следует отменить в случае удлинения интервала QT >500 мс. Его прием можно возобновить в сниженной дозе, когда интервал QT достигнет значений <480 мс или исходного уровня.

7.2. Общее состояние (астения, повышенная утомляемость, снижение аппетита, массы тела и др.)

Незначительная утомляемость или астения наблюдались у 45 % пациентов, получавших комбинацию ЛЕНЭВЕ, причем еще 14 % пациентов испытывали утомляемость III степени тяжести [10, 11]. Утомляемость в данном случае связана с субъективным чувством эмоциональной, физической и/или когнитивной усталости, которая резко влияет на качество жизни пациентов, поэтому важны как ее профилактика, так и активное лечение. Для устранения связанной с приемом ЛЕНЭВЕ утомляемости следует в первую очередь контролировать причины усталости, такие как гипотиреоз,

анемия, депрессия, нарушения сна или боль. Несмотря на то что специфического лечения усталости пока не разработано, есть данные, указывающие на потенциальную пользу от легких и умеренных физических упражнений, таких как ходьба, для повышения сопротивляемости, аппетита и улучшения сна. Двухнедельный перерыв в лечении может значительно улучшить состояние пациента, после чего прием ЛЕНЭВЕ может быть возобновлен в той же дозе. Такая стратегия лучше, чем попытки продолжать терапию в той же дозе без перерыва с усилением утомляемости, что в конечном итоге потребует снижения дозы. Другие подходы включают внимание к потреблению жидкости и адекватный режим питания. В редких случаях применяют системные препараты, в том числе стероиды, амфетамины, витаминные комплексы.

7.3. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея и др.)

Побочные явления, возникающие в результате изменений в желудочно-кишечном тракте, как правило, неприятны, но редко опасны для жизни. Адекватное медикаментозное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до любого прерывания терапии или снижения дозы. НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта обычно хорошо контролируются с помощью профилактических мероприятий, а раннее начало превентивного лечения может привести к разрешению таких симптомов. Наиболее частым НЯ у пациентов на фоне приема ЛЕНЭВЕ является диарея. В исследовании HOPE-205 до 85 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ, страдали от диареи, хотя у большинства больных (65 %) степень тяжести не превышала I–II [10, 11]. В некоторых случаях диарея может контролироваться с помощью диеты, раннего назначения антидиарейных препаратов, соблюдения питьевого режима. Однако часто течение диареи может ухудшиться, несмотря на первоначальный ответ на профилактическое лечение лоперамидом и/или кодеином. Своевременный перерыв в лечении может полностью устранить НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и позволит возобновить прием препарата в той же дозе, что предпочтительнее, чем продолжение лечения с увеличением степени диареи и, в конечном счете, снижение дозы. Пациенты с персистирующей диареей, несмотря на эти меры, могут нуждаться в госпитализации для внутривенной регидратации. Кроме этого, тошнота и рвота тоже являются частыми НЯ при приеме ЛЕНЭВЕ: зарегистрированы у 41 и 45 % пациентов соответственно.

7.4. Нежелательные явления со стороны почек (протеинурия)

Во время лечения ЛЕНЭВЕ следует регулярно проводить мониторинг протеинурии. В случае умеренной

Таблица 6. Инструкции по контролю и лечению специфических токсических реакций, связанных с приемом ЛЕНЭВЕ, основанные на рекомендациях междисциплинарной группы экспертов. Классификация в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 4.0. Некоторые рекомендации по изменению режима дозирования препаратов, описанные в публикации, отличаются от рекомендаций инструкции по применению ленаватиниба (РУ-ЛП003398)

НЯ		I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Пневмонит	Симптомы/описание	Только рентгенографические признаки, нет ограничений АПЖ	Симптоматический пневмонит; наличие ограничений АПЖ; необходимость кислородной терапии	Угроза жизни; сильное ограничение АПЖ, требуется искусственная вентиляция легких
	Лечение	В зависимости от тяжести симптомов: консультация пульмонолога; рассмотреть диалитику в целях исключения инфекции	Консультация пульмонолога; диагностические мероприятия в целях исключения инфекции; назначение кортикостероидов, если инфекционные заболевания были исключены. В случае угрозы дыхательной недостаточности — одновременное назначение антибиотиков широкого спектра действия (например, пиперацillin + тазобактам) и кортикостероидов	
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена эверолимуса; возобновление приема в сниженной дозе; полная отмена эверолимуса в случае отсутствия выздоровления в течение 4 нед или при повторном эпизоде пневмонита II степени тяжести	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет ≤I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве пневмонита III степени тяжести рассмотреть полную отмену эверолимуса с продолжением приема ленаватиниба	Полная отмена эверолимуса; рассмотреть лечение только ленаватинибом
Мукозит	Симптомы/описание	Минимальные симптомы (нормальная диета/сохранена возможность есть и глотать специально приготовленную пищу)	Симптоматический мукозит (пациент не может нормально есть/пить)	Симптомы могут быть связаны с опасными для жизни последствиями
	Лечение	Полоскание рта ополаскивателем без спирта или физраствором несколько раз в день; охлаждение льдом или при рассасывании замороженного кусочка ананаса. Лидокаиномсодержащий клей для зубных протезов (для пациентов с зубными протезами); полоскание рта местным анестетиком (например, бензокаин 15 мл) со стероидами или без них; гель для полости рта Gelclair® (Helsinn Healthcare SA, Pazzallo-Lugano, Швейцария) (3 раза в день или по мере необходимости как минимум за час до следующего приема пищи/питья), местные кортикостероиды	Назначение противогрибковой системной терапии флуконазолом перорально или в/в	
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести не достигнет ≤I; возобновление приема в той же дозе; при рецидиве стоматита II степени тяжести рекомендована временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет ≤I; возобновление приема в сниженной дозе	Временная отмена эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести не достигнет ≤I; возобновление приема в сниженной дозе. При рецидиве мукозита III степени тяжести рассмотреть снижение дозы эверолимуса или его отмену с продолжением приема ленаватиниба	Полная отмена эверолимуса; рассмотреть лечение только ленаватинибом

Продолжение табл. 6

НЯ		I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Гипергликемия	Симптомы/описание	Верхняя граница нормы >250 мг/дл	>250–500 мг/дл	>500 мг/дл
	Лечение	Отсутствует; избегать употребления сладостей и рассмотреть добавление метформина в дозе 850 мг/сут	Метформин в дозе 850 мг каждые 8 ч	Инсулин в/в
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует	Временная отмена; возобновление приема эверолимуса в сниженной дозе; рассмотреть возможность сохранения дозы левнатиниба	Полная отмена эверолимуса; рассмотреть лечение только левнатинибом
	Симптомы/описание	Систолическое АД 120–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 80–99 мм рт. ст.	Систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.	Опасные для жизни последствия (например, злокачественная гипертензия, преходящий или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз)
Артериальная гипертензия	Лечение	Отсутствует; избегать употребление соленой пищи и рассмотреть эналаприл в дозе 10 мг/сут; консультация кардиолога	Эналаприл 20 мг/сут + амлодипин 10 мг/сут; консультация кардиолога	Фуросемид в/в, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на I уровень	
	Симптомы/описание	Увеличение привычной частоты стула (<6 раз в сутки)	Увеличение привычной частоты стула (≥ 7 раз в сутки); недержание кала	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство
	Лечение	Рекомендации: избегать употребления кофеина, лактозосодержащих продуктов, жирных продуктов, продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, а также фруктов (за исключением пектиносодержащих фруктов, таких как яблоки и бананы); потреблять достаточное количество жидкости. Лоперамид в дозе 4 мг перорально, далее по 2 мг после каждого стула (максимум 16 мг/сут)	То же, что и для I–II степени тяжести, + поддерживающая терапия (например, в/в введение жидкости)	В/в регидратационная терапия; рассмотреть назначение антибиотика
Диарея	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в сниженной дозе	Полная отмена

Продолжение табл. 6

НЯ		I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Повышенная утомляемость	Симптомы/описание	Усталость, исчезающая после отдыха; ограничение инструментальной АПЖ	Усталость, которая не исчезает после отдыха и ограничивает уход за собой	
	Лечение	Предпринять профилактические меры: адекватное питание, умеренные физические нагрузки, консультирование по вопросам образа жизни. Рассмотреть альтернативную физическую причину (например, анемию, дисфункция щитовидной железы, бессонница, обезвоживание и др.) или психологическую причину (например, депрессия)	Кортикостероиды (например, преднизолон 10 мг/сут); метилпреднизолон 40 мг/сут	
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Рассмотреть короткий перерыв в лечении в случае тяжелых форм усталости, влияющих на АПЖ	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на I уровень	
Рвота	Симптомы/описание	1–5 эпизодов (с промежутком между ними не менее 5 мин) в течение суток	≥6 эпизодов (с промежутком между ними не менее 5 мин) в течение суток	Опасные для жизни последствия
	Лечение	Метоклопрамид 10 мг каждые 8 ч	Ондансетрон 4 мг в/в + регидратационная терапия (в том числе в/в)	То же, что и для III степени тяжести, + рассмотреть парентеральное питание
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на I уровень	Полная отмена
Кожная сыпь	Симптомы/описание	Папулы и/или пустулы, покрывающие <30 % поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью; психосоциальное воздействие; ограничение инструментальной АПЖ	Папулы и/или пустулы, покрывающие >30 % поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью; ограничение ухода за собой в повседневной жизни; причина локальной инфекции	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой процент поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью и вызвавшие обширную инфекцию, при которой показано назначение в/в антибиотиков; возможные опасные для жизни последствия

Окончание табл. 6

НЯ	I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Кожная сыпь	Очень важно обучение пациентов: объяснить необходимость увлажнять руки и ноги (в том числе, использовать кремы на основе мочевины), избегать трения (например, плохо сидящей обуви), маникюр/педикюр и т. д. Токсические реакции со стороны кожи можно уменьшить, избегая горячей воды, уменьшая воздействие солнца и нося свободную одежду. Может потребоваться удаление волдырей или использование гидроколлоидных повязок. Могут также потребоваться сильные анальгетики (местные или системные). Отслеживать развитие инфекции, которая может потребовать антибиотикотерапии. Может потребоваться направление пациента к дерматологу	Рассмотреть назначение активных пероральных антибиотиков, таких как амоксициллин + клавулановая кислота (875 + 125 мг каждые 8 ч); направить пациента к дерматологу	Назначение в/в антибиотиков широкого спектра действия (например, пиперациллин тазобактам)
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на 1 уровень	Полная отмена

Примечание. ЛЕНЭВЕ – комбинация левантиноб + эверолимус; НЯ – нежелательное явление; АПЖ – активность повседневной жизни; в/в – внутривенное введение; АД – артериальное давление.

протеинурии, контроль может выполняться с помощью тест-полосок в клинике. Сбор суточной мочи в целях количественной оценки содержания белка необходим, если наблюдается $\geq$ II степень тяжести или протеинурия все еще возникает после снижения дозы. До 4 % пациентов, получающих ЛЕНЭВЕ, страдают от протеинурии III или IV степени тяжести с последующим риском развития нефротического синдрома. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекции начальной дозы ЛЕНЭВЕ не требуется. Однако обострение скрытой почечной недостаточности является основным фактором риска развития диареи, поэтому крайне важно быстро и эффективно контролировать данное нарушение.

7.5. Дерматологические реакции (ладонно-подошвенная эритродизестезия, сыпь, алоpecia и др.)

Несколько кожных реакций были в числе наиболее распространенных НЯ в исследовании NORE-205. Кожная сыпь и ладонно-подошвенная эритродизестезия наблюдались у 18 и 8 % пациентов соответственно [10, 11]. Кроме этого, мукозит, вызванный главным образом эверолимусом, обнаруживался у 29 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ. Кожные высыпания редко требуют снижения дозы, а симптомы, как правило, уменьшаются с течением времени. В идеале пациентам следует рекомендовать уход за руками и ногами с начала лечения с использованием нейтральных увлажняющих кремов [41].

7.6. Метаболические нарушения (гипергликемия, метаболический синдром и др.)

Гипергликемия, гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются хорошо известными НЯ на фоне приема эверолимуса. Уровни глюкозы и липидов должны контролироваться еще до начала лечения ЛЕНЭВЕ. Во время терапии важно продолжать мониторинг, проводя частый контроль уровня глюкозы в крови. Как только появляются сомнения в том, что для контроля уровня глюкозы достаточно диеты, необходимо сразу же назначить лечение гипогликемическими препаратами.

7.7. Респираторные нежелательные явления

Неинфекционный пневмонит был зафиксирован у 19 % пациентов, принимавших эверолимус в качестве монотерапии [5, 6]. Однако в исследовании NORE-205 пневмонит был диагностирован только у 1 пациента группы ЛЕНЭВЕ [10, 11]. Пневмонит может быть тяжелой степени и в редких случаях приводить к летальному исходу. Поэтому врачам следует рассмотреть возможность постановки диагноза неинфекционного пневмонита у пациентов

с неспецифическими респираторными признаками и симптомами после исключения инфекционных, опухолевых и других немедикаментозных причин. В случае угрожающих жизни симптомов может потребоваться отмена эверолимуса.

7.8. Сексуальная активность и беременность

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективную контрацепцию во время приема ЛЕНЭВЕ и после прекращения лечения. Большинство пациентов, принимающих таргетную терапию VEGF, испытывают сексуальную дисфункцию из-за снижения плотности капилляров — это классовый эффект [42, 43]. В начале лечения пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения сексуальных проблем, таких как эректильная дисфункция, нарушения мужского либидо, сухость влагалища и вульвовагинит [44, 45]. Желательно задавать вопросы пациентам, не вызвало ли лечение проблем в отношении их сексуальной активности [46–48]. Предпочтительнее проводить скрининг сексуальных расстройств путем анкетирования (с вопросами о либидо, необходимости лубрикантов, диспареунии, эректильной дисфункции). Лечение сексуальной дисфункции не требует прекращения или модификации терапии [44, 45]. Может быть полезна консультация онколога-психолога и/или сексопатолога [44, 45]. Мужчинам с эректильной дисфункцией могут быть предложены ингибиторы ФДЭ-5.

7.9. Другие нежелательные явления

При возникновении у пациента кровотечения, связанного с тромбоцитопенией, рекомендуется прервать лечение с дальнейшим его возобновлением по усмотрению врача.

Возраст не является основанием для коррекции первоначальной дозы, хотя на сегодняшний день имеются лишь ограниченные данные о применении препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Наличие легкой (класс А по Чайлд–Пью) или умеренной (класс В по Чайлд–Пью) печеночной недостаточности также не требует коррекции начальной дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза должна быть ниже с последующей коррекцией в зависимости от переносимости.

8. Заключение

Ведение пациентов всегда является сложной задачей при использовании онкологических препаратов, особенно в случае комбинированной терапии. Несмотря на хорошую переносимость отдельных компонентов, у некоторых пациентов комбинация ЛЕНЭВЕ может вызывать серьезные НЯ. Имея опыт, врачи смогут максимально оптимизировать лечение. Кроме

этого, ленватиниб также, по-видимому, активен, когда используется в качестве монотерапии. Поэтому при наличии тяжелых НЯ при применении комбинации ЛЕНЭВЕ следует рассмотреть возможность продолжения лечения только ленватинибом.

Группа экспертов различных специальностей, занимающихся лечением пациентов с прогрессирующими опухолями с помощью как ИТК, так и ингибиторов mTOR, разработала данные рекомендации с простыми для выполнения повседневными инструкциями для пациентов, лиц, осуществляющих уход за ними, и врачей, имеющих дело с комбинацией ЛЕНЭВЕ. Мультидисциплинарный подход является ключевым для ведения этих больных, а оптимизация дозирования имеет решающее значение для максимально благоприятного клинического исхода.

В заключении отметим, что использование комбинации ЛЕНЭВЕ — одна из наиболее эффективных схем терапии, продлевающих жизнь пациентов с метастатическим ПКР, при этом ее переносимость может быть улучшена с помощью рекомендаций для пациентов, лиц, ухаживающих за ними, и врачей. Существуют простые способы, помогающие достичь наилучшего режима дозирования для пациента и поддерживать график введения препарата, что явно обеспечивает лучший клинический исход.

9. Экспертное мнение

Комбинация ЛЕНЭВЕ обеспечивает высокую частоту ответа на терапию и более длительную выживаемость по сравнению с эверолимусом в качестве монотерапии, но ассоциирована с большей токсичностью. Анализ имеющихся данных о профиле безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ, применяемой в качестве терапии 2-й линии при ПКР показал, что большинство пациентов испытывали НЯ III или IV степени тяжести, включая такие наиболее распространенные токсические реакции, как диарея, повышенная утомляемость, астения, рвота и артериальная гипертензия. В результате многим пациентам требовалась временная или полная отмена лечения [10]. Поддержание интенсивности дозы путем соблюдения графика приема и сохранения оптимальной дозы препаратов является ключом к достижению наилучших результатов лечения. Кроме этого, применение междисциплинарного подхода к эффективному контролю токсических реакций еще более улучшает клинические результаты. Стремясь предоставить врачам практические инструкции по обучению пациентов, мониторингу и ведению пациентов с ПКР, получающих комбинацию ЛЕНЭВЕ, мы разработали следующие междисциплинарные рекомендации для использования в повседневной практике.

Перед назначением ЛЕНЭВЕ врач должен провести физикальное обследование пациента и проверить

результаты анализа крови. Присутствующие до лечения сопутствующие заболевания, такие как гипертония или сахарный диабет, должны хорошо контролироваться еще до начала терапии. Несмотря на то что потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий левватиниба считается достаточно низким, он может оказаться важным для эверолимуса. Важно распознавать лекарственные взаимодействия с препаратами, наиболее часто используемыми онкологическими больными, такими как антигипертензивные средства, противодиарейные препараты (лоперамид), препараты для лечения заболеваний щитовидной железы, антидепрессанты, антикоагулянты (варфарин, кумарол), опиаты и омепразол. Для того чтобы снизить тревожность, повысить уверенность пациентов и поощрить соблюдение режима лечения, необходимо разъяснить пациентам и лицам, осуществляющим уход, информацию в отношении ожидаемого профиля побочных эффектов. Следует предоставить краткую, но исчерпывающую информацию о частоте и тяжести НЯ, мерах профилактики для предотвращения развития и прогрессирования НЯ, а также советы о том, как активно контролировать возникающие токсические реакции с конкретными указаниями на то, когда следует обратиться за более ранней консультацией к лечащему врачу, а когда нужно обратиться в отделение неотложной помощи.

На начальном этапе лечения левватинибом в комбинации с эверолимусом чрезвычайно важно подобрать оптимальную дозу, а также наладить регулярное взаимодействие с пациентом (в ходе визитов или по телефону), желательно каждые 2 нед в течение первого месяца. Мониторинг артериальной гипертензии является наиболее важным на этом этапе. Кроме этого, раннее начало лечения новых НЯ поможет предотвратить их прогрессирование в дальнейшем.

В дальнейшем, как только удастся добиться стабилизации дозы, регулярность последующих визитов

может быть изменена в соответствии с потребностями пациента, но эти визиты должны включать выполнение электрокардиографии каждые 3 мес и анализ полного профиля гормонов щитовидной железы каждые 2 мес.

Лечебные дозы и график приема должны подбираться индивидуально для каждого пациента. При рассмотрении вопроса о снижении дозы ЛЕНЭВЕ важно учитывать, является ли отдельный препарат или комбинация ЛЕНЭВЕ причиной токсических реакций, и в соответствии с этим принимать решение о снижении дозы препаратов. Токсические реакции I степени тяжести и хорошо переносимые реакции II степени тяжести не требуют модификации лечения, а могут создать необходимость откладывания приема дозы или временной отмены терапии. Многие из часто встречающихся легких/умеренных токсических реакций можно контролировать с помощью сопутствующего лечения без необходимости прерывать прием ЛЕНЭВЕ. Впервые зафиксированные токсические реакции II и III степени тяжести требуют прерывания приема как левватиниба, так и эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести НЯ не достигнет 0, I или приемлемой II, после чего лечение может быть возобновлено в той же дозе, если перерыв не превысил 1 нед. Однако для пациентов, которым потребовалась более длительная отмена для восстановления, а также в случае повторного возникновения НЯ доза должна быть снижена на 1 уровень при возобновлении лечения. Пациенты с токсическими реакциями IV степени тяжести должны немедленно прекратить лечение.

Комбинация ЛЕНЭВЕ является эффективным режимом терапии, продлевающим жизнь пациентов с метастатическим ПКР. В настоящей статье мы приводим рекомендации по улучшению переносимости данной комбинации противоопухолевых препаратов, чтобы помочь пациентам достичь лучшего клинического исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tilki D., Nguyen H.G., Dall'Era M.A. et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 2014;66:577–83.
2. Hakimi A.A., Reznik E., Lee C.H. et al. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell* 2016;29:104–16.
3. Kim W.Y., Kaelin W.G. Role of *VHL* gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991–5004.
4. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43–9.
5. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
6. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
7. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
8. Calvo E., Schmidinger M., Heng D.Y. et al. Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;50:109–17.
9. Iacovelli R., Carteni G., Sternberg C.N. et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: results from a large patient cohort. *Eur J Cancer* 2013;49:2134–42.

10. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4–5.
12. 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.
13. 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.
14. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27.
15. Cella D., Grunwald V., Nathan P. et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab *versus* everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:994–1003.
16. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:357–71.
17. Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012–21.
18. Ornstein M.C., Wood L., Elson P. et al. Clinical effect of dose escalation after disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e275–e80.
19. Rini B.I., Tomita Y., Melichar B. et al. Overall survival analysis from a randomized phase II study of axitinib with or without dose titration in first-line metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:499–503.
20. Rugo H.S., Hortobagyi G.N., Yao J. et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol* 2016;27:519–25.
21. Boss D.S., Glen H., Beijnen J.H. et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;106:1598–604.
22. Yamada K., Yamamoto N., Yamada Y. et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:2528–37.
23. FDA Approves Drug Combo for Kidney Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:687–8.
24. Nair A., Lemery S.J., Yang J. et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5205–8.
25. Scott L.J. Lenvatinib: first global approval. *Drugs* 2015;75:553–60.
26. Kispilx® (lenvatinib) [EPAR – Product Information. Summary of Product Characteristics, EMA/H/C/004224 -11/0001]. Eisai Europe Ltd.; 03/03/2017 [25/03/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf.
27. StatBite: FDA oncology drug product approvals in 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:219.
28. Lenvima® (lenvatinib) [FDA prescribing information]. Eisai Inc; May 2016 [25/03/2017]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206947s0031bl.pdf.
29. Dubbelman A.C., Rosing H., Nijenhuis C. et al. Pharmacokinetics and excretion of (14)C-lenvatinib in patients with advanced solid tumors or lymphomas. *Invest New Drugs* 2015;33:233–40.
30. Gupta A., Jarzab B., Capdevila J. et al. Population pharmacokinetic analysis of lenvatinib in healthy subjects and patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:1124–33.
31. Kispilx® (lenvatinib) [EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation, EMA/578759/2016]. Eisai Europe Ltd.; 16/11/2016 [25/03/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf.
32. Al-Marrawi M.Y., Rini B.I., Harshman L.C. et al. International m RCCDC. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;8:203–9.
33. Bracarda S., Sisani M., Marrocolo F. et al. GOAL: an inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:386–93.
34. Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J. et al. Axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 2014;110:2821–8.
35. Porta C., Tortora G., Linassier C. et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement. *Med Oncol* 2012;29:1896–907.
36. Sonpavde G., Choueiri T.K., Escudier B. et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol* 2012;61:307–16.
37. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
38. Keller K.L., Franquiz M.J., Duffy A.P., Trovato J.A. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2016.
39. Shumaker R., Aluri J., Fan J. et al. Influence of hepatic impairment on lenvatinib pharmacokinetics following single-dose oral administration. *J Clin Pharmacol* 2015;55:317–27.
40. Shumaker R.C., Zhou M., Ren M. et al. Effect of lenvatinib (E7080) on the QTc interval: results from a thorough QT study in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1109–17.
41. Valle J.W., Faivre S., Hubner R.A. et al. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1230–8.
42. Lysiak J.J., Kavoussi P.K., Ellati R.T. et al. Angiogenesis therapy for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:2554–63.
43. Villalba N., Kun A., Stankevicius E., Simonsen U. Role for tyrosine kinases in contraction of rat penile small arteries. *J Sex Med.* 2010;7:2086–95.
44. Bessede T., Massard C., Albouy B. et al. Sexual life of male patients with advanced renal cancer treated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2011;22:2320–4.
45. Bessede T., Joly F., Lebre T. Management of side effects of targeted therapies in renal cancer: sexual disorders. *Bull Cancer* 2011;98:S127–31.
46. Hautamäki-Lamminen K., Lipiäinen L., Beaver K. et al. Identifying cancer patients with greater need for information about sexual issues. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17:9–15.
47. Coady D., Kennedy V. Sexual health in women affected by cancer: focus on sexual pain. *Obstetric Gynecol* 2016;128:775–91.
48. Gilbert E., Perz J., Ussher J.M. Talking about sex with health professionals: the experience of people with cancer and their partners. *Eur J Cancer Care* 2016;25:280–93.

Статья поступила: 02.09.2020. Принята к публикации: 19.10.2021.

Article submitted: 02.09.2020. Accepted for publication: 19.10.2020.

Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы

А.А. Мусаелян¹, В.Д. Назаров¹, С.В. Лапин¹, О.Н. Павлова², Д.А. Виктор², А.Н. Тороповский²,
А.Г. Борискин¹, С.А. Рева¹, 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;

²ООО «ТестГен»; Россия, 432072 Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, 9

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

Введение. Рак предстательной железы занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественных новообразований у мужчин. Одним из наиболее хорошо изученных опухолеспецифических маркеров является индекс PCA3 в моче, полученной после проведения массажа предстательной железы. Однако исследование индекса PCA3 без предварительного массажа предстательной железы может существенно упростить преаналитический этап исследования и минимизировать дискомфорт для пациента.

Цель исследования — изучение диагностической значимости индекса PCA3, определяемого в осадке мочи без проведения массажа предстательной железы, и его сравнение с индексом PCA3 после массажа.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы пациентов. В 1-й группе ($n = 50$) проводилась оценка индекса PCA3 без массажа предстательной железы, во 2-й группе ($n = 15$) — оценка индекса PCA3 в моче, полученной до и после массажа.

Результаты. Площадь под ROC-кривой (AUC) для индекса PCA3 без массажа предстательной железы составила 0,722 (95 % доверительный интервал 0,579–0,865; $p = 0,008$). С помощью ROC-анализа были определены пороговое значение 25, чувствительность 72,41 % (95 % доверительный интервал 54,28–85,30 %) и специфичность 57,14 % (95 % доверительный интервал 36,55–75,53 %). Индекс PCA3 после массажа оказался более чувствительным, чем без проведения массажа предстательной железы. Малый объем материала (<20 мл) значительно влияет на чувствительность индекса PCA3 без массажа.

Заключение. Индекс PCA3 без массажа может служить опцией для улучшения ранней диагностики рака предстательной железы, однако не было показано его преимущества перед индексом PCA3 после массажа предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика рака предстательной железы, молекулярно-генетический маркер рака предстательной железы, PCA3

Для цитирования: Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):82–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-82-88



Possibility of using PCA3 score without prostate massage in urine for diagnosing prostate cancer

A.A. Musaelyan¹, V.D. Nazarov¹, S.V. Lapin¹, O.N. Pavlova², D.A. Viktorov², A.N. Toropovskiy², A.G. Boriskin¹, S.A. Reva¹, 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;

²TestGen; 9 44th Inzhenernyy Proyezd, Ulyanovsk 432072, Russia

Background. Prostate cancer holds one of the leading positions among malignant neoplasms in men. One of the most well-studied tumor-specific markers is the PCA3 score in urine obtained after prostate massage. However, the study of the PCA3 score without prostate massage can significantly simplify the preanalytical phase of the study and minimize discomfort for the patient.

Objective. Investigation of the diagnostic significance of PCA3, determined in urine sediment without prostate massage and its comparison with the PCA3 score after prostate massage.

Materials and methods. The study included 2 groups of patients. In the first group ($n = 50$), the PCA3 score was assessed without prostate massage, and in the second group ($n = 15$) PCA3 was assessed in urine obtained before and after massage.

Results. The area under the ROC-curve (AUC) for the PCA3 score without prostate massage was 0.722 (95 % confidence interval 0.579–0.865; $p = 0.008$). Using the ROC analysis, the threshold value, sensitivity and specificity were determined: 25, 72.41 % (95 % confidence interval 54.28–85.30 %) and 57.14 % (95 % confidence interval 36.55–75.53 %), respectively. The PCA3 score after massage was found to be more sensitive than without prostate massage. A small volume of material, less than 20 ml, significantly affects the sensitivity of PCA3 without massage.

Conclusion. PCA3 without prostate massage may serve as an option to improve the early diagnosis of prostate cancer, but its advantage over PCA3 after prostate massage has not been shown.

Key words: prostate cancer, prostate cancer early detection, genetic marker of prostate cancer, PCA3

For citation: Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Possibility of using PCA3 score without prostate massage in urine for diagnosing prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):82–8. (In Russ.).

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) значительно возросла в последние 2 десятилетия. В настоящее время РПЖ является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований у мужчин [1]. Высокая распространенность обусловлена не только ростом заболеваемости, но и расширением списка базовых методов диагностики, определяющих показания для проведения биопсии предстательной железы (ПЖ) с последующим патоморфологическим исследованием. К данным методам относят пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и магнитно-резонансную томографию [2]. Определение уровня ПСА — наиболее широко используемый лабораторный тест для диагностики РПЖ. Однако это органо-специфический маркер, и повышение его уровня может выявляться при доброкачественной гиперплазии ПЖ, а также при воспалительных изменениях [3]. Специфичность ПСА-тестирования у мужчин с уровнем ПСА в так называемой серой зоне 2–10 нг/мл составляет 25–45 % [4]. Кроме этого, ПРИ, ТРУЗИ и магнитно-резонансная томография считаются субъективными методами диагностики, которые дают большое число ложноположительных результатов [5]. Использование методов базисной диагностики приводит к большому количеству ненужных биопсий. Таким образом, разработка новых биомаркеров является ключевой задачей в диагностике РПЖ.

Расширение знаний о молекулярной биологии и генетике РПЖ привело к появлению большого количества новых опухолевоспецифических биомаркеров. Одним из наиболее перспективных молекулярно-генетических маркеров считается индекс PCA3, исследуемый в моче после массажа ПЖ. Использование данного маркера было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2012 г. для принятия решения о необходимости повторной биопсии у лиц с подозрением на РПЖ, имеющих отрицательный результат при первичной биопсии. Европейская ассоциация урологов подчеркивает возможность использования индекса PCA3 в качестве дополнительного диагностического маркера.

PCA3 представляет собой длинную некодирующую РНК, экспрессия которой в 66 раз выше в опухолевой ткани, чем в здоровой [6]. Такая высокая экспрессия отмечается более чем в 95 % случаев РПЖ. Оценка экспрессии осуществляется с помощью индекса PCA3, который представляет собой отношение числа копий матричных РНК (мРНК) PCA3 и KLK3. Определение экспрессии мРНК осуществляется

в осадке мочи с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В ходе ряда исследований было показано, что индекс PCA3 превосходит в диагностической точности как общий ПСА, так и %свПСА [7, 8]. По результатам метаанализа было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность индекса значительно варьируют — 52–82 и 79–89 % соответственно [9]. Это обусловлено различием порогового значения данного маркера. Несмотря на это, индекс PCA3 показал себя высокочувствительным и специфичным маркером.

Стоит отметить, что в настоящее время во всех доступных коммерческих наборах анализом служит моча, полученная после проведения массажа ПЖ. При данной манипуляции происходит сливание достаточного для анализа количества клеток, которые попадут в первую порцию мочи пациента [10]. В целом проведение массажа ПЖ перед взятием пробы мочи значительно усложняет преаналитический этап исследования, а также сам массаж повышает возможность присутствия в моче клеток крови, что может снижать диагностическую точность теста. Кроме этого, данная процедура сопряжена с психоэмоциональным дискомфортом пациента. Следовательно, исследование PCA3 в моче без массажа ПЖ значительно упростило бы проведение исследования, однако до сих пор неясно, сохранится ли диагностическая значимость маркера при таком преаналитическом этапе.

Цель исследования — изучение диагностической значимости индекса PCA3, определяемого в осадке мочи без проведения массажа ПЖ, и его сравнение с индексом PCA3 после массажа.

Материалы и методы

В исследование включены 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 50 пациентов с подозрением на РПЖ на основании значений сывороточного ПСА и наличия патологических изменений при ТРУЗИ и ПРИ. У всех пациентов 1-й группы был определен индекс PCA3 в образцах мочи, собранных без проведения массажа ПЖ. Во 2-й группе для исследования влияния массажа на индекс PCA3 15 пациентам с подозрением на РПЖ индекс PCA3 был определен в моче как до проведения массажа, так и после. Забор мочи до массажа, а затем после него осуществляли отдельно в течение дня. С учетом данных базисной диагностики всем пациентам выполнена мультифокальная пункционная биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клинико-морфологические данные пациентов представлены в таблице.

Клинико-морфологические данные пациентов, включенных в исследование
Clinico-morphological data of patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 50) 1 st group (n = 50)	2-я группа (n = 15) 2 nd group (n = 15)
Медиана возраста (ИКР), лет Median age (IQR), years	66,3 (60,2–69,8)	67,5 (61,5–70,6)
Медиана уровня ПСА (ИКР), нг/мл Median PSA (IQR), ng/ml	6,53 (3,49–12,45)	10,42 (5,24–16,91)
Уровень ПСА, n: PSA, n:		
2–10 нг/мл 2–10 ng/ml	32	7
>10 нг/мл >10 ng/ml	18	8
Медиана объема предстательной железы (по данным ТРУЗИ) (ИКР), см ³ Median prostate volume (according to TRUS) (IQR), cm ³	55,83 (44,52–79,31)	54,98 (43,47–71,21)
Объем предстательной железы (по данным ТРУЗИ), n: Prostate volume (according to TRUS), n:		
<50 см ³ <50 cm ³	21	6
>50 см ³ >50 cm ³	29	9
%свПСА, n: %fPSA, n:		
<10 %	10	6
10–25 %	19	3
>25 %	9	2
данные отсутствуют no data	12	4
Категория по МРТ, PI-RADS v2, n: MRI, PI-RADS v2, n:		
1	2	1
2	7	2
3	14	2
4	12	3
5	6	4
данные отсутствуют no data	9	3
Результат гистологического исследования, n: Result of histological study, n:		
аденокарцинома adenocarcinoma	29	12
простатическая интраэпителиальная неоплазия prostatic intraepithelial neoplasia	7	—
доброкачественная гиперплазия предстательной железы benign prostatic hyperplasia	10	3
воспалительные изменения inflammatory alterations	4	—
Градация дифференцировки по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона), n: ISUP grade (Gleason score), n:		
1 (3 + 3)	5	2
2 (3 + 4)	10	6
3 (4 + 3)	8	3
4 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4	1
5 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	2	—

Примечание. ИКР — интерквартильный размах; ПСА — простатический специфический антиген; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. IQR — interquartile range; PSA — prostate specific antigen; TRUS — transrectal ultrasound; MRI — magnetic resonance imaging.

Экстракция РНК. У пациентов 1-й группы был осуществлен забор первой порции мочи объемом 35–50 мкл без предварительного проведения массажа ПЖ. Во 2-й группе забор первой порции мочи выполняли как до массажа, так и после. При этом у 3 пациентов 2-й группы объем мочи в 2 образцах (до и после массажа) составил <20 мл. Хранение нативного материала проводили не более 2 ч при температуре +4 °С. Следующий этап представлял собой получение клеточного осадка путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 20 мин с дальнейшей фиксации в среде для стабилизации РНК IntactRNA (Евроген, Россия). Последующее хранение фиксированного клеточного осадка осуществляли в течение 3 сут при температуре +4 °С. Для выделения РНК из фиксированного материала был использован комплект реагентов «РИБО-сорб» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение уровня РСА3 проводили с помощью медицинского изделия для диагностики *in vitro* «Набор реагентов для выделения мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР в реальном времени» (Проста-Тест) по ТУ 9398-003-97638376-2015 производства ООО «ТестГен» (Россия). Методика постановки ОТ-ПЦР подробно описана в нашем ранее проведенном исследовании [11]. Все полученные образцы мочи как до, так и после массажа ПЖ оказались информативными для оценки индекса РСА3.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Для 1-й группы для определения статистически достоверного различия значения индекса РСА3 у пациентов с верифицированным РПЖ и у пациентов с отсутствием РПЖ применяли χ^2 -тест. ROC-анализ использовали для определения диагностической значимости индекса РСА3. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

С учетом результатов патоморфологического исследования биопсии ПЖ пациенты 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: с наличием РПЖ ($n = 29$), отсутствием РПЖ ($n = 21$). В последнюю подгруппу были включены образцы с доброкачественной гиперплазией ПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазией и воспалительными изменениями ПЖ. Аналогичным образом были разделены пациенты 2-й группы.

В 1-й группе различия индекса РСА3 в подгруппах (наличие РПЖ и отсутствие РПЖ) оказались достоверными ($p = 0,008$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для индекса РСА3, определяемого в образцах мочи

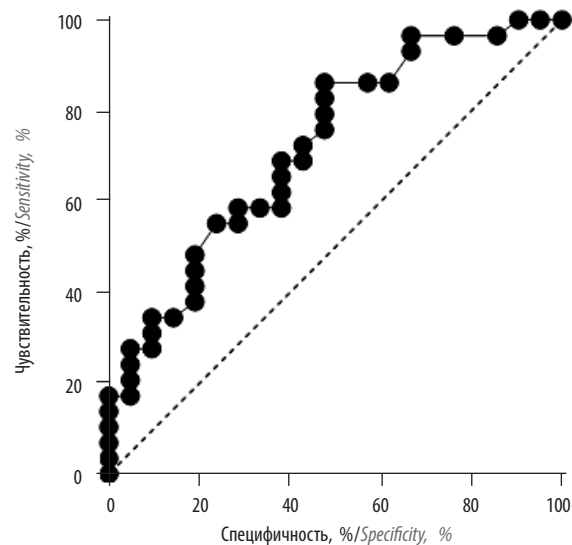


Рис. 1. ROC-кривая индекса РСА3 в образцах мочи, полученных без проведения массажа предстательной железы

Fig. 1. ROC-curves of the *PCA3* score, determined in urine sediment without prostate massage

без массажа ПЖ, составила 0,722 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,579–0,865). По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение составило 25. При данном значении чувствительность оказалась 72,41 % (95 % ДИ 54,28–85,30 %), специфичность – 57,14 % (95 % ДИ 36,55–75,53 %). Прогностическая ценность положительного результата оказалась равной 70 % (95 % ДИ 52,12–83,34 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 60 % (95 % ДИ 38,66–78,12 %). ROC-кривая для индекса РСА3, определенного без массажа ПЖ, показана на рис. 1.

Во 2-й группе у всех мужчин с наличием РПЖ (100 %; 12/12) индекс РСА3 в моче, полученной после массажа, оказался выше выбранного референтного значения. Значение индекса РСА3, определенного без массажа, было выше порогового лишь у 66,7 % мужчин с РПЖ. Стоит отметить, что во всех случаях верифицированного РПЖ индекс РСА3 в моче, полученной после массажа ПЖ, оказался выше, чем индекс РСА3 в моче, полученной без массажа. При малом объеме мочи (<20 мл) у пациентов с РПЖ во всех 3 случаях значение индекса РСА3, определенного без массажа, было ниже порогового – 25. При этом результат индекса РСА3 в объеме мочи 35–50 мл, полученной до массажа, оказался ложноотрицательным только у 1 (11 %) из 9 мужчин с РПЖ. Также у 2 из 3 мужчин с отсутствием РПЖ по результатам биопсии результат был ложноположительным (рис. 2).

Обсуждение

Накопление данных о молекулярной биологии РПЖ привело к появлению новых опухолеспецифических

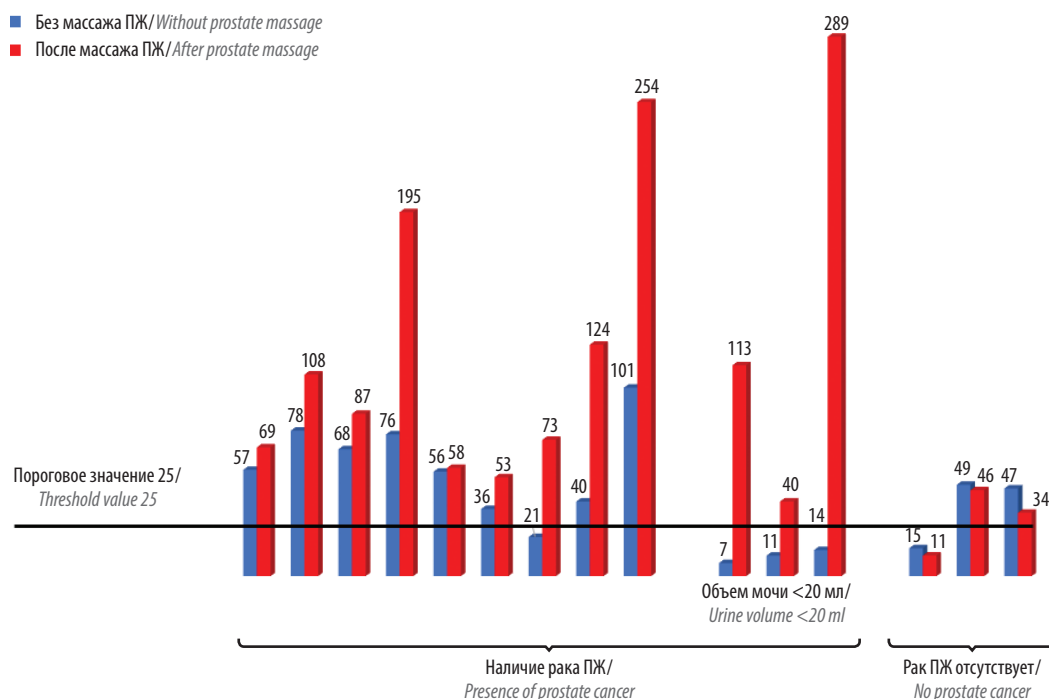


Рис. 2. Сравнительный анализ определения индекса PCA3 в образцах мочи до и после массажа предстательной железы (ПЖ)

Fig. 2. Comparative analysis of PCA3 determination in urine sediment obtained before and after prostate massage

маркеров, одним из которых является индекс PCA3. Применение индекса PCA3 рекомендовано Европейской ассоциацией урологов для определения показания к выполнению повторной биопсии у лиц с отсутствием патологических изменений ПЖ в ходе ПРИ и с уровнем ПСА в «серой зоне» [12]. В настоящее время определение данного маркера одобрено в осадке мочи, полученной только после массажа ПЖ. Проведение массажа ПЖ ассоциировано с усложнением преаналитического этапа, попаданием в образцы интерферирующих веществ, в частности гемоглобина, и психоэмоциональным дискомфортом пациента. Однако немногочисленные работы были посвящены возможности определения индекса PCA3 в моче, полученной без проведения массажа ПЖ.

На базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова была изучена диагностическая значимость индекса PCA3 в моче без проведения массажа ПЖ. Показано, что все образцы, включенные в исследование, были информативными для последующей оценки индекса PCA3.

L.J. Sokoll и соавт. продемонстрировали, что лишь 80 % образцов мочи, полученной без массажа ПЖ, оказались валидными для анализа, а моча, полученная после проведения массажа ПЖ, имела высокую информативность — 95,5 % [13]. Такое различие может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа многоцентрового исследования, в частности

условиями транспортировки и хранения. Также среди информативных образцов авторами было показано отсутствие статистически значимых различий в медиане индекса PCA3 в группах пациентов без массажа и после массажа ПЖ [13].

По результатам исследования было продемонстрировано, что у лиц с верифицированным РПЖ и у лиц с отсутствием РПЖ различия значений индекса PCA3 оказались статистически значимыми ($p = 0,008$). Также была показана высокая диагностическая значимость индекса PCA3 без проведения массажа: AUC 0,722 (95 % ДИ 0,579–0,865). В работе S. Paliksa и соавт. были продемонстрированы схожие результаты: AUC для индекса PCA3 без массажа ПЖ составила 0,71 [14].

С применением ROC-анализа было определено оптимальное пороговое значение для индекса PCA3, которое составило 25. Данному значению соответствовали следующие характеристики диагностического теста: чувствительность 72,41 % (95 % ДИ 54,28–85,30 %), специфичность 57,14 % (95 % ДИ 36,55–75,53 %), прогностическая ценность положительного и отрицательного результата — 70 % (95 % ДИ 52,12–83,34 %) и 60 % (95 % ДИ 38,66–78,12 %) соответственно. Схожие операционные характеристики также были получены в работе S. Paliksa и соавт. [14].

По результатам исследования влияния массажа ПЖ было показано, что у мужчин с наличием РПЖ индекс PCA3, определенный после массажа ПЖ, во всех случаях был выше, чем индекс PCA3 в моче,

полученной без массажа. Это является возможным объяснением более низкого оптимального порогового значения индекса PCA3 для образцов, полученных без массажа ПЖ, по сравнению с рекомендованным производителем уровнем 35. Индекс PCA3 с массажем ПЖ также во всех случаях наличия РПЖ был выше порогового значения, а уровень данного маркера до массажа оказался выше порогового лишь в 66,7 % случаев. Это обусловлено влиянием малого объема мочи, полученной без массажа ПЖ, на индекс PCA3. S. Paliksa и соавт. было показано, что диагностическая значимость PCA3 без массажа была ниже, чем после массажа ПЖ: AUC 0,71 и 0,78 соответственно [14]. В метаанализе Y. Cui и соавт. было продемонстри-

ровано, что при использовании суммированного ROC-анализа AUC для индекса PCA3 после проведения массажа ПЖ составила 0,75 [15]. Также выше данный показатель для индекса PCA3 в моче, полученной после массажа ПЖ, был в работе О.И. Аполихина и соавт.: AUC 0,768 [16].

Заключение

Диагностическая значимость индекса PCA3 без проведения массажа ПЖ уступает аналогичному после массажа ПЖ. Однако данный тест может быть использован для упрощения преаналитического этапа и минимизации дискомфорта пациентов, а также в ряде клинических случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Duffy M.J. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):326–39. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>.
- 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.
- Kearns J.T., Lin D.W. Improving the specificity of PSA screening with serum and urine markers. *Curr Urol Rep* 2018;19(10):80. DOI: 10.1007/s11934-018-0828-6.
- Tomlins S.A., Aubin S.M.J., Siddiqui J. et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011;3(94):94ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001970.
- Yang Z., Yu L., Wang Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):65–71. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05.
- Koo K.M., Mainwaring P.N., Tomlins S.A., Trau M. Merging new-age biomarkers and nanodiagnosics for precision prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2019;16(5):302–17. DOI: 10.1038/s41585-019-0178-2.
- 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.
- Raja N., Russell C.M., George A.K. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 4):S436–42. DOI: 10.21037/tau.2018.07.01.
- Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(5):255–61. DOI: 10.1038/nrurol.2009.40.
- 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-РВ (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 testing a kit of reagents for detecting mRNA of the *PCA3* gene and determining the level of its expression by a two-step RT-PCR-RT (Prosta-Test) method for diagnosing prostate cancer *in vitro* in clinical practice. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ"* = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" 2018;(1):126–36. (In Russ.)].
- Mottet N., Bastian P., Bellmunt J. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol* 2020.
- Sokoll L.J., Ellis W., Lange P. et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: Pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389(1–2):1–6. DOI: 10.1016/j.cca.2007.11.003.
- Paliksa S., Gagilas J., Lopeta M. et al. Diagnostic performance of PCA3 and TMPRSS2:ERG biomarkers in prostate cancer patients urine collected with and without prostate massage. *Eur Urol* 2019;18:e2427–8. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)32142-6.
- 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.
- 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'naya klinicheskaya urologiya* = Experimental Clinical Urology 2015;(2):30–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, оформление иллюстративного материала, 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;
 О.Н. Павлова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 А.Г. Борискин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 С.Б. Петров: идея и разработка 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, design of illustrative material, 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 editing of the article;
 O.N. Pavlova: developing the research design, article writing;
 D.A. Viktorov, A.N. Toropovsky: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
 A.G. Boriskin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 S.B. Petrov: idea and developing the research design, scientific editing of the article, research leadership.

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>

Конфликт интересов. Наборы реактивов для определения индекса PCA3 были предоставлены компанией ООО «ТестГен».

Conflict of interest. Kits of reagents for determining the PCA3 index were provided by TestGen.

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: 27.10.2020. **Принята к публикации:** 26.11.2020.

Article submitted: 27.10.2020. **Accepted for publication:** 26.11.2020.

Параректальная fusion-биопсия предстательной железы под контролем компьютерной томографии

А.А. Копылов^{1, 2}, В.П. Горелов^{1, 2}, Н.Б. Маргарянц³, С.И. Горелов^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»; Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, 49

Контакты: Александр Александрович Копылов a.a.kopylov@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний. «Золотой стандарт» диагностики — морфологическое исследование тканей предстательной железы, полученных при 10–12-точечной биопсии. Однако число ложноотрицательных результатов и обнаружение клинически незначимых форм рака остаются высокими. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — самый чувствительный и специфичный метод лучевой диагностики РПЖ. Использование данных МРТ при выполнении биопсии предстательной железы (fusion-биопсия) повышает точность этой процедуры.

Цель исследования — повысить эффективность диагностики РПЖ путем применения методики прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной томографии и МРТ.

Материалы и методы. С февраля 2015 г. по март 2020 г. прицельная параректальная биопсия с использованием совмещенных изображений компьютерной томографии и МРТ была выполнена 95 пациентам. Средний уровень простатического специфического антигена составил $13,7 \pm 12,6$ нг/мл. У всех мужчин в структуре предстательной железы было выявлено от 1 до 3 очагов, оцененных по системе PI-RADS от 3 до 5 баллов.

Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 33$) — пациенты с отсутствием возможности трансректального доступа; 2-я ($n = 22$) — пациенты с подозрением на локальный рецидив РПЖ после брахитерапии; 3-я ($n = 28$) — пациенты с отрицательным результатом первичной биопсии, но с продолжающимся ростом уровня простатического специфического антигена; 4-я ($n = 12$) — пациенты, отдавшие предпочтение прицельной биопсии. В ходе процедуры выполняли прицельную биопсию каждого подозрительного, по данным МРТ, очага. Затем проводили «слепую» системную биопсию из 12–14 точек. При этом расположение подозрительных очагов не учитывали, и, таким образом, они могли случайно повторно оказаться в проекции вкола биопсийной иглы.

Результаты. При гистологическом исследовании РПЖ выявлен у 71 (74,7 %) из 95 пациентов: в 1-й группе — у 27 (81,8 %) из 33, во 2-й — у 19 (86,4 %) из 22, в 3-й — у 17 (60,7 %) из 28, в 4-й — у 8 (66,7 %) из 12. При этом среди 71 пациента у 21 (29,6 %) РПЖ диагностирован только в материале, полученном при прицельной биопсии, у 9 (12,7 %) — только при системной биопсии, у 41 (57,7 %) больного РПЖ выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии. Клинически значимый рак (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) после прицельной биопсии выявлен в 84,5 % случаев, после системной — в 70,4 %.

Заключение. Применение fusion-биопсии предстательной железы под контролем компьютерной томографии и МРТ повышает эффективность диагностики РПЖ за счет дополнительного выявления клинически значимых опухолей, в том числе у пациентов с невозможностью трансректального доступа.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия предстательной железы, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, fusion-биопсия

Для цитирования: Копылов А.А., Горелов В.П., Маргарянц Н.Б., Горелов С.И. Параректальная fusion-биопсия предстательной железы под контролем компьютерной томографии. Онкоурология 2020;16(4):89–97.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-89-97



Computed tomography-guided pararectal prostate fusion biopsy

A.A. Kopylov^{1, 2}, V.P. Gorelov^{1, 2}, N.B. Margaryants³, S.I. Gorelov^{1, 2}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;

²L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia;

4 Prospekt Kultury, Saint-Petersburg 194291, Russia;

³National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics; 49 Kronverkskiy Prospekt, Saint-Petersburg 197101, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies. The gold standard of PCa diagnostics is morphological examination of prostate tissues obtained using 10–12-core biopsy. However, the number of false-negative results and detected clinically insignificant forms of cancer remain high. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensitive and specific method of radiation diagnosis of PCa. The use of MRI data for prostate biopsy (fusion-biopsy) increases the accuracy of this procedure.

Objective: to increase the accuracy of PCa diagnostics using targeted pararectal prostate biopsy guided by computed tomography (CT)/MRI. **Materials and methods.** A total of 95 patients underwent CT/MRI-guided targeted pararectal biopsy between March 2015 and March 2020. The mean level of prostate specific antigen (PSA) was 13.7 ± 12.6 ng/mL. All men were found to have 1 to 3 lesions with a PI-RADS score between 3 and 5.

Patients were divided into 4 groups: 1st group ($n = 33$) included patients in whom transrectal access was impossible; 2nd group ($n = 22$) included patients with suspected local recurrence of PCa after brachytherapy; 3rd group ($n = 28$) included patients with a negative result of primary biopsy, but with growing PSA level; 4th group ($n = 12$) included patients who preferred targeted biopsy. We performed targeted biopsy of each suspicious lesion according to MRI scans. Then we performed 'blind' systematic 10–14-core biopsy, where we did not take into account the location of suspicious foci and they could be, therefore, accidentally used for sample collection for the second time.

Results. Histological examination revealed PCa in 71 out of 95 patients (74.7 %): in 27 out of 33 in 1st group (81.8 %), in 19 out of 22 in 2nd group (86.4 %), in 17 out of 28 in 3rd group (60.7 %), and in 8 out of 12 in 4th group (66.7 %). In 21 patients (29.6 %), PCa was diagnosed only in samples obtained using targeted biopsy; in 9 patients (12.7 %), PCa was diagnosed only in samples after systematic biopsy; in 41 patients (57.7 %), PCa was detected by both targeted and systematic biopsy. Clinically significant cancer (Gleason score ≥ 7) was diagnosed in 84.5 % of cases after targeted biopsy and in 70.4 % of cases after systemic biopsy.

Conclusion. CT/MRI-guided prostate fusion biopsy increases the accuracy of PCa diagnostics by additional detection of clinically significant tumors, including those in patients in whom the rectal access is impossible.

Key words: prostate cancer, prostate biopsy, magnetic resonance imaging, computed tomography, fusion biopsy

For citation: Kopylov A.A., Gorelov V.P., Margaryants N.B., Gorelov S.I. Computed tomography-guided pararectal prostate fusion biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):89–97. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных в мире онкологических заболеваний у мужчин [1]. В России РПЖ занимает 4-е место в общей структуре онкологических заболеваний и 2-е место среди мужского населения [2]. Анализ статистических данных за 1997–2017 гг. показал, что в России за 20 лет число больных РПЖ увеличилось в 7,5 раза – с 19,1 до 150,2 на 100 тыс. населения. При этом относительная смертность среди пациентов с установленным диагнозом РПЖ за 10 лет снизилась в 2 раза – с 10,2 % в 2007 г. до 5,3 % в 2017 г. [2, 3]. Это может свидетельствовать об улучшении качества лечения больных РПЖ, однако реального снижения смертности в абсолютных значениях за последние годы не наблюдалось. Более того, отмечен прирост абсолютной смертности на 45,7 %. Так, в 2007 г. РПЖ стал причиной смерти 8909 мужчин, а в 2018 г. – 12979 [3, 4].

Рост абсолютной смертности менее чем в 2 раза за 10 лет на фоне значительного (в 7,5 раза) роста заболеваемости можно объяснить тотальным скринингом с применением определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) и существующим на сегодняшний день подходом в диагностике РПЖ, не позволяющим выявлять только клинически значимые формы рака [5]. Выявление значительного количества клинически незначимых форм ведет к проведению ненужных диагностических и лечебных мероприятий, снижению качества жизни пациентов и накладывает значительное финансовое бремя на систему здравоохранения.

Разработка и внедрение новых подходов к диагностике клинически значимых форм РПЖ в настоящее время являются актуальной задачей.

«Золотой стандарт» диагностики РПЖ – морфологическое исследование тканей предстательной железы (ПЖ), полученных путем 10–12-точечной биопсии под сонографическим контролем [6]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что трансректальная биопсия ПЖ под ультразвуковым (УЗ) контролем не обладает необходимыми чувствительностью и специфичностью для диагностики РПЖ, особенно при локализации опухолевого очага в апикальной и транзитной зонах, передних рогах периферической зоны [7–10]. Кроме этого, пациенты, у которых сохраняется подозрение на наличие РПЖ после отрицательного результата первичной биопсии под УЗ-контролем, в дальнейшем имеют 20–30 % риск подтверждения диагноза [11–14]. При этом вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии под УЗ-контролем, по мнению ряда авторов, не превышает 10 % [11, 15].

Среди лучевых методов диагностики наибольшей (44–87 %) чувствительностью при выявлении клинически значимого РПЖ обладает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) [16]. В случае отсутствия подозрительных очагов по данным мультипараметрической МРТ вероятность выявления РПЖ при гистологическом исследовании биопсийного материала минимальна [16–18]. Существующая методика выполнения прицельной биопсии ПЖ только под контролем МРТ имеет ряд недостатков – длительное время

процедуры (загрузка томографа, вынужденное положение пациента), необходимость специального оборудования, которое может безопасно использоваться в магнитном поле, подготовленная мультидисциплинарная команда [19]. Все это приводит к значительному увеличению стоимости и ограничивает рутинное применение данного метода биопсии ПЖ [20, 21].

На сегодняшний день наилучшие результаты в выявлении клинически значимого РПЖ получены при прицельной биопсии с использованием совмещения изображений МРТ с данными ультразвукового исследования (УЗИ) (fusion-биопсия) [22]. Однако трансректальный доступ, который требуется как при биопсии под УЗ-контролем (в том числе, в варианте fusion), так и при исследовании, выполняемом под контролем МРТ, может быть затруднен или невозможен при ряде заболеваний прямой кишки, таких как анальная трещина, острый и хронический геморрой, язвенный колит, болезнь Гиршпрунга, а также при злокачественных опухолях, требующих соответствующего хирургического лечения (резекция, экстирпация прямой кишки) [23].

В связи с этим возникает необходимость в разработке альтернативного способа биопсии ПЖ, в том числе прицельной.

Цель исследования — повысить эффективность диагностики РПЖ путем применения методики прицельной параректальной биопсии ПЖ с использованием совмещенных изображений компьютерной томографии (КТ) и МРТ.

Материалы и методы

С февраля 2015 г. по март 2020 г. на базе отделения урологии Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений КТ и МРТ (fusion-биопсия под МРТ/КТ-контролем) была выполнена 95 пациентам.

Отбор пациентов осуществляли среди мужчин с подозрением на РПЖ, первично наблюдавшихся в Северо-Западном окружном научно-клиническом центре им. Л.Г. Соколова, а также направленных из различных лечебно-диагностических учреждений России. Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 7,7$ (45–75) года, средний уровень ПСА — $13,7 \pm 12,6$ (2,1–70,0) нг/мл.

Помимо общеклинических исследований всем пациентам выполняли МРТ органов малого таза с динамическим контрастированием с описанием подозрительных очагов по системе PI-RADS v2. Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие не менее одного подозрительного участка в структуре ПЖ, соответствующего 3–5 баллам по системе PI-RADS.

Пациенты ($n = 95$) были разделены на 4 группы в зависимости от показаний к прицельной параректальной биопсии.

В 1-ю группу ($n = 33$; 34,7 %) включены пациенты с невозможностью трансректального доступа: у 16 (48,5 %) больных отсутствовала прямая кишка после хирургического лечения рака прямой кишки; у 6 (18,2 %) имел место стеноз анального отверстия, не позволяющий ввести УЗ-датчик; у 11 (33,3 %) были другие причины (анальная трещина, осложненный геморрой, болезнь Гиршпрунга). Средний уровень ПСА в 1-й группе составил $19,83 \pm 16,99$ (5,9–70,0) нг/мл.

Во 2-ю группу ($n = 22$; 23,2 %) включены пациенты с подозрением на рецидив РПЖ после низкодозной брахитерапии с использованием изотопов ^{125}I . Рецидив РПЖ у таких пациентов заподозрен на основании роста уровня ПСА, среднее значение которого на момент включения в исследование составляло $3,72 \pm 1,66$ (2,1–8,4) нг/мл. Интервал времени между брахитерапией и биопсией составил в среднем $3,95 \pm 1,21$ года.

В 3-ю группу ($n = 28$; 29,5 %) включены пациенты с отрицательным результатом первичной стандартной биопсии под УЗ-контролем. Биопсию ПЖ этим пациентам выполняли в различных медицинских учреждениях. Во всех случаях им исходно была проведена стандартная 12-точечная random биопсия.

Показания для повторной биопсии были определены с учетом продолжающегося роста уровня ПСА и появления/выявления в ПЖ при МРТ органов малого таза очагов, соответствующих 3–5 баллам по системе PI-RADS. Средний уровень ПСА в 3-й группе перед выполнением повторной биопсии составлял $14,08 \pm 6,60$ (6,1–31,3) нг/мл, на момент проведения первичного исследования — $8,38 \pm 3,41$ (4,4–15,5) нг/мл. Прирост уровня ПСА с момента отрицательного результата первичной биопсии составил $5,70 \pm 3,85$ (1,5–15,8) нг/мл за $2,61 \pm 1,2$ (1–5) года.

В 4-ю группу ($n = 12$; 12,6 %) включены пациенты, не имевшие прямых медицинских показаний к выполнению именно прицельной параректальной биопсии под контролем КТ, но отдавшие свое предпочтение данному методу как наиболее, по их мнению, достоверному. Средний уровень ПСА в 4-й группе на момент проведения биопсии составлял $14,0 \pm 9,12$ (5,0–35,8) нг/мл.

Все процедуры выполняли под спинномозговой анестезией. В целях визуализации уретры мочевого пузыря дренировали катетером Фолея. Пациента укладывали на столе компьютерного томографа в положение, как при проведении низкодозной внутритканевой брахитерапии.

После обработки операционного поля устанавливали и фиксировали шаблон для введения биопсийной иглы, стандартно применяемый при выполнении брахитерапии РПЖ [24]. Шаблон представляет собой жесткую рентгенопрозрачную матрицу размером 100×80 мм с отверстиями, расположенными через 2,5 мм.

В отверстиях матрицы располагали 3–5 стандартных инъекционных игл 18G, с помощью которых

выставляли ориентировочные точки, определяющие границы ПЖ, — основание, апекс, уретра. После сканирования малого таза проводили коррекцию положения игл, получали координатные данные.

Для выполнения прицельной биопсии использовали специально разработанную компьютерную программу, совмещающую изображения МРТ и КТ. Серию изображений ПЖ, полученных в ходе предварительной МРТ органов малого таза, загружали в программу, содержащую полученные в реальном времени изображения КТ с координатными данными. Определяли ключевые точки (кости таза, уретра, апекс, основание ПЖ), по которым проводили совмещение (fusion) координат магнитно-резонансных (МР) изображений и координат КТ-изображений. Затем выполняли математическое преобразование группы подобия, учитывающее уравнивание числа снимков, масштаб, наклон и поворот каждого изображения в серии МР-изображений, относительно КТ-изображений.

В результате программной обработки получали серию совмещенных данных, которые могли быть преобразованы как в МР-, так и в КТ-изображения. Далее в МР-режиме подозрительные очаги помечали специальными метками, которые сохранялись при переводе серии в КТ-режим. Таким образом, данные МРТ использовались в системе координат компьютерного томографа, что позволяло выполнять прицельную биопсию [25].

С помощью стандартного биопсийного пистолета ProMag Ultra и биопсийной иглы 17G всем пациентам первым этапом осуществляли забор тканевого материала из всех подозрительных очагов. Из каждого очага получали от 1 до 4 фрагментов ткани.

В сомнительных случаях для контроля расположения иглы в зоне интереса выполняли контрольную КТ с заведенной в ПЖ биопсийной иглой и повторное совмещение КТ-изображений с данными МРТ.

После получения материала из подозрительных очагов всем пациентам также выполняли системную 12-точечную биопсию ПЖ — по 6 образцов из левой и правой долей. В случае подозрения на инвазию в семенные пузырьки проводили дополнительную биопсию из обоих семенных пузырьков.

После выполнения сначала прицельной, а затем системной «слепой» биопсии ПЖ получалось, что каждый пациент являлся «контролем самого себя» для оценки вероятности выявления РПЖ в зависимости от способа получения гистологического материала: только при прицельной биопсии, только при системной биопсии, а также как при системной, так и при прицельной биопсии.

Все полученные образцы были исследованы в патологоанатомическом отделении Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова. Дополнительно оценивали риск и частоту развития осложнений биопсии.

Результаты

При учете обоих методов биопсии РПЖ был выявлен у 71 (74,7 %) из 95 пациентов: в 1-й группе — у 27 (81,8 %) из 33, во 2-й — у 19 (86,4 %) из 22, в 3-й — у 17 (60,7 %) из 28, в 4-й — у 8 (66,7 %) из 12 (табл. 1).

При прицельной биопсии РПЖ диагностирован у 62 (65,2 %) пациентов, при системной — у 50 (52,6 %) ($p = 0,0005$). Детальный анализ показал, что среди 95 пациентов у 21 (22,1 %) РПЖ диагностирован только

Таблица 1. Верификация рака предстательной железы

Table 1. Verification of prostate cancer

Группа Group	Всего выявлено случаев рака предстательной железы Total number of prostate cancer cases			Прицельная биопсия Targeted biopsy			Системная биопсия Systematic biopsy		
	<i>n</i>	клинически значимый рак, <i>n</i> (%) clinically significant cancer, <i>n</i> (%)	клинически незначимый рак, <i>n</i> (%) clinically insignificant cancer, <i>n</i> (%)	<i>n</i>	клинически значимый рак, <i>n</i> (%) clinically significant cancer, <i>n</i> (%)	клинически незначимый рак, <i>n</i> (%) clinically insignificant cancer, <i>n</i> (%)	<i>n</i>	клинически значимый рак, <i>n</i> (%) clinically significant cancer, <i>n</i> (%)	клинически незначимый рак, <i>n</i> (%) clinically insignificant cancer, <i>n</i> (%)
1-я 1 st	27	22 (81,5)	5 (18,5)	26	22 (84,6)	4 (15,4)	21	17 (80,9)	4 (19,1)
2-я 2 nd	19	16 (84,2)	3 (15,8)	17	16 (94,1)	1 (5,9)	7	5 (71,4)	2 (28,6)
3-я 3 rd	17	14 (82,3)	3 (17,7)	16	13 (81,2)	3 (18,8)	14	11 (78,6)	3 (21,4)
4-я 4 th	8	6 (75,0)	2 (25,0)	3	3 (100)	0	8	6 (75,0)	2 (25,0)
Всего Total	71	58 (81,7)	13 (18,3)	62	54 (87,1)	8 (12,9)	50	39 (78,0)	11 (22,0)

при прицельной биопсии, у 9 (9,5 %) — только при системной биопсии (у всех этих пациентов отрицательный результат прицельной биопсии). У 41 (43,2 %) РПЖ выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии

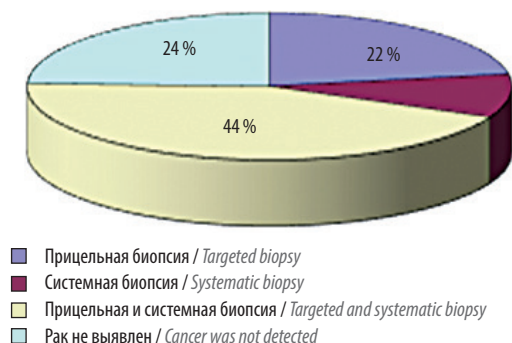


Рис. 1. Выявление рака предстательной железы в зависимости от способа биопсии

Fig. 1. Prostate cancer detection rates with different biopsy techniques

(рис. 1).

Клинически значимый рак (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7) при прицельной биопсии у пациентов вне зависимости от группы был верифицирован в 84,5 % случаев, при системной

биопсии — в 70,4 %. Прицельная биопсия показала большие чувствительность и специфичность по отношению к системной биопсии в вопросе выявления именно клинически значимого РПЖ (табл. 2). Отсутствие достоверной значимости в 4-й группе, вероятно, связано с малым объемом выборки, во 2-й группе — также с недостаточной чувствительностью системной биопсии.

В случае верификации РПЖ обнаружена положительная корреляция оценки по системе PI-RADS с индексом Глисона у пациентов всех групп вне зависимости от способа биопсии (прицельная/системная). Клинически значимый РПЖ был выявлен у 58 (61,0 %) из 95 пациентов. При этом чем больше балл по системе PI-RADS, тем выше частота диагностики клинически значимого рака: в очагах с оценкой по системе PI-RADS 3 балла РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 был верифицирован у 13 (48,1 %) из 27 пациентов; в очагах с PI-RADS 4 — у 28 (59,6 %) из 47 пациентов; в очагах с PI-RADS 5 — у 17 (81,0 %) из 21 пациента ($p = 0,001$) (табл. 3).

Индекс Глисона в подгруппе пациентов с выявленным РПЖ при прицельной биопсии, но не обнаруженным в ходе системной биопсии ($n = 21$), и наоборот ($n = 9$), также значимо различался ($p = 0,004$, критерий Манна–Уитни) (рис. 2).

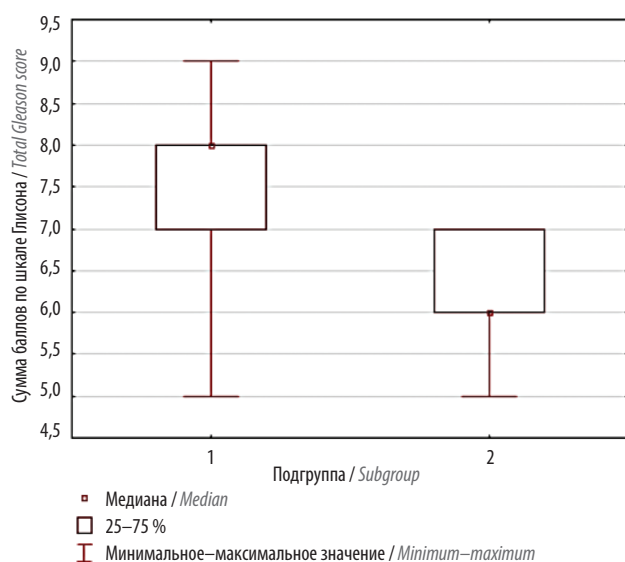
Таблица 2. Частота верификации клинически значимого рака предстательной железы

Table 2. Frequency of verification of clinically significant prostate cancer

Группа Group	Биопсия Biopsy	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	<i>p</i>
Всего пациентов ($n = 95$) All patients ($n = 95$)	Прицельная Targeted	93,1 (54/58)	78,4 (29/37)	<0,0001
	Системная Systematic	67,2 (39/58)	70,3 (26/37)	0,0007
1-я ($n = 33$) 1 st ($n = 33$)	Прицельная Targeted	100 (22/22)	63,6 (7/11)	0,0008
	Системная Systematic	77,3 (17/22)	63,6 (7/11)	0,052
2-я ($n = 22$) 2 nd ($n = 22$)	Прицельная Targeted	100 (16/16)	83,3 (5/6)	0,0002
	Системная Systematic	31,3 (5/16)	66,7 (4/6)	1,0
3-я ($n = 28$) 3 rd ($n = 28$)	Прицельная Targeted	92,9 (13/14)	78,6 (11/14)	0,0003
	Системная Systematic	78,6 (11/14)	78,6 (11/14)	0,007
4-я ($n = 12$) 4 th ($n = 12$)	Прицельная Targeted	50,0 (3/6)	100 (6/6)	0,182
	Системная Systematic	100 (6/6)	66,7 (4/6)	0,061

Таблица 3. Диагностика клинически значимого рака предстательной железы в зависимости от оценки по системе PI-RADS по данным магнитно-резонансной томографии**Table 3.** Diagnostics of clinically significant prostate cancer depending on the PI-RADS score based on magnetic resonance imaging data

Балл по системе PI-RADS PI-RADS score	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Всего выявлено случаев рака предстательной железы, <i>n</i> (%) Total number of prostate cancer cases detected, <i>n</i> (%)	Число случаев с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 , <i>n</i> (%) Number of patients with total Gleason score ≥ 7 , <i>n</i> (%)
3	27	19 (70,4)	13 (48,1)
4	47	34 (72,3)	28 (59,6)
5	21	18 (85,7)	17 (81,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	95	71 (74,8)	58 (61,1)

**Рис. 2.** Сумма баллов по шкале Глисона у пациентов с раком предстательной железы, выявленным только одним способом биопсии: 1 – при прицельной биопсии; 2 – при системной биопсии**Fig. 2.** Total Gleason score in patients with prostate cancer detected using only one biopsy technique: 1 – using targeted biopsy; 2 – using systematic biopsy

Наибольшая разница результатов между прицельной и системной биопсией оказалась у пациентов 2-й группы (рецидив РПЖ после брахитерапии), в которой клинически значимый РПЖ в ходе прицельной биопсии был выявлен у 16 (72,7 %) пациентов, а при системной – всего у 3 (13,6 %). При этом при системной биопсии не верифицировано клинически значимого РПЖ, который не был бы выявлен при прицельной биопсии. Дальнейшие исследования могут послужить основой для проведения в будущем у таких пациентов фокальной терапии РПЖ.

В 3-й группе РПЖ был верифицирован у 17 (60,7 %) из 28 пациентов. При этом в 13 (76,5 %) случаях РПЖ был выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии, в 1 (5,9 %) – только при системной биопсии, в 3 (17,6 %) – только при прицельной. С учетом

полученных данных дальнейшие исследования позволят рассмотреть вопрос о выполнении у таких пациентов **только** прицельной биопсии для снижения количества вколов и, как следствие, уменьшения риска осложнений при сохранении высокого уровня диагностики.

В 4-й группе пациентов ($n = 12$) большую эффективность в диагностике РПЖ, в том числе и клинически значимого, показала системная биопсия. Так, при системной биопсии РПЖ выявлен у 8 (66,7 %) пациентов, при этом у 6 (50,0 %) из них подтвержден клинически значимый рак. При прицельной биопсии РПЖ верифицирован у 6 (50,0 %) пациентов, у 3 (25 %) из них – клинически значимый. С учетом полученных данных следует, что проведение прицельной параректальной биопсии ПЖ под контролем КТ должно проводиться строго по медицинским показаниям, а не основываться только на предпочтении пациента именно этому виду биопсии.

При анализе результатов прицельной, системной биопсии и сочетания обоих методов вероятность выявления РПЖ оказалась достоверно не связана с количеством подозрительных, по данным МРТ, очагов (табл. 4).

Наиболее часто РПЖ был подтвержден при наличии очага с оценкой по системе PI-RADS 5 баллов – в 18 (85,7 %) из 21 случая, при PI-RADS 4 – в 34 (72,3 %) из 47, при PI-RADS 3 – в 19 (70,4 %) из 27 (рис. 3).

У 88 (92,6 %) пациентов в ходе биопсии и в постбиопсийном периоде осложнений не наблюдалось. Возникшие осложнения и их частота не отличались от таковых при стандартной биопсии под УЗ-контролем. У 2 (2,1 %) мужчин отмечалась макрогематурия, которая была купирована консервативно. У 1 (1,1 %) больного наблюдалось выделение крови из прямой кишки сразу после выполнения биопсии. После 2-часового тампонирования признаков продолжающегося кровотечения не отмечалось. Уретральный катетер оставляли на сутки в связи с применением спинальной анестезии и риском развития острой задержки мочеиспускания

Таблица 4. Вероятность подтверждения рака предстательной железы в зависимости от количества подозрительных очагов
Table 4. Probability of prostate cancer confirmation depending on the number of suspicious lesions

Количество очагов PI-RADS 3–5 Number of PI-RADS 3–5 lesions	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Сочетание прицельной и системной биопсии, <i>n</i> (%) Targeted biopsy + systematic biopsy, <i>n</i> (%)	Прицельная биопсия, <i>n</i> (%) Targeted biopsy, <i>n</i> (%)	Системная биопсия, <i>n</i> (%) Systematic biopsy, <i>n</i> (%)
1	53	42 (79,2)	37 (69,8)	32 (60,4)
2	26	17 (65,4)	14 (53,8)	10 (38,5)
3	16	12 (75,0)	11 (68,8)	8 (50,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	95	71 (74,7) <i>p</i> = 0,42	62 (65,3) <i>p</i> = 0,35	50 (52,6) <i>p</i> = 0,18

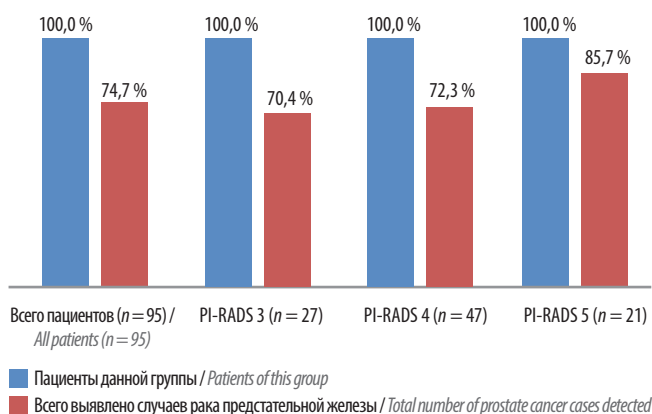


Рис. 3. Частота выявления рака предстательной железы в зависимости от оценки по системе PI-RADS
Fig. 3. Prostate cancer detection rates depending on the PI-RADS score

в раннем постбиопсийном периоде. У 2 (2,1 %) пациентов острая задержка мочеиспускания была диагностирована в течение первых суток после удаления уретрального катетера. У 1 мужчины самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме после однократной катетеризации мочевого пузыря. У 1 больного самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, в результате чего была выполнена троакарная цистостомия. Инфекционные осложнения отмечены у 2 (2,1 %) больных: в 1 случае в раннем периоде после биопсии развился острый простатит, в 1 — острый эпидидимит. Проводилось консервативное лечение с положительным эффектом. Срок нахождения пациентов в стационаре составил в среднем $2,6 \pm 1,08$ (2–5) дня. Установлено, что количество точек для биопсии у пациентов с развитием осложнений и без них значительно не различалось ($p = 0,832$). Не выявлено корреляции числа точек для биопсии со сроками нахождения пациентов в стационаре ($p = 0,82$).

Продолжительность процедуры составила в среднем 25 (20–40) мин. Среднее количество столбиков ткани ПЖ, полученных при биопсии, составило $14 \pm 1,5$ (13–22).

По данным гистологического исследования ткань ПЖ в 1-й группе получена в 87,5 % столбиков, во 2, 3 и 4-й группах — в 91,5; 95,0 и 94,9 % случаев соответственно. Самую низкую «точность попаданий» в ПЖ у пациентов 1-й группы можно объяснить большей «подвижностью» ПЖ в результате ее повышенной мобилизации, обусловленной разрушением связочного аппарата во время выделения прямой кишки в ходе операций на органах малого таза (эта особенность была отмечена и в ходе самой процедуры).

Обсуждение

Традиционно материал для морфологического исследования получают при пункционной биопсии ПЖ под УЗ-контролем. Однако метод имеет определенные ограничения (недостаточные чувствительность и специфичность, особенно при локализации опухолевого очага в апикальной и транзитной зонах, передних рогах периферической зоны). Кроме этого, больные с отрицательным результатом первичной биопсии имеют в дальнейшем 20–30 % риск подтверждения диагноза, при этом вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии под УЗ-контролем не превышает 10 %.

Наибольшей чувствительностью (44–87 %) при выявлении клинически значимого РПЖ среди лучевых методов диагностики обладает мультипараметрическая МРТ. В случае отсутствия подозрительных очагов по данным мультипараметрической МРТ вероятность выявления РПЖ при гистологическом исследовании биопсийного материала минимальна. Методика выполнения биопсии под МР-контролем имеет ряд недостатков, которые ограничивают рутинное применение этого метода.

Методика прицельной биопсии ПЖ с использованием совмещения изображений МРТ с данными УЗИ (fusion-биопсия) решает ряд этих проблем. Однако трансректальный доступ, который требуется как при биопсии под УЗ-контролем (в том числе, в варианте fusion), так и при исследовании, выполняемом под МР-контролем,

может быть затруднен или невозможен при ряде заболеваний или отсутствии прямой кишки.

Прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ позволяет во многом преодолеть вышеописанные сложности и недостатки.

Среднее время процедуры fusion-биопсии под МРТ/КТ-контролем составило 25 мин, что, по нашему мнению, является допустимым.

Одно из основных преимуществ параректальной биопсии ПЖ под КТ-контролем — возможность ее применения у пациентов с противопоказаниями к трансректальному доступу.

Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений КТ и МРТ обладает большей эффективностью при выявлении РПЖ, по сравнению с системной биопсией, и, что имеет особое значение, именно клинически значимого РПЖ. При выполнении прицельной биопсии клинически значимый РПЖ был выявлен у 54 (56,8 %) из 95 пациентов, при системной — у 39 (41,1 %). Это указывает на необходимость при проведении системной биопсии дополнительно выполнять прицельную.

Вероятность наличия РПЖ у пациентов при выявлении в ПЖ очагов с PI-RADS 5 составила 85,7 %. Полученные данные подтвердили корреляцию градации участка по системе PI-RADS со значением индекса Глисона: при PI-RADS 5 вероятность обнаружения

клинически значимого РПЖ составляет около 90 %, что полностью совпадает с данными литературы [16–18, 25, 26].

Различий в частоте верификации РПЖ в зависимости от количества подозрительных участков по данным МРТ не получено. У пациентов с отрицательным результатом первичной биопсии ПЖ при наличии у них подозрительного очага PI-RADS 3–5 следует рассматривать вопрос о выполнении только прицельной биопсии.

Прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений КТ и МРТ обладает приемлемым профилем безопасности.

Из относительных недостатков предлагаемой методики следует отметить применение спинномозговой анестезии и выполнение катетеризации мочевого пузыря, что влечет за собой ограничения для проведения процедуры в амбулаторных условиях.

Заключение

Параректальный доступ с использованием совмещенных МР- и КТ-изображений у пациентов с невозможностью трансректального доступа позволяет выполнять прицельную биопсию ПЖ. Сочетание преимуществ МРТ и возможностей КТ в диагностике РПЖ позволяет проводить прицельную биопсию из трудно доступных при УЗ-контроле зон ПЖ, а также повышает эффективность выявления клинически значимых (индекс Глисона ≥ 7) опухолей ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb. Perspect Med 2018;8(12). DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. 184 с. Доступно по: <http://www.gks.ru> на 19.02.2020. [State of oncological care in Russia in 2007. Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGU MNI OI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii, 2008. 184 p. Available at: <http://www.gks.ru>. Accessed: 19.02.2020. (In Russ.)].
4. Bell K.J.L., Del Mar C., Wright G. et al. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. Int J Cancer 2015;137(7):1749–57. DOI: 10.1002/ijc.29538.
5. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU. Guideline. Prostate cancer. 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
6. Valerio M., Ahmed H.U., Emberton M. et al. The Role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2014;66(4):732–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.048.
7. Hambrock T., Diederik H.S., Hoeks C. et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. J Urol 2009;183(2):520–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.022.
8. Margel D., Yap S.A., Lawrentschuk N. et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. J Urol 2012;187(4):1247–52. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.112.
9. Lemaitre L., Puech P., Poncelet E. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol 2009;19(2):470–80. DOI: 10.1007/s00330-008-1153-0.
10. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 2001;166(5):1679–83.
11. Shariat S.F., Roehrborn C.G. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol 2008;10(4):262–80.
12. Ukimura O., Coleman J.A., de la Taille A. et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. Eur Urol 2013;63(2):214–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.033.
13. Serefoglu E.C., Altinova S., Ugras N.S. et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection

- of prostate cancer? Can Urol Assoc J 2013;7(5–6):293–8. DOI: 10.5489/cuaj.11224.
14. Roehrborn C.G., Pickens G.J., Sanders J.S. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. Urology 1996;47(3):347–52. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)80451-8.
 15. Rud E., Baco E., Eggesbø H.B. MRI and ultrasound-guided prostate biopsy using soft image fusion. Anticancer Res 2012;32(8):3383–9.
 16. Kayano P.P., Carneiro A., Castilho T.M.L. et al. Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. Intl Braz J Urol 2018;44(6):1106–13. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0552.
 17. Lai W.J., Wang H.K., Liu H.T. et al. Cognitive MRI-TRUS fusion-targeted prostate biopsy according to PI-RADS classification in patients with prior negative systematic biopsy results. J Chin Med Assoc 2016;79(11):618–24. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.05.004.
 18. Hambrock T., Fütterer J.J., Huisman H.J. et al. Thirty-two-channel coil 3T magnetic resonance-guided biopsies of prostate tumor suspicious regions identified on multimodality 3T magnetic resonance imaging: technique and feasibility. Invest Radiol 2008;43(10):686–94. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31817d0506.
 19. Sidelsky S., Setia S., Vourganti S. Spatial tracking of targeted prostate biopsy locations: moving towards effective focal partial prostate gland ablation with improved treatment planning. Curr Urol Rep 2017;18(12):93. DOI: 10.1007/s11934-017-0741-4.
 20. Verma S., Choyke P.L., Eberhardt S.C. et al. The current state of MR imaging-targeted biopsy techniques for detection of prostate cancer. Radiology 2017;285(2):343–6. DOI: 10.1148/radiol.2017161684.
 21. Maggi M., Panebianco V., Mosca A. Prostate imaging reporting and data system 3 category cases at multiparametric magnetic resonance for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 2020;6(3):463–78. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.014.
 22. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. [Clinical recommendations. Coloproctology. Ed.: Yu.A. Shelygina. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 528 p. (In Russ.)].
 23. Горелов В.П., Горелов С.И., Артюшкин А.В., Гудкин Г.В. Патент № 130854 Российская Федерация, МПК А61N5/00. Установка для инсталляции радиоактивных имплантатов: № 2011138819/14: опубликовано 10.08.2013. 9 с. [Gorelov V.P., Gorelov S.I., Artyushkin A.V., Gudkin G.V. Patent of the Russian Federation No. 130854, MPK A61N5/00. Device for the installation of radioactive implants: No. 2011138819/14: published on 10.08.2013. 9 p. (In Russ.)].
 24. Горелов В.П., Ратников В.А., Маргарянц Н.Б. и др. Патент № 2657200 Российская Федерация, МПК А61B5/55, А61B6/03, А61B10/02. Способ параректальной прицельной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии: № 2017100580: опубликовано 08.06.2018. 9 с. [Gorelov V.P., Ratnikov V.A., Margaryants N.B. Patent of the Russian Federation No. 2657200, MPK A61B5/55, A61B6/03, A61B10/02. Technique of targeted pararectal prostate biopsy guided by computed tomography/magnetic resonance imaging: No. 2017100580: published on 08.06.2018. 9 p. (In Russ.)].
 25. Jelidi A., Ohana M., Labani A. et al. Prostate cancer diagnosis: efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. Eur J Radiol 2017;86:127–34. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.11.016.
 26. Mozer P., Roupřet M., Le Cossec C. et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. BJU Int 2014;115(1):50–7. DOI: 10.1111/bju.12690.

Вклад авторов

А.А. Копылов: выполнение части исследований, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
В.П. Горелов: выполнение части исследований, обзор публикаций по теме статьи;
Н.Б. Маргарянц: разработка программного обеспечения для совмещения изображений МРТ и КТ;
С.И. Горелов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.A. Kopylov: performed part of the examinations, performed data collection and analysis, reviewing of publications of the article's theme;
V.P. Gorelov: performed part of the examinations, reviewing of publications of the article's theme;
N.B. Margaryants: developed software for combining MRI and CT images;
S.I. Gorelov: developed the study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Копылов / A.A. Kopylov: <https://orcid.org/0000-0001-5797-068X>
В.П. Горелов / V.P. Gorelov: <https://orcid.org/0000-0003-4829-7029>
Н.Б. Маргарянц / N.B. Margaryants: <https://orcid.org/0000-0002-3767-3618>

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 «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 12 от 24.12.2018.

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 L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia. Protocol No. 12 dated 24.12.2018.

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

Статья поступила: 06.11.2020. Принята к публикации: 14.12.2020.

Article submitted: 06.11.2020. Accepted for publication: 14.12.2020.

Рецензия на статью «Параректальная fusion-биопсия предстательной железы под контролем компьютерной томографии»

Review of the article “Computed tomography-guided pararectal prostate fusion biopsy”

Целью работы явилось повысить эффективность диагностики рака предстательной железы путем применения параректальной биопсии предстательной железы под контролем компьютерной томографии (КТ) с использованием fusion-технологии изображений КТ и магнитно-резонансной томографии. Методика параректального доступа к предстательной железе известна с 90-х годов прошлого столетия благодаря разработке доктором Куртвелисом технологии параректальной низкодозной брахитерапии предстательной железы под контролем КТ. Технология не получила широкого распространения в мире благодаря тому, что в сравнении с брахитерапией под ультразвуковым контролем является экономически более затратной. Однако ряд клиник, в том числе в нашей стране, до сих пор успешно применяет этот метод. Метод

параректального доступа под контролем КТ безусловно имеет неоспоримые преимущества в тех случаях, когда по тем или иным причинам невозможно осуществить ректальный доступ. Успешное применение авторами статьи fusion-технологии изображений КТ и магнитно-резонансной томографии значительно повышает эффективность таргетной биопсии, особенно в группе пациентов с отрицательным результатом предшествующей традиционной биопсии предстательной железы. В целом высокий процент положительных результатов биопсии предстательной железы показывает, что метод является высокоэффективным.

А.В. Зырянов, д.м.н.
(ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России)

Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, А.А. Крашенинников³, К.М. Ньюшко⁴, Н.В. Воробьев^{3, 5}, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Московский 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;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день остается одним из наиболее актуальных вопросов онкологии. В России ежегодно увеличиваются заболеваемость и смертность от РПЖ. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ мужчин является самым высоким среди всех злокачественных новообразований в России и составляет 87,7 % за 10 лет (с 2008 по 2018 г.). Около трети больных с впервые выявленным РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования. В данной статье приведены результаты хирургического лечения больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель исследования — оценка показателей выживаемости больных РПЖ высокого риска прогрессирования после хирургического лечения. Анализ факторов прогноза, влияющих на показатели выживаемости больных данной категории.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 1507 больных РПЖ высокого риска прогрессирования, которым выполняли хирургическое лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена. Для определения степени влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости после хирургического лечения больных распределили по группам (наличие одного или нескольких факторов: уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 8–10 и клиническая стадия cT3–4).

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Показатели 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости в общей группе больных составили 57,4 %, 5-летней общей и опухолевоспецифической выживаемости — 94,4 и 97,7 % соответственно. В зависимости от наличия и количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ биохимический рецидив регистрировали с различной частотой, также выявлены различия показателей выживаемости ($p < 0,0001$). В зависимости от числа неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ частота выявления местного рецидива и прогрессирования также различалась: по мере увеличения количества неблагоприятных факторов прогноза показатели выживаемости снижались.

Заключение. Для определения рациональной лечебной тактики после хирургического лечения больных РПЖ высокого риска рекомендовано использовать расширенную классификацию (в зависимости от количества неблагоприятных факторов), поскольку количество факторов прогноза оказывает влияние на показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, хирургическое лечение, онкологические результаты, фактор прогноза

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Ньюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология 2020;16(4):99–111.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111



Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors

B.Ya. Alekseev^{1, 2}, A.A. Krashennnikov³, K.M. Nyushko⁴, N.V. Vorobyev^{3, 5}, A.D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

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

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) remains one of the most relevant problems in oncology. The incidence and mortality of PCa is constantly rising in Russia. The rate of annual increase in the number of new PCa cases is the highest among all malignancies in Russia and reaches 87.7 % over 10 years (from 2008 to 2018). Approximately one-third of patients have high-risk PCa. This article analyzes the outcomes of surgical treatment in high-risk PCa patients.

Objective: to evaluate survival of patients with high-risk PCa after surgical treatment and analyze prognostic factors affecting survival.

Materials and methods. This retrospective study included 1507 high-risk PCa patients who have undergone surgical treatment at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Study participants were divided into groups to assess the effect of preoperative prognostic factors on patient survival after surgery. The following factors were analyzed: level of prostate specific antigen >20 ng/mL, Gleason score 8–10, and cT3–4 clinical stage.

Results. Median follow-up time was 58 months. The five-year biochemical relapse-free survival rate in the general group was 57.4 %; five-year overall and cancer-specific survival rates were 94.4 % and 97.7 %, respectively. The incidence of biochemical relapses and survival rates depended on the presence and number of risk factors in the groups studied ($p < 0.0001$). The frequency of local relapses and disease progression also depended on the number of risk factors: the more poor prognostic factors the patient had, the lower was the survival.

Conclusion. To find an optimal treatment strategy for high-risk PCa patients after surgery, we recommend using an extended classification (depending on the number of risk factors), since the number of prognostic factors affects survival rates.

Key words: prostate cancer, high risk, surgical treatment, cancer outcomes, prognostic factor

For citation: Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):99–111. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии. Ежегодно в мире впервые выявляют более миллиона случаев РПЖ, при этом регистрируют около 366 случаев смерти по причине прогрессирования заболевания [1]. В России также ежегодно увеличиваются заболеваемость и смертность от РПЖ. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,9 % от всех диагностированных злокачественных новообразований у мужчин, а в группе мужчин старше 60 лет данный показатель увеличивается до 18,4 % [2, 3]. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ мужчин является самым высоким среди всех злокачественных новообразований в России и составляет 87,7 % за 10 лет (с 2008 по 2018 г.). В 2019 г. в России показатель заболеваемости РПЖ составил 176,3 на 100 тыс. мужчин [4]. Среди впервые выявленного РПЖ в 2019 г. у 20,7 % больных диагностированы местно-распространенные опухоли, у 59,7 % — локализованный РПЖ, у 18,7 % — метастатический.

Необходимо отметить, что у части больных локализованным РПЖ верифицируют низкодифференцированный рак (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10) или выявляют значительное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) (>20 нг/мл). Поскольку каждый из вышеперечисленных факторов в отдельности позволяет классифицировать заболевание как РПЖ высокого риска прогрессирования, следует предположить,

что около трети больных с впервые диагностированным неметастатическим РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования.

Показатель смертности мужского населения от РПЖ занимает 3-е место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (25,9 %), рака желудка (10,4 %) и составляет 8,2 %. Тактика лечения больных РПЖ определяется на мультидисциплинарном консилиуме с участием онколога-хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта в присутствии пациента, где разъясняются все преимущества и недостатки каждого из методов лечения [5]. Возможными вариантами терапии у данной категории пациентов являются хирургическое лечение [6–8] на 1-м этапе или гормонолучевая терапия [9–11].

В данной статье приведены результаты хирургического лечения больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель исследования — оценить показатели выживаемости больных РПЖ высокого риска прогрессирования после хирургического лечения, проанализировать факторы прогноза, оказывающие влияние на показатели выживаемости больных данной категории.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 2255 больных РПЖ. В настоящее исследование были включены 1507 больных локализованным или местно-распространенным РПЖ с высоким риском прогрессирования. К группе высокого риска относили больных с наличием 1, 2 или нескольких

неблагоприятных предоперационных факторов: начальный уровень ПСА >20 нг/мл, клиническая стадия $\geq T2c$ или наличие низкодифференцированной опухоли (индекс Глисона >7; ISUP 4–5). Всем больным проводили хирургическое лечение в период с 1998 по 2019 г. Радикальную простатэктомию (РПЭ) выполняли позадилобным доступом, всем больным проводили тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ). Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики больных раком предстательной железы до хирургического лечения

Table 1. Characteristics of prostate cancer patients before surgical treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body mass index (range), kg/m ²	27,8 ± 4 (17,9–45,9)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63,3 ± 6,3 (41–80)
Средний начальный уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean baseline level of prostate-specific antigen (range), ng/mL	20,6 (0,2–394)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):	
cT1a–c	26 (1,7)
cT2a–b	78 (5,2)
cT2c	867 (57,5)
cT3a	311 (20,7)
cT3b	220 (14,6)
cT4	5 (0,3)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
≤6 (ISUP 1)	606 (40,2)
7 (3 + 4) (ISUP 2)	368 (24,4)
7 (4 + 3) (ISUP 3)	204 (13,5)
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5) (ISUP 4)	179 (11,9)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5) (ISUP 4)	
9–10 (ISUP 5)	105 (7,0)
дифференцировка не определена unknown	45 (3,0)

Процент биоптатов, в которых выявлен рак (процент положительных биоптатов), определен у 994 (66,0 %) больных. Медиана числа положительных биоптатов составила 52,3 %, среднее значение — 59,3 ± 30,2 (5,6–100) %. У 232 (15,4 %) больных при биопсии предстательной железы во всех 100 % биоптатов выявили рак, у 263 (17,5 %) пациентов доля биоптатов, в которых верифицировали рак, составила 50,1–99 %. У 135 (9,0 %) больных данный показатель составил ровно 50 %, у 361 (24,0 %) — менее 50 %.

Для определения степени влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости после хирургического лечения больные РПЖ высокого

риска были распределены по группам с использованием следующих критериев: уровень ПСА >20 нг/мл или ≤20 нг/мл; дифференцировка опухоли по шкале Глисона после биопсии 8–10 баллов или ≤7 баллов (ISUP 4–5 или 1–3); клиническая стадия cT3–4 или cT1–2.

В группе условно «благоприятного прогноза» у больных выявляли только 1 фактор (ПСА >20 нг/мл, или дифференцировка опухоли по шкале Глисона после биопсии 8–10 баллов, или клиническая стадия cT3–4). В группе условно «промежуточного прогноза» у больных диагностировали 2 из 3 факторов прогноза, в группе условно «неблагоприятного» — комбинацию всех 3 факторов. Отдельно выделена группа больных, у которых по данным предоперационного обследования выявляли локализованную опухоль предстательной железы с поражением обеих долей (клиническая стадия cT2c), но без наличия других неблагоприятных факторов (табл. 2).

Распределение больных в группах в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли представлено в табл. 3.

Таким образом, мы подразделили больных РПЖ высокого риска прогрессирования в зависимости от наличия 1, 2 или 3 неблагоприятных факторов прогноза (или отсутствия неблагоприятных факторов в группе больных локализованным РПЖ cT2c). Предполагается, что показатели выживаемости без рецидива или прогрессирования РПЖ у этих больных будут различаться, а комплексный анализ факторов прогноза позволит более рационально подходить к выбору тактики лечения у каждого пациента.

Результаты

В результате планового морфологического исследования у 3 больных не выявлено очагов злокачественной опухоли в ткани предстательной железы, у 585 (38,8 %) больного верифицирован локализованный, у 919 (61,0 %) — местно-распространенный РПЖ. Метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) диагностированы при плановом исследовании операционного материала у 431 (28,6 %) пациента, причем в этой группе только у 26 (6,0 %) больных РПЖ оказался локализованным, а у остальных 405 (94,0 %) — местно-распространенным (табл. 4).

По данным предоперационного стадирования локализованный РПЖ выявлен у 971 (64,4 %) больного. Однако при гистологическом исследовании операционного материала практически у половины из этих больных верифицирован местно-распространенный РПЖ — у 478 (49,2 %), а локализованный рак подтвержден лишь у 493 (50,8 %) больных. У 174 (18,7 %) больных из этой группы при плановом гистологическом исследовании выявлены метастазы в регионарных ЛУ. Таким образом, недооценка распространенности

Таблица 2. Группы больных раком предстательной железы в зависимости от комбинации предоперационных факторов прогноза

Table 2. Groups of prostate cancer patients depending on the combination of preoperative prognostic factors

Группа Group	Фактор Factor			n	%
	Уровень простатического специфического антигена ПСА >20 нг/мл Prostate-specific antigen >20 ng/mL	cT3–4	Сумма баллов по шкале Глисона 8–10 Total Gleason score 8–10		
Только cT2c Only cT2c	–	–	–	608	40,4
1 фактор 1 factor	±	±	±	528	35,0
2 фактора 2 factors	±	±	±	282	18,7
3 фактора 3 factors	+	+	+	89	5,9

Таблица 3. Характеристики больных раком предстательной железы высокого риска в группах, n (%)

Table 3. Characteristics of high-risk prostate cancer patients in the groups studied, n (%)

Характеристика Characteristic	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)
Клиническая стадия: Clinical stage:				
cT1a–c	–	26 (4,9)	–	–
cT2a–b	–	72 (13,7)	6 (2,1)	–
cT2c	608 (100)	229 (43,3)	30 (10,6)	–
cT3a	–	145 (27,5)	134 (47,5)	32 (36)
cT3b	–	55 (10,4)	109 (38,7)	55 (61,8)
cT4	–	1 (0,2)	3 (1,1)	2 (2,2)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				
≤6	343 (56,4)	205 (38,8)	59 (20,9)	–
7 (3 + 4)	166 (27,3)	128 (24,2)	71 (25,3)	–
7 (4 + 3)	72 (11,9)	77 (14,6)	50 (17,7)	–
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5)	–	72 (13,7)	52 (18,4)	55 (61,8)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5)	–	29 (5,5)	42 (14,8)	34 (38,2)
9–10	–	17 (3,2)	8 (2,9)	–
дифференцировка не определена unknown	27 (4,4)	–	–	–

опухолевого процесса имела место у 49,2 % больных. По данным предоперационного обследования местнораспространенные формы РПЖ диагностированы у 536 (35,6 %) больных. При анализе результатов планового гистологического исследования операционного материала у 95 (17,7 %) больных диагностирован локализованный РПЖ, при этом в 16 (3 %) случаях имела место инвазия опухоли в капсулу железы без инвазии парапростатической клетчатки. В данной группе при гистологическом исследовании инвазия опухоли за пределы капсулы железы (pT3a) выявлена

в 133 (24,8 %) случаях, инвазия в строму семенных пузырьков (pT3b) – в 279 (52,1 %), инвазия скелетных мышц или шейки мочевого пузыря (pT4) – в 29 (5,4 %). У 257 (47,9 %) больных из данной группы диагностированы метастазы в регионарных ЛУ. Таким образом, степень гиперстадирования РПЖ при предоперационном обследовании составила 17,7 %.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования ЛУ. Среднее количество удаленных ЛУ в общей группе составило $23 \pm 10,4$ (2–71), медиана – 23; метастазы в ЛУ диагностированы у 431 (28,6 %) больного.

Таблица 4. Распределение больных раком предстательной железы в зависимости от патоморфологической стадии

Table 4. Distribution of prostate cancer patients depending on their pathomorphological stage

Стадия рака предстательной железы pT pT stage of prostate cancer	n	%
Локализованная: Localized:		
pT0	3	0,2
pT2a	16	1,1
pT2b	35	2,3
pT2c	534	35,4
Местно-распространенная: Locally advanced:		
pT3a	361	24
pT3b	520	34,5
pT4	38	2,5
pN1	431	28,6

Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $4,14 \pm 4,9$ (1–28), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения, т.е. соотношение числа метастазов к общему количеству удаленных ЛУ у 1 больного, умноженное на 100 %, составила $17,0 \pm 18,5$ (1,8–100) %, медиана – 10 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 248 (57,5 %) из 431 случая. Положительный хирургический край (ПХК) выявлен у 219 (14,5 %) больных (табл. 5).

При анализе количества удаленных ЛУ в зависимости от объема ТЛАЭ выявлены следующие различия. При выполнении стандартной ТЛАЭ среднее количество удаленных ЛУ составило $13 \pm 6,1$ (2–38), медиана – 13; метастазы в ЛУ диагностированы у 73 (17,5 %) больных. Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $2,9 \pm 2,9$ (1–17), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения ЛУ у 1 больного составила $22,6 \pm 21$ (3,2–100) %, медиана – 15 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 32 (43,8 %) из 73 случаев (см. табл. 5).

После выполнения расширенной ТЛАЭ среднее количество удаленных ЛУ составило $27 \pm 9,2$ (5–71), медиана – 26; метастазы в ЛУ диагностированы у 358 (32,9 %) больных. Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $4,4 \pm 5,2$ (1–28), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения ЛУ у 1 больного составила $15,9 \pm 17,7$ (1,8–100) %, медиана – 8,9 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 216 (60,3 %) из 358 случаев (см. табл. 5).

По данным проведенного анализа (U-критерий Манна–Уитни) подтверждено, что при выполнении расширенной ТЛАЭ удаляется больше ЛУ, что позволяет практически в 2 раза увеличить частоту выявления лимфогенных метастазов ($p < 0,001$). Тем не менее не достигнуты статистически значимые различия количества выявленных метастазов у 1 больного в зависимости от объема ТЛАЭ. Наиболее часто (31,7 %) лимфогенные метастазы выявляли в наружных

Таблица 5. Количество удаленных ЛУ, частота выявления метастазов и другие характеристики в зависимости от объема ТЛАЭ

Table 5. Number of lymph nodes removed, frequency of metastasis detection, and other characteristics depending on the volume of pelvic lymphadenectomy

Характеристика Characteristic	Общая группа (n = 1507) General group (n = 1507)	Стандартная ТЛАЭ (n = 418) Standard PLAE (n = 418)	Расширенная ТЛАЭ (n = 1089) Extended PLAE (n = 1089)	p
Среднее число удаленных ЛУ Mean number of LNs removed	23	13	27	<0,001
Медиана удаленных ЛУ Median number of LNs removed	23	13	26	<0,001
Частота выявления метастазов, % Frequency of metastasis detection, %	28,6	17,5	32,9	<0,001
Среднее число выявленных метастазов у 1 больного Mean number of detected metastases in 1 patient	4,14	2,9	4,4	0,07
Медиана выявленных метастазов у 1 больного Median number of detected metastases in 1 patient	2	2	2	0,07
Плотность метастатического поражения ЛУ, % Density of metastatic LN lesions, %	17,0	22,6	15,9	<0,001
Частота выявления инвазии за капсулу ЛУ, % Frequency of invasion beyond the LN capsule, %	57,5	43,8	60,3	0,009

Примечание. ЛУ – лимфатический узел; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия.

Note. LN – lymph node; PLAE – pelvic lymphadenectomy.

подвздошных ЛУ. В obturatorных и внутренних подвздошных — в 29,8 и 23,5 % случаев соответственно. Реже всего метастазы локализовались в общих подвздошных (12,8 %) и пресакральных (2,2 %) ЛУ.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования в группах. Далее представлены результаты планового гистологического исследования операционного материала в группах больных РПЖ в зависимости от количества неблагоприятных клинических факторов или их отсутствия у пациентов с клинически локализованным РПЖ cT2c. Распределение больных различных групп в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли представлено в табл. 6.

В группе больных РПЖ со стадией cT2c у 264 (43,4 %) пациентов после планового гистологического исследования верифицированы местно-распространенные опухоли, у 19 (3,1 %) больных выявлено поражение только одной доли предстательной железы. В 43 (7,1 %) случаях отмечен ПХК. Наиболее часто в данной группе больных верифицировали высокодифференцированные опухоли — у 232 (38,2 %) больных, умеренно-дифференцированные — у 260 (49,2 %). Низкодифференцированный рак (ISUP 4–5) выявляли значительно реже — только у 34 (6,4 %) больных. В 82 (13,5 %) случаях дифференцировку опухоли по шкале Глисона определить не представлялось возможным по причине проведения неoadъювантной гормонотерапии, у данных пациентов определяли степень патоморфоза опухолевой ткани.

В группе больных с 1 неблагоприятным фактором прогноза местно-распространенные опухоли диагностированы при плановом гистологическом исследовании в 323 (61,2 %) случаях, локализованный РПЖ — в 204 (38,6 %). ПХК выявлен у 66 (12,5 %) больных. Высокодифференцированный рак в данной группе верифицировали у 110 (20,8 %) больных, умеренно-дифференцированный — у 205 (38,8 %), низкодифференцированный рак — у 93 (17,6 %). В 119 (22,6 %) случаях определяли степень патоморфоза опухолевой ткани.

В группе больных с 2 неблагоприятными факторами местно-распространенные опухоли выявлены у 250 (88,7 %) пациентов, локализованный рак — лишь у 31 (11 %). ПХК определялся у 80 (28,4 %) больных. Высокодифференцированный рак диагностирован у 25 (8,9 %) больных, умеренно-дифференцированный — у 81 (28,7 %). Низкодифференцированный рак в данной группе верифицировали практически у трети пациентов — в 88 (31,2 %) случаях. У 88 (31,2 %) пациентов дифференцировка опухоли

Таблица 6. Характеристики больных раком предстательной железы высокого риска в группах (данные планового гистологического исследования операционного материала), n (%)

Table 6. Characteristics of high-risk prostate cancer patients in the groups studied (results of histological examination of surgical specimens), n (%)

Характеристика Characteristic	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)
Патоморфологическая стадия: Pathomorphological stage:				
pT0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	—
pT2a	3 (0,5)	13 (2,5)	—	—
pT2b	16 (2,6)	14 (2,7)	5 (1,8)	—
pT2c	324 (53,3)	177 (33,5)	26 (9,2)	7 (7,9)
pT3a	135 (22,2)	133 (25,1)	78 (27,7)	15 (16,8)
pT3b	126 (20,7)	177 (33,5)	158 (56,0)	59 (66,3)
pT4	3 (0,5)	13 (2,5)	14 (4,9)	8 (9,0)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				
≤6	232 (38,2)	110 (20,8)	25 (8,9)	—
7 (3 + 4)	176 (28,9)	118 (22,3)	30 (10,6)	3 (3,4)
7 (4 + 3)	84 (13,8)	87 (16,5)	51 (18,0)	7 (7,9)
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5)	20 (3,3)	44 (8,3)	39 (13,9)	9 (10,1)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5)	14 (2,3)	50 (9,5)	49 (17,5)	35 (39,3)
9–10	82 (13,5)	119 (22,6)	88 (31,1)	35 (39,3)
дифференцировка не определена unknown				
Степень патоморфоза: Grade of pathomorphosis:				
I	36 (5,9)	59 (11,2)	48 (17,0)	14 (15,7)
II	37 (6,1)	47 (8,9)	30 (10,6)	17 (19,1)
III	9 (1,5)	13 (2,5)	10 (3,5)	4 (4,5)

не определена по причине проведенной неоадьювантной гормонотерапии.

В группе больных со всеми 3 неблагоприятными факторами прогноза в подавляющем большинстве случаев выявлен местно-распространенный РПЖ — у 82 (92,1 %) больных. Только у 7 больных данной группы верифицированы локализованные опухоли, что составило 7,9 %. ПХК определяли значительно чаще — у 30 (33,7 %) больных. В этой группе наиболее часто (практически у половины пациентов) верифицировали низкодифференцированные опухоли — в 44 (49,4 %) случаях. Умеренно-дифференцированные опухоли выявлены у 10 (11,2 %) больных, высокодифференцированные

опухоли в этой группе вообще не обнаружены. Неоадьювантную гормонотерапию проводили 35 (39,3 %) больным, вследствие чего определяли не дифференцировку опухоли по шкале Глисона, а степень патоморфоза.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования ЛУ в группах. Среднее количество удаленных ЛУ, частота выявления лимфогенных метастазов, среднее количество и медиана количества метастазов у 1 больного, а также плотность метастатического поражения, частота экстракапсулярной инвазии лимфогенных метастазов, частота выявления ПХК и его протяженность в группах представлены в табл. 7.

Таблица 7. Количество удаленных ЛУ, частота выявления метастазов и другие характеристики в группах

Table 7. Number of lymph nodes removed, frequency of metastases, and other characteristics of patients in the groups studied

Характеристика Characteristics	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)	p
Среднее число удаленных ЛУ Mean number of LNs removed	21,6	23,5	25,4	29,2	<0,001
Медиана удаленных ЛУ Median number of LNs removed	21	22	24	28	—
Частота выявления метастазов, n (%) Frequency of metastasis detection, n (%)	90 (14,8)	132 (25,0)	148 (52,5)	61 (68,5)	<0,001
Среднее число выявленных метастазов у 1 больного Mean number of detected metastases in 1 patient	2,8	3,5	4,3	7,1	<0,001
Медиана выявленных метастазов у 1 больного Median number of detected metastases in 1 patient	2	2	3	4	—
Метастазы, n: Metastases, n: в 1 ЛУ to 1 LN в 2 ЛУ to 2 LNs в ≥3 ЛУ to ≥3 LNs	40 23 27	50 28 54	54 17 77	10 8 43	—
Средняя плотность метастатического поражения ЛУ, % Density of metastatic LN lesions, %	12,4	17,0	16,4	25,4	0,0017
Частота выявления инвазии за капсулу ЛУ, % Frequency of invasion beyond the LN capsule, %	16,5	47,0	63,5	78,7	0,0001
Частота выявления положительного края резекции, n (%) Frequency of positive resection margin, n (%)	43 (7,1)	66 (12,5)	80 (28,4)	30 (33,7)	<0,001
Средняя протяженность положительного края резекции, мм Mean length of positive resection margin, mm	3,5	4,5	6,0	6,2	0,21

Примечание. ЛУ — лимфатический узел.

Note. LN — lymph node.

Как видно из данных табл. 7, по мере увеличения количества неблагоприятных факторов прогноза, увеличивается количество выявленных метастазов в регионарных тазовых ЛУ, возрастает плотность метастатического поражения, а также частота экстракапсулярной инвазии метастазов.

Частота выявления лимфогенных метастазов также различалась в зависимости от анатомической области в группах. Так, при наличии у пациента только 1 неблагоприятного фактора частота выявления метастазов в наружных подвздошных, obturatorных, внутренних подвздошных, общих подвздошных и пресакральных

ЛУ составила соответственно 59,1; 43,2; 54,5; 22,7 и 3,0 %. В случае наличия 2 неблагоприятных предоперационных факторов — 62,8; 48,0; 56,1; 27,7 и 3,4 % соответственно. Однако в группе больных РПЖ с наличием всех неблагоприятных предоперационных факторов (уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8–10, cT3a–T3b) метастазы в общих подвздошных и пресакральных ЛУ выявляли у 41,0 и 9,8 % больных, в наружных подвздошных, obturatorных и внутренних подвздошных — у 75,4; 62,3 и 55,7 % соответственно. При этом у 1 пациента зачастую выявляли метастазы в нескольких ЛУ различных локализаций (табл. 8).

Таблица 8. Частота выявления метастазов в лимфатических узлах в зависимости от анатомической области в группах больных с N1
Table 8. Frequency of lymph node metastases depending on their location in patients with stage N1 cancer

Параметр Parameter	Только cT2c (n = 90) Only cT2c (n = 90)	1 фактор (n = 132) 1 factor (n = 132)	2 фактора (n = 148) 2 factors (n = 148)	3 фактора (n = 61) 3 factors (n = 61)	p
Наружные подвздошные <i>External iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	73	136	223	110	—
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	49 (54,4)	78 (59,1)	93 (62,8)	46 (75,4)	0,024
Внутренние подвздошные лимфатические узлы <i>Internal iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	74	111	134	83	—
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	42 (46,7)	57 (43,2)	71 (48,0)	38 (62,3)	0,0004
Обтураторные лимфатические узлы <i>Obturator lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	86	127	175	121	—
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	53 (58,9)	72 (54,5)	83 (56,1)	34 (55,7)	0,11
Общие подвздошные лимфатические узлы <i>Common iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	9	56	87	67	—
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	9 (10,0)	30 (22,7)	41 (27,7)	25 (41,0)	0,099
Пресакральные лимфатические узлы <i>Presacral lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	1	6	12	18	—
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	1 (1,1)	4 (3,0)	5 (3,4)	6 (9,8)	0,56

Таблица 9. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы высокого риска после хирургического лечения

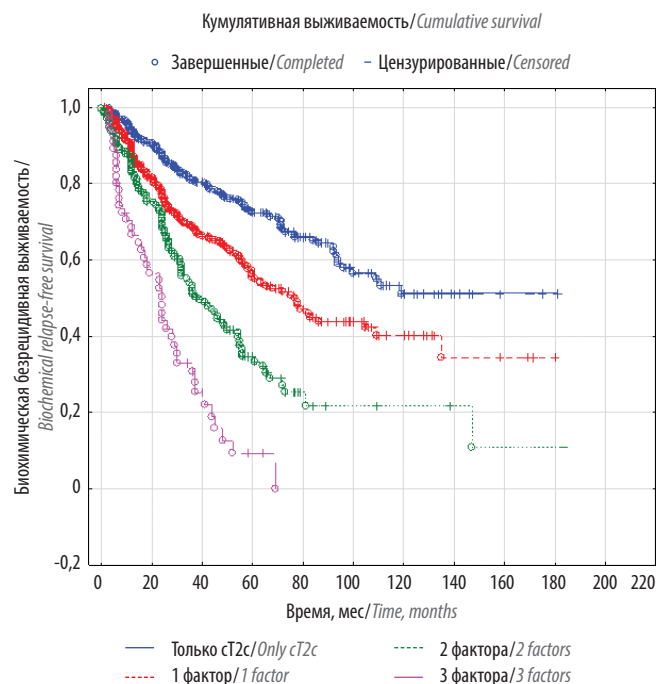
Table 9. Survival of patients with high-risk prostate cancer after surgical treatment

Период наблюдения, лет Follow-up time, years	Безрецидивная выживаемость, мес Relapse-free survival, months	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	Опухоловоспецифическая выживаемость, мес Cancer-specific survival, months
5	57,4 ± 1,8	94,7 ± 0,8	97,9 ± 0,5
10	39,6 ± 2,7	82,7 ± 2,6	91,5 ± 2,0
15	—	57,0 ± 8,9	67,7 ± 15,6

Отдаленные онкологические результаты в общей группе больных. Отдаленные показатели выживаемости оценивали по методу множительных оценок Каплана—Майера. Критерием биохимического рецидива являлось трехкратное последовательное повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл после операции. Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 1047 (69,5 %) больных. Медиана периода наблюдения составила 58 мес, средний период наблюдения — 63,5 ± 36,6 (1–196) мес. За этот период в общей группе больных биохимический рецидив диагностирован у 440 (29,2 %) пациентов. Показатели 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости (БРВ) в общей группе больных составили 57,4 ± 1,8 %, 5-летней общей (ОВ) и опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) — 94,4 ± 0,9 и 97,7 ± 0,6 % соответственно. Показатели биохимической БРВ, ОВ и ОСВ за различные периоды наблюдения отображены в табл. 9.

Отдаленные онкологические результаты в группах. В зависимости от наличия и количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ биохимический рецидив регистрировали с различной частотой, также выявлены различия в показателях выживаемости. При стратификации больных на группы показатели БРВ статистически значимо различались ($p < 0,0001$) (см. рисунок). Необходимо отметить, что по результатам анализа достигнуты статистически значимые различия частоты возникновения биохимического рецидива и показателей БРВ в группах, также получена тенденция различий в показателях ОВ и ОСВ в группах (табл. 10). Показатели выживаемости больных РПЖ сТ2с с отсутствием неблагоприятных прогностических факторов оказались сопоставимы с показателями выживаемости больных РПЖ промежуточного риска.

Анализ типа прогрессирования РПЖ. При анализе типа рецидива или прогрессирования РПЖ у больных в общей группе установлено, что локальный рецидив диагностирован у 72 (6,9 %) больных, а прогрессирование зарегистрировано у 115 (11 %). В зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ частота выявления местного рецидива и прогрессирования различалась, данные



Показатели биохимической безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы в группах
Biochemical relapse-free survival of prostate cancer patients in groups

представлены в табл. 11. Необходимо отметить, что результаты анализа продемонстрировали статистически значимые различия частоты возникновения местного рецидива и прогрессирования заболевания в группах.

Анализ факторов прогноза. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми клиническими предикторами возникновения биохимического рецидива явились наличие ожирения ($p = 0,02$; отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,58), уровень ПСА >20 нг/мл ($p < 0,001$; ОР 1,84; 95 % ДИ 1,51–2,23), стадия сТ3а–b ($p < 0,001$; ОР 1,61; 95 % ДИ 1,32–1,97), >50 % биоптатов с наличием опухолевой ткани ($p < 0,001$; ОР 1,78; 95 % ДИ 1,43–2,22) и низкодифференцированный РПЖ по данным биопсии (ISUP 4–5) ($p < 0,001$; ОР 1,67; 95 % ДИ 1,3–2,15). По данным многофакторного

Таблица 10. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы в группах, %

Table 10. Survival of prostate cancer patients in groups, %

Выживаемость Survival	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)	p
Безрецидивная: Relapse-free:					
5 лет 5-year	72,4 ± 2,5	57,1 ± 3,0	3,7 ± 4,3	8,0 ± 4,9	<0,0001
10 лет 10-year	52,2 ± 4,6	40,5 ± 4,3	21,8 ± 3,9	—	
15 лет 15-year	52,2 ± 1,6	36,2 ± 1,8	10,9 ± 2,3	—	
Общая: Overall:					
5 лет 5-year	94,9 ± 1,3	94,6 ± 1,5	91,5 ± 2,8	93,8 ± 3,8	0,72
10 лет 10-year	82,3 ± 4,1	79,9 ± 4,9	72,1 ± 8,8	—	
15 лет 15-year	72,7 ± 3,5	62,0 ± 5,3	48,6 ± 1,6	—	
Опухолевоспецифическая: Cancer-specific:					
5 лет 5-year	98,9 ± 1,1	98,6 ± 1,2	93,7 ± 2,4	95,8 ± 4,6	0,21
10 лет 10-year	91,3 ± 3,5	88,6 ± 3,2	84,0 ± 9,2	—	
15 лет 15-year	89,5 ± 3,8	81,6 ± 3,4	61,6 ± 9,9	—	

Таблица 11. Частота встречаемости выявления местного рецидива и прогрессирования у больных раком предстательной железы в группах, n (%)

Table 11. Frequency of local recurrence and disease progression in prostate cancer patients in groups, n (%)

Показатель выживаемости Survival parameters	Только cT2c Only cT2c	1 фактор 1 factor	2 фактора 2 factors	3 фактора 3 factors	p
Местный рецидив Local recurrence	15 (3,4)	28 (7,1)	23 (12,0)	6 (10,5)	0,006
Прогрессирование Progression	27 (6,0)	36 (9,2)	31 (16,1)	21 (36,8)	< 0,001
Смерть от рака предстательной железы Death due to prostate cancer	14 (3,1)	14 (3,6)	10 (5,2)	2 (3,5)	0,7

регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми послеоперационными предикторами возникновения биохимического рецидива явились стадия pT3a–b, дифференцировка опухоли и наличие метастазов в тазовых ЛУ. Таким образом, наличие инвазии опухоли за пределы капсулы и инвазии в семенные пузырьки (pT3a–b) снижало показатели биохимической БРВ в 1,97 раза ($p < 0,001$; ОР 1,97; 95 % ДИ 1,74–2,23). В случае наличия низкодифференцированной опухоли (ISUP 4–5) показатели БРВ снижались в 1,92 раза ($p < 0,001$; ОР 1,92; 95 % ДИ 1,51–2,43). Наличие лимфогенных метастазов при плановом гистологическом

исследовании также значительно уменьшало показатели биохимической БРВ в 3,85 раза ($p < 0,001$; ОР 3,85; 95 % ДИ 3,17–4,68). Выявление ≥ 2 метастазов снижало показатели ПСА-БРВ на 52 % ($p = 0,039$; ОР 1,52; 95 % ДИ 1,02–2,26).

Выявлена тенденция влияния локализации лимфогенных метастазов на показатель биохимической БРВ. В случае выявления метастазов в общих подвздошных и/или пресакральных ЛУ показатель 5-летней биохимической выживаемости составил 12,9 %, а в случае локализации лимфогенных метастазов более дистально, т. е. во внутренних подвздошных, наружных

подвздошных или obturatorных ЛУ, данный показатель составил 24,8 % ($p = 0,0011$). Так, в случае выявления метастазов в общих подвздошных ЛУ и/или пресакральных ЛУ показатели БРВ снижались на 40 % ($p = 0,05$; ОР 1,4; 95 ДИ 0,99–1,98).

Наиболее значимыми предоперационными факторами, ассоциированными с прогрессированием РПЖ, явились процент положительных биоптатов >50 % ($p < 0,001$; ОР 2,53; 95 % ДИ 1,6–3,99) и стратификация больных в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза ($p < 0,001$; ОР 2,99; 95 % ДИ 1,97–4,54). Среди послеоперационных факторов статистически значимое влияние на выживаемость до прогрессирования имели дифференцировка опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона ($p = 0,001$; ОР 1,32; 95 % ДИ 1,12–1,57), наличие инвазии опухоли в строму семенных пузырьков ($p < 0,001$; ОР 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,22), наличие лимфогенных метастазов ($p < 0,001$; ОР 2,47; 95 % ДИ 1,55–3,94) и плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,02$; ОР 2,48; 95 % ДИ 1,16–5,3). Показатели 5-летней выживаемости до выявления метастазов в группе больных с метастазами в ЛУ дистальной локализации (наружные подвздошные ЛУ и/или внутренние подвздошные ЛУ и/или obturatorные ЛУ) составили 78,0 % против 61,4 % в группе больных с метастазами в общих подвздошных и/или пресакральных ЛУ ($p = 0,0235$).

Среди предоперационных факторов только процент положительных биоптатов статистически значимо ассоциирован с показателями ОСВ. Таким образом, при наличии менее 50 % положительных биоптатов риск смерти по причине прогрессирования РПЖ снижался в 4,23 раза ($p < 0,001$; ОР 4,23; 95 % ДИ 1,84–9,7). Среди послеоперационных факторов статистически значимое влияние на показатели ОСВ оказывали наличие инвазии опухоли за капсулу РПЖ ($p < 0,001$; ОР 1,81; 95 % ДИ 1,34–2,44), низкодифференцированной опухоли ($p = 0,016$; ОР 2,74; 95 % ДИ 1,21–6,23), метастазов в ЛУ ($p < 0,001$; ОР 2,77; 95 % ДИ 1,74–4,42), а также плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,015$; ОР 2,58; 95 % ДИ 1,2–5,52).

На показатели ОВ статистически значимое влияние, по данным регрессионного анализа Кокса, оказывали наличие метастазов в ЛУ ($p = 0,01$; ОР 1,91; 95 % ДИ 1,16–3,14) и плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,0018$; ОР 6,16; 95 % ДИ 1,97–19,29).

Обсуждение

Рак предстательной железы остается одним из наиболее актуальных вопросов онкологии. Приблизительно треть мужчин с впервые выявленным РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования по причине наличия одного или нескольких неблагоприятных

факторов (высокий уровень ПСА >20 нг/мл, верификация низкодифференцированной опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона, наличие местно-распространенной опухоли). По данным литературы, хирургическое лечение этой категории пациентов позволяет добиться удовлетворительных онкологических результатов.

Так, С. R. Mitchell и соавт. опубликовали результаты наблюдения за больными РПЖ высокого риска после хирургического лечения. У всех больных диагностировали местно-распространенный РПЖ. Срок наблюдения после хирургического лечения составил 20 лет, при этом 42 % пациентов не получали никакой адъювантной терапии. Показатели ОСВ за время наблюдения составили 81 % [12].

А. Briganti и соавт. также опубликовали результаты лечения 2065 больных РПЖ, которым была выполнена РПЭ. Критерием исключения из исследования являлось проведение адъювантной гормональной и/или лучевой терапии. За период наблюдения 70 мес показатели 5-летней ПСА-БРВ составили 55,2 %, 10-летней опухолевоспецифической смертности – 14,8 %. При анализе показателей выживаемости отмечено, что при выявлении биохимического рецидива ранее чем через 3 года после операции показатели опухолевоспецифической смертности были выше по сравнению с таковыми у больных, у которых рецидив возникал позднее 3 лет после хирургического лечения (19,1 и 4,4 % соответственно; $p < 0,001$) [13].

Важно подчеркнуть, что группа больных РПЖ высокого риска является достаточно гетерогенной. Это связано с тем, что в данную группу могут быть включены пациенты как с одним неблагоприятным фактором прогноза, так и с 2–3. Следовательно, показатели выживаемости больных в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза также будут различными. Данный тезис подтверждают результаты опубликованных исследований.

Так, S. Joniau и соавт. провели ретроспективное многоцентровое исследование, целью которого была оценка результатов хирургического лечения больных РПЖ высокого риска. Также авторы оценили степень влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости [14]. В анализ были включены 1360 больных РПЖ высокого риска, которым выполняли РПЭ с ТЛАЭ. Для определения степени влияния факторов прогноза на показатели выживаемости больных пациентов разделили на группы в зависимости от уровня ПСА (≤ 20 нг/мл или >20 нг/мл), дифференцировки опухоли (индекс Глисона 2–7 или ≥ 8) и клинической стадии (сT1–2 или T3–4). К группе «хорошего» прогноза (наличие 1 из 3 факторов) были отнесены 887 больных, к группе «промежуточного» прогноза (уровень ПСА >20 нг/мл и сT3–4) – 217, к группе «неблагоприятного» прогноза (индекс Глисона 8–10 в комбинации как минимум с одним

из факторов) — 256. За период наблюдения 60 мес умерли 60 больных по причине прогрессирования РПЖ. Показатели 5- и 10-летней ОСВ составили соответственно 96,4 и 91,3 %. В группах больных с различным количеством факторов прогноза достигнуты различия в показателях 5- и 10-летней ОСВ: 98,7 и 95,4 %; 96,5 и 88,3 %; 88,8 и 79,7 % в группах «хорошего», «промежуточного» и «неблагоприятного» прогноза соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимые различия продемонстрировал анализ показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ: больные с наличием 1 неблагоприятного фактора имели большие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявляли 2–3 неблагоприятных фактора. Предиктором развития рецидива и смерти от РПЖ явилась низкая дифференцировка опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона (ОР 3,12), высокий уровень ПСА >20 нг/мл (ОР 2,26) и наличие местнораспространенного РПЖ (ОР 1,98) [14].

Проанализировав результаты исследования, можно сделать вывод о том, что стандартная классификация РПЖ возможно требует модификации с подразделением пациентов на группы с «умеренным» и крайне высоким риском прогрессирования РПЖ, что позволит выработать рациональную тактику лечения после хирургического лечения.

Ж.В. Веаувал и соавт. провели схожее по дизайну исследование. Всего были включены 615 больных РПЖ высокого риска, всем выполняли хирургическое лечение. Больных распределили в группы в зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов (сТ2 – Т3, уровень ПСА >20 нг/мл, дифференцировка опухоли >7 баллов по шкале Глисона). У 411 (79,5 %) больных выявлен 1 неблагоприятный фактор, у 93 (18 %) – 2 фактора, у 13 (2,5 %) – все 3 фактора. В зависимости от количества неблагоприятных факторов показатели выживаемости без рецидива различались и составили 56,4 % в группе больных с 1 фактором, 27,06 % в группе пациентов с 2 факторами и только 18,46 % у пациентов с наличием всех 3 факторов. Авторы сделали вывод о том, что показатели выживаемости больных РПЖ высокого риска после РПЭ во многом

зависят от количества неблагоприятных факторов прогноза, что влияет на агрессивность опухоли и характер течения опухолевого процесса [15].

В нашем исследовании также продемонстрированы различия показателей выживаемости больных РПЖ высокого риска в зависимости от факторов прогноза. Возможно, внесение корректировки в классификацию больных РПЖ позволит в дальнейшем более рационально определять лечебную тактику у больных данной категории.

Заключение

Больным РПЖ высокого риска прогрессирования возможно выполнение РПЭ с расширенной ТЛАЭ по причине относительной безопасности и эффективности. Для определения рациональной лечебной тактики рекомендовано использовать расширенную классификацию больных внутри группы (в зависимости от количества неблагоприятных факторов), поскольку количество факторов прогноза оказывает влияние на показатели выживаемости. Необходимо выполнять расширенную ТЛАЭ, поскольку при проведении стандартной лимфодиссекции частота выявления лимфогенных метастазов снижается практически вдвое. У больных РПЖ с наличием 3 неблагоприятных факторов прогноза (уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8–10, сТ3а–Т3б) при выполнении ТЛАЭ рекомендовано дополнительно удалять пресакральную клетчатку с ЛУ, поскольку частота выявления лимфогенных метастазов в данной анатомической области достигает 9,8 %. Выявление лимфогенных метастазов в общих подвздошных и пресакральных ЛУ является неблагоприятным прогностическим фактором. При выявлении неблагоприятных факторов прогноза по результатам планового гистологического исследования операционного материала (наличие местно-распространенной опухоли при плановом гистологическом исследовании, наличие лимфогенных метастазов, число метастазов в ЛУ ≥ 2 , а также плотность метастатического поражения >9 %) по данным прижизненного морфологического исследования операционного материала необходимо рассмотреть вопрос о назначении адъювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pernar C., Ebot E., Wilson K. et al. The Epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(12):a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
2. 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
- 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
3. Крашенинников А.А., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. и др. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):460–5. [Krashennnikov A.A., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. et al. Treatment of patients with prostate cancer at high risk of its progression. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(6):460–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20198061460.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
5. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046.
6. Yaxley J., Geoffrey D., Suzanne K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X.
7. Joniau S., Hsu C., Gontero P. et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:164. DOI: 10.3109/00365599.2011.637956.
8. Ward J.F., Jeffrey M.S., Michael L.B. et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x.
9. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Алексеев Б.Я. и др. Методика и результаты лучевой терапии рака предстательной железы. *Российский онкологический журнал* 2006;(6):9–13. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Alekseev B.Ya. et al. Methods and results of radiation therapy for prostate cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncology Journal* 2006;(6):9–13. (In Russ.)].
10. Moris L., Cumberbatch M., van den Broeck T. et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol* 2020;77(5):614–27. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.033.
11. Stranne J., Brasso K., Brennhovd B. et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):313–20. DOI: 10.1080/21681805.2018.1520295.
12. Mitchell C.R., Boorjian S.A., Umbreit E.C. et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1709–13. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11372.x.
13. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018.
14. Joniau S., Briganti A., Gontero P. et al. European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.020.
15. Beauval J.B., Roumiguié M., Filleron T. et al. Biochemical recurrence-free survival and pathological outcomes after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BMC Urol* 2016;16(1):26. DOI: 10.1186/s12894-016-0146-6.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, Н.В. Воробьев: разработка дизайна исследования;
 А.А. Крашенинников: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 К.М. Нюшко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 А.Д. Каприн: научное редактирование.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, N.V. Vorobyev: study design development;
 A.A. Krashennnikov: reviewing of publications of the article's theme, article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 K.M. Nyushko: study design development, analysis of the obtained data;
 A.D. Kaprin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.А. Крашенинников / A.A. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
 К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>
 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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
 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.

Статья поступила: 10.08.2020. Принята к публикации: 28.11.2020.

Article submitted: 10.08.2020. Accepted for publication: 28.11.2020.

Спасительная высокоомощностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, А.А. Обухов, В.А. Бирюков, Н.Б. Борышева, Д.Б. Санин, О.Г. Лепилина, А.Л. Смолкин, А.В. Демьянович, Н.Г. Минаева, Н.В. Михайловский

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Александр Александрович Обухов obukhov_al@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин во всем мире. В России доля больных РПЖ I–II стадии выросла с 37,6 до 56,0 %, что, в свою очередь, позволяет все большему числу пациентов выполнять радикальные методы лечения. Неуклонно растет число пациентов как с рецидивом РПЖ после лучевых методов лечения (дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или брахитерапии), так и с локальным рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с рецидивом РПЖ.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале НМИЦ радиологии с 2016 г. проводится лечение больных с рецидивом РПЖ с помощью спасительной высокоомощностной брахитерапии (СВБТ) с использованием ^{192}Ir после радикальных лучевых методов лечения (ДЛТ или брахитерапии) или с локальным рецидивом после РПЭ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида первоначального радикального лечения: РПЭ, ДЛТ и брахитерапии.

Результаты. Наиболее благоприятные результаты СВБТ были зарегистрированы в группе пациентов с местным рецидивом после РПЭ: у 7 (87 %) из 8 больных через 1 год после проведенной СВБТ уровень простатического специфического антигена (ПСА) составил $<0,1$ нг/мл. У 1 пациента уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения снизился до 0,71 нг/мл (исходно 2,47 нг/мл). В настоящее время отмечается дальнейшее снижение уровня ПСА.

Результаты после выполнения СВБТ у пациентов с рецидивом после ДЛТ: у 2 (25 %) из 8 пациентов через 1 год уровень ПСА составил $<0,2$ нг/мл. У 4 пациентов уровень ПСА через 2 года после лечения — $>2,0$ нг/мл. У данных пациентов зарегистрирован рецидив. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после СВБТ.

После проведения СВБТ у пациентов с рецидивом после брахитерапии (низко- и высокоомощностной) получены следующие результаты. У 7 (58 %) из 12 пациентов через 2 года после СВБТ уровень ПСА составил $<0,5$ нг/мл. СВБТ выполняли в режиме 2 фракций по 12,5 Гр каждая с интервалом 2 нед. У 3 пациентов уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения превысил 0,5 нг/мл, в связи с чем у них определяется повторный рецидив. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после проведения СВБТ.

Заключение. Приведены предварительные результаты нашего исследования. В качестве опций для лечения локального рецидива РПЖ возможно выбрать спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или СВБТ. В некоторых случаях у пациентов данной категории применяют ДЛТ, однако это может привести к развитию тяжелых лучевых повреждений. Выбор метода лечения в случае рецидива РПЖ является сложной проблемой, решение которой основывается на многих факторах. Учитываются клиническое течение РПЖ, степень распространенности заболевания, уровень маркеров, молекулярно-генетические данные.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, простатический специфический антиген, сальважная брахитерапия, спасительная брахитерапия, высокоомощностная брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия

Для цитирования: Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б. и др. Спасительная высокоомощностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):112–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119



Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin, A.A. Obukhov, V.A. Biryukov, N.B. Borysheva, D.B. Sanin, O.G. Lepilina, A.L. Smolkin, A.V. Dem'yanovich, N.G. Minaeva, N.V. Mikhaylovskiy

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant diseases in men worldwide, with over 1.1 million cases of PCa reported annually. In the Russian Federation, the proportion of patients with stage I–II PCa from 2008 to 2018 increased from 37.6 % to 56 %, which in turn allows more and more patients to perform radical treatment methods. However, it should be noted that the number of patients with both recurrent PCa after radiation therapy (external beam radiation therapy (EBRT) or brachytherapy) and with local recurrence after radical prostatectomy (RPE) is steadily increasing.

Objective. Improve treatment outcomes for patients with recurrent PCa.

Materials and methods. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, since 2016, has been treating patients with recurrent PCa using salvage high-dose brachytherapy (SHDR) (^{192}Ir) after radical radiation treatment (EBRT, brachytherapy) or with local recurrence after RPE. Patients with recurrent PCa were divided into three groups, depending on the type of initial radical treatment: patients with recurrent disease after RPE, after EBRT and after brachytherapy.

Results. The most favorable results of SHDR were registered in the group of patients with local recurrence after RPE: in 7 patients out of 8 (87 %), one year after the PSA, the prostate-specific antigen (PSA) level was less than 0.1 ng/mL. In 1 patient, the PSA level dropped to 0.71 ng/mL (baseline 2.47 ng/mL) two years after salvage treatment. Currently, there is a further decrease in PSA levels.

Results after SHDR (^{192}Ir) in patients with relapse after EBRT: of 8 patients, 2 (25 %) had PSA levels less than 0.2 ng/mL after a year. In 4 patients, the PSA level two years after treatment was more than 2.0 ng/mL. In these patients, a relapse was registered. Another 2 patients also had a repeated relapse after SHDR.

The following results were obtained after carrying out SHDR in patients with relapse after brachytherapy (both low- and high-dose). Of the 12 patients, 7 patients (58 %) had PSA levels less than 0.5 ng/mL two years after SHDR. SHDR was performed in the mode of two fractions of 12.5 Gy each with an interval of two weeks between them. In 3 patients, the PSA level exceeded 0.5 ng/mL two years after the salvage treatment, and therefore, a second relapse is determined in them. Another 2 patients also had a repeated relapse.

Conclusion. This article provides preliminary results of our research. We would like to reiterate that as possible options for the treatment of local recurrence of PCa, it is possible to choose salvage prostatectomy, salvage radiation therapy, hormonal therapy or SHDR brachytherapy. In some cases EBRT is used in this category of patients, however, this can lead to the development of severe radiation damage. The choice of a treatment method in case of recurrent PCa is a complex problem, the decision of which is based on many factors. The clinical course of PCa, the prevalence of the disease, the level of markers, and molecular genetic data are taken into account.

Key words: prostate cancer, recurrent prostate cancer, prostate-specific antigen, salvage brachytherapy, high-dose-rate brachytherapy, interstitial radiotherapy

For citation: Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):112–9. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин во всем мире. Ежегодно регистрируется более 1,1 млн случаев РПЖ [1]. С 2008 по 2018 г. в России доля больных РПЖ I–II стадии выросла с 37,6 до 56,0 % [2], что, в свою очередь, позволяет все большему числу пациентов выполнять радикальные методы лечения. Однако необходимо отметить, что неуклонно растет число пациентов как с рецидивом РПЖ после лучевых методов лечения (дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или брахитерапии), так и с локальным рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ).

К критериям рецидива РПЖ относятся [1, 3]:

- повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) более 0,1–0,2 нг/мл после хирургического лечения;
- повышение уровня ПСА на 2,0 нг/мл относительно надира после различных видов лучевой терапии (RTOG-ASTRO критерий Phoenix) [1, 3, 4].

Тактика ведения пациентов при рецидивах РПЖ зависит от определения местного (локального) или системного характера рецидива заболевания. Характер рецидива определяют с помощью лучевых методов обследования: магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga - или F-простатическим спе-

цифическим мембранным антигеном (ПСМА), а также с помощью морфологического подтверждения локального рецидива — биопсии ложа предстательной железы после хирургических методов лечения или предстательной железы после различных видов лучевой терапии. Следует отметить, что в настоящее время не разработано единого подхода к диагностике и лечению пациентов с рецидивом РПЖ после радикальных лучевых методов лечения, а также пациентов с местным рецидивом после РПЭ.

В качестве возможных опций для лечения локального рецидива РПЖ выбирают спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или спасительную высокомогущностную брахитерапию (СВБТ) с источником ^{192}Ir [5–7].

Поскольку не существует единого подхода к лечению пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной терапии, СВБТ не используется как основной метод лечения данной категории пациентов. В немногочисленных источниках литературы, где описаны возможности применения СВБТ, не полностью раскрыты ответы на следующие вопросы:

- режимы дозирования и фракционирования;
- оптимальные сроки проведения;
- показания для выполнения лечения.

В настоящее время в публикациях также не существует данных о том, какой уровень ПСА будет соответствовать эффективному проведению СВБТ. Поэтому для каждой рассматриваемой нами группы пациентов

мы вводим понятие «целевой показатель уровня ПСА после проведенной СВБТ». Известно, что показателем успешного первичного радикального лечения РПЖ является надир уровня ПСА: он соответствует 0,1 нг/мл после РПЭ, 0,5 нг/мл — после ДЛТ или брахитерапии. Уровень ПСА более надир — один из основных показателей возможного развития рецидива. Целевой показатель уровня ПСА после спасительной брахитерапии — тот уровень ПСА, который соответствует надиру ПСА после первичного лечения РПЖ у конкретного пациента. Таким образом, если первоначально выполнялось хирургическое лечение и развился рецидив, то целевой показатель уровня ПСА, который будет свидетельствовать об успехе спасительной брахитерапии, — 0,1 нг/мл. Для пациентов, которым первоначально проводили лучевые методы лечения, целевой показатель уровня ПСА должен быть 0,5 нг/мл.

Основные публикации в мире по СВБТ принадлежат небольшому числу авторов и представлены в табл. 1 [5, 8–11].

Цель исследования — улучшение результатов лечения рецидивов РПЖ с помощью СВБТ путем определения режимов дозирования и фракционирования при применении СВБТ, а также оценки критериев и сроков для проведения данного метода лечения.

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале НМИЦ радиологии с 2016 г. проводится лечение больных с рецидивом РПЖ с помощью СВБТ (^{192}Ir) после радикальных лучевых методов лечения (ДЛТ или брахитерапии) или с локальным рецидивом после РПЭ.

Изначально возник вопрос о разработке алгоритма для диагностики и определения показаний к лечению больных с рецидивом РПЖ. Каждому пациенту выполняли рутинные методы диагностики: динамический контроль уровня ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию. В перечень обследования в обязательном

Таблица 1. Международный опыт выполнения спасительной высокодозной брахитерапии [5, 8–11]

Table 1. International experience in salvage high-dose-rate brachytherapy [5, 8–11]

Автор Author	Год Year	Годы наблюдения Years of follow-up	Уровень простатического специфического антигена до лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level before treatment, ng/mL	Предшествующее радикальное лечение Previous radical treatment	Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Фракции/дозы Fractions/doses	Число пациентов Number of patients	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival
Tharp и соавт. Tharp et al.	2008	2001–2006	2,0–36,0 В 14 % случаев ≥ 10 ≥ 10 in 14 % of cases	ДЛТ EBRT	В 29 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 29 % of cases	2–4 фракции по 6–9 Гр 6–9 Gy $\times$ 2–4 fractions	7	3-летняя — 71 % 3-year survival rate — 71 %
Chen и соавт. Chen et al.	2013	1998–2009	0,4–26,3	ДЛТ EBRT	В 52 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 52 % of cases	6 фракций по 36 Гр 36 Gy $\times$ 6 fractions	52	5-летняя — 51 % 5-year survival rate — 51 %
Henriques и соавт. Henriques et al.	2014	1998–2009	1,0–30,0	ДЛТ, низко- и высоко-мощностная брахитерапия EBRT, low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy	В 14 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 14 % of cases	2–4 фракции по 6–13 Гр; 2 фракции по 12,5 Гр 6–13 Gy $\times$ 2–4 fractions; 12.5 Gy $\times$ 2 fractions	56	5-летняя — 77 % 5-year survival rate — 77 %
Wojcizek и соавт. Wojcizek et al.	2016	2003–2011	0,1–19,9	ДЛТ EBRT	В 7 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 7 % of cases	3 фракции по 10 Гр 10 Gy $\times$ 3 fractions	83	3-летняя — 76 %; 5-летняя — 67 % 3-year survival rate — 76 %; 5-year survival rate — 67 %

Примечание. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note. EBRT — external beam radiation therapy.

порядке нами была добавлена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или F-ПСМА. В последующем в случае диагностики местного рецидива пациентам выполняли биопсию предстательной железы или ложа удаленной предстательной железы. На основании полученных данных по вышеуказанным методам обследования, а также морфологической верификации определяли показания к проведению СВБТ. Данный алгоритм обследований соблюдался для пациентов с рецидивом РПЖ после всех видов радикального лечения.

Однако необходимо добавить, что после лучевых радикальных методов лечения, таких как ДЛТ или брахитерапия, дополнительно учитывали дозы облучения, полученные при ранее проведенном лечении, а также сроки этого лечения. В дальнейшем при планировании спасительной брахитерапии учитывали суммарные дозы для определения как терапевтического, так и побочного эффекта лечения. Эта необходимость объясняется принципами радиобиологических эффектов проводимого лучевого лечения. Руководствуясь этими данными, определяли дозу облучения, которую можно проводить при СВБТ (^{192}Ir), а также количество фракций.

Пациенты с рецидивом РПЖ были разделены на 3 группы в зависимости от вида первоначального радикального лечения: РПЭ, ДЛТ и брахитерапии (табл. 2).

Местный рецидив РПЖ после РПЭ ($n = 8$). Целевой показатель уровня ПСА при проведении СВБТ в этой группе составил 0,1 нг/мл, как и после выполнения хирургического лечения. Режимы фракционирования и дозы при проведении СВБТ (^{192}Ir) следующие: 1) 2 фракции с интервалом 2 нед по 15 Гр каждая, что эквивалентно 141 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$); 2) 1 фракция 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$).

Рецидив РПЖ после ДЛТ ($n = 8$). Целевой показатель уровня ПСА составил 0,5 нг/мл. Режим фрак-

ционирования СВБТ при данной клинической ситуации представляет собой 1 фракцию 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$).

Рецидив РПЖ после низко- и высокодозной брахитерапии ($n = 12$). Целевой показатель уровня ПСА составил 0,5 нг/мл. Режимы фракционирования: 1) 2 фракции с интервалом 2 нед по 15 Гр каждая, что эквивалентно 141 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$); 2) 1 фракция 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$). Эти режимы фракционирования, по нашему мнению, показаны при рецидиве после проведенной ранее низкодозной брахитерапии, при которой срок возникновения рецидива превышает 5 лет. При развитии более ранних рецидивов можно обратиться к опыту зарубежных коллег. Так, группа под руководством Henriques продемонстрировала возможность выполнения СВБТ [5] в сроки возникновения рецидива, начиная с 12 мес от ранее проведенной первичной брахитерапии. В этом случае выбран режим СВБТ 2 фракции по 12,5 Гр с интервалом 2 нед.

Результаты

Наиболее благоприятные результаты СВБТ были зарегистрированы в группе пациентов с местным рецидивом после РПЭ: у 7 (87 %) из 8 больных через 1 год после проведенной СВБТ уровень ПСА составил $<0,1$ нг/мл. У 1 пациента уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения снизился до 0,71 нг/мл (исходно 2,47 нг/мл). В настоящее время отмечается дальнейшее снижение уровня ПСА.

Здесь следует отметить тот факт, что в настоящий момент в нашем Центре накоплен опыт выполнения высокодозной брахитерапии при первичном РПЖ. Нами проводилась высокодозная брахитерапия в режиме 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед или 1 фракции 19 Гр. В группе пациентов, которым

Таблица 2. Группы пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы

Table 2. Groups of patients with local recurrence of prostate cancer

Группа пациентов Patient group	Число пациентов Number of patients	Режим фракционирования при проведении спасительной высокодозной брахитерапии Fractionation scheme for salvage high-dose-rate brachytherapy
Рецидив после радикальной простатэктомии Recurrence after radical prostatectomy	8	1 фракция 19 Гр или 2 фракции по 15 Гр через 2 нед 19 Gy $\times$ 1 fraction or 15 Gy $\times$ 2 fractions two weeks apart
Рецидив после дистанционной лучевой терапии Recurrence after external beam radiation therapy	8	1 фракция 19 Гр 19 Gy $\times$ 1 fraction
Рецидив после брахитерапии (низко- и/или высокодозной) Recurrence after brachytherapy (low-dose-rate and/or high-dose-rate)	12	1 фракция 19 Гр или 2 фракции по 12,5 Гр через 2 нед 19 Gy $\times$ 1 fraction or 12.5 Gy $\times$ 2 fractions two weeks apart

брахитерапию проводили в режиме 1 фракции, в течение первых 2 лет наблюдения отмечен рецидив заболевания более чем в 15 % случаев. В связи с этим режим лечения с использованием 1 фракции высокомогностной брахитерапии с 2019 г. в нашем Центре не применяется.

Пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ, которым планируется СВБТ, можно рассматривать как первичных больных РПЖ. Соответственно, по нашему мнению, в данном случае более целесообразно выполнять СВБТ в режиме 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед.

Технической особенностью проведения СВБТ при данной клинической ситуации является крайне малый размер опухолевого очага, а также близость критических органов: уретры, шейки мочевого пузыря и прямой кишки. Это обуславливает установку небольшого количества игл в остаточную ткань предстательной железы для выполнения спасительной брахитерапии. Также вышеуказанная особенность сказывается и при проведении планирования. Несмотря на технические особенности и сложности, значимых осложнений со стороны прямой кишки и уретры нами не отмечено.

Результаты после выполнения СВБТ у пациентов с рецидивом после ДЛТ: у 2 (25 %) из 8 пациентов через 1 год уровень ПСА составил $<0,2$ нг/мл. У 4 пациентов уровень ПСА через 2 года после лечения — $>2,0$ нг/мл. У данных пациентов зарегистрирован рецидив, им проводится гормональная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в интермиттирующем режиме. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после СВБТ. В настоящий момент у этих больных определяется кастрационно-резистентный РПЖ, им проводится гормонотерапия аналогами ЛГРГ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами группы таксанов.

Неудовлетворительные результаты в группе пациентов с рецидивом РПЖ после ДЛТ связаны, по нашему мнению, с ранее проведенным радикальным курсом лучевой терапии, и повторная лучевая терапия оказалась малоэффективной. Это были либо курсы ДЛТ без достижения суммарной очаговой дозы на область предстательной железы до 74–82 Гр, либо лечение с перерывом курса, достигавшим 30–45 дней. Таким образом, определенная по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) суммарная очаговая доза при проведении ДЛТ на область предстательной железы в 74–82 Гр не была достигнута, а составила только 60 Гр. Вероятно, еще одной причиной неудовлетворительных результатов СВБТ является то, что на этапе дообследования были получены ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ: наличие метастазирования в кости или отдаленные лимфатические узлы при отсутствии метастатического поражения регионарных тазовых лимфатических узлов, определяемых по данным МРТ.

После проведения СВБТ у пациентов с рецидивом после брахитерапии (низко- и высокомогностной)

получены следующие результаты. У 7 (58 %) из 12 пациентов через 2 года после СВБТ уровень ПСА составил $<0,5$ нг/мл. СВБТ выполняли в режиме 2 фракций по 12,5 Гр каждая с интервалом 2 нед. У 3 пациентов уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения превысил 0,5 нг/мл, в связи с чем у них определяется повторный рецидив. У данных пациентов проводится гормональная терапия аналогами ЛГРГ в интермиттирующем режиме. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после проведения СВБТ, доказанный при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА.

Вышеописанные неблагоприятные результаты у 5 пациентов с рецидивом РПЖ после низко- и высокомогностной брахитерапии, по нашему мнению, связаны прежде всего с однофракционным режимом СВБТ (1 фракция 19 Гр), а также с возможным развитием радиорезистентности первичной опухоли. В связи с этим целесообразно выполнение СВБТ в режиме 2 фракции по 12,5 Гр с интервалом между ними 2 нед.

Из технических сложностей СВБТ при рецидиве после первичной брахитерапии необходимо выделить 2 особенности: 1) сроки развития рецидива после брахитерапии и, соответственно, определение суммарных дозовых нагрузок для выполнения спасительного лечения; 2) наличие установленных микроисточников при ранее проведенной низкомогностной брахитерапии, что осложняет визуализацию в период выполнения операции.

Результаты проведенной СВБТ представлены в табл. 3.

Клинический случай

Пациент М.В.И., 1967 года рождения. Из анамнеза известно, что в феврале 2017 г. по поводу повышения уровня ПСА до 7,3 нг/мл больному была выполнена биопсия предстательной железы; верифицирована мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы cT2cN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3). В связи с этим в марте 2017 г. была проведена лапароскопическая РПЭ. Уровень ПСА через 3 мес после операции составил 2,47 нг/мл. При МРТ органов малого таза визуализируется остаточная ткань предстательной железы размером $45 \times 28 \times 15$ мм, объемом около 12 см³, данных о подвздошно-обтураторной лимфаденопатии не получено.

Результат ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА (27.06.2017): получены данные о наличии очагов накопления в ложе предстательной железы. Результат биопсии остаточной ткани предстательной железы: ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3).

Пациенту 04.07.2017 был выполнен однофракционный сеанс СВБТ с использованием ^{192}Ir (разовая очаговая доза 19 Гр). По результатам лечения уровень ПСА через 3 мес составил 1,32 нг/мл, через 6 мес — 1,06 нг/мл. В настоящий момент уровень ПСА — 0,71 нг/мл (рис. 1, 2).

Таблица 3. Результаты СВБТ

Table 3. Outcomes of SHDR

Группа пациентов Patient group	Число пациентов Number of patients	Биохимическая и клиническая регрессия после СВБТ ^{192}Ir , n (%) Biochemical and clinical regression after ^{192}Ir SHDR, n (%)	Повторный рецидив после СВБТ ^{192}Ir , n (%) Repeated relapse after ^{192}Ir SHDR, n (%)
Рецидив после радикальной простатэктомии Recurrence after radical prostatectomy	8	7 (87)	1 (13)
Рецидив после дистанционной лучевой терапии Recurrence after external beam radiotherapy	8	4 (50)	4 (50)
Рецидив после брахитерапии (низко- и/или высокодозной) Recurrence after brachytherapy (low-dose-rate and/or high-dose-rate)	12	7 (58)	5 (42)

Примечание. СВБТ — спасительная высокодозная брахитерапия.

Note. SHDR — salvage high-dose-rate brachytherapy

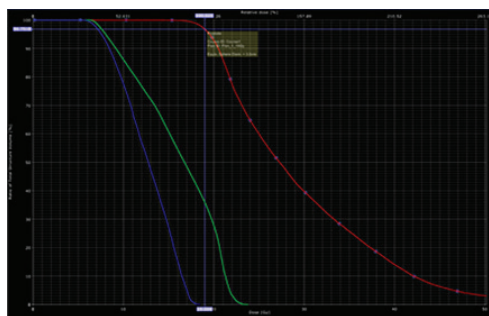


Рис. 1. Схема расстановки игл для проведения спасительной высокодозной брахитерапии ^{192}Ir

Fig. 1. Scheme of needle placement for ^{192}Ir salvage high-dose-rate brachytherapy

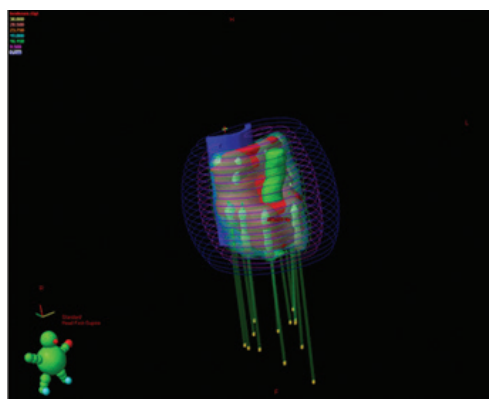


Рис. 2. Гистограмма доза—объем, на которой продемонстрировано, что 97 % остаточной ткани предстательной железы после радикальной простатэктомии получает предписанную дозу 19 Гр

Fig. 2. Dose-volume histogram demonstrating that 97 % of residual prostate tissue after radical prostatectomy receives the dose of 19 Gy

Заключение

Приведены предварительные результаты нашего исследования. Еще раз отметим, что в качестве опций для лечения локального рецидива РПЖ возможно выбрать спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или СВБТ. В некоторых случаях у пациентов данной категории применяют ДЛТ, однако это может привести к развитию тяжелых лучевых повреждений. Также необходимо отметить, что разовая очаговая доза при традиционной ДЛТ составляет 2 Гр (до суммарной очаговой дозы 60–80 Гр), таким образом длительность госпитализации может превысить 2 мес.

Проведение гормональной терапии при рецидиве РПЖ носит паллиативный характер. В случае применения спасительной простатэктомии высока вероятность хирургических осложнений, связанных с развитием фиброза тканей при проведении первоначальных лучевых радикальных методов лечения.

При использовании СВБТ можно выделить следующие преимущества. Во-первых, уменьшается суммарная очаговая доза с 60–80 Гр при традиционной спасительной ДЛТ до 15–19 Гр. Это, в свою очередь, существенно уменьшает лучевые нагрузки на критические органы, при этом снижается риск развития лучевых повреждений. Во-вторых, уменьшается число койко-дней до 2. В-третьих, в отличие от гормональной терапии СВБТ представляет собой радикальный метод лечения рецидива РПЖ. Следовательно, СВБТ должна привести к улучшению результатов лечения рецидива РПЖ, а также повысить экономическую эффективность высокотехнологичной помощи, что свидетельствует о целесообразности и актуальности работы в данном направлении.

Выбор метода лечения в случае рецидива РПЖ является сложной проблемой, решение которой основывается на многих факторах. Учитываются клиническое течение РПЖ, степень распространенности заболевания, уровень маркеров, молекулярно-генетические данные. Тем не менее не существует определенных стандартов для лечения таких больных. Имеющиеся рекомендации российских и зарубежных специалистов дают лишь определенное направление поиска,

при котором может быть достигнут успех. Полиморфизм и гетерогенность РПЖ еще раз говорят о сложности лечения данного заболевания. В связи с этим основным направлением в лечении больных с рецидивом РПЖ должен быть комбинированный подход. Роль брахитерапии будет определена в дальнейших исследованиях, и, возможно, будут сформированы более четкие рекомендации применения этого метода в клинической (онкологической) практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guidelines of European Association of Urology, 2020, www.uroweb.org.
- 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: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
- NCCN Prostate Cancer Brachytherapy. NCCN Guidelines for patients. Prostate cancer, 2019.
- Брахитерапия. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. [Brachytherapy. Ed.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Obninsk: MRNTS im. A.F. Tsyba — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.)].
- Tisseverasinghe S.A., Crook J.M. The role of salvage brachytherapy for local relapse after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):414–35. DOI: 10.21037/tau.2018.05.09.
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения. *Онкоурология* 2016;12(4):81–6. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):81–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86.
- Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с. *Therapeutic radiology: national guideline*. Ed.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p.
- Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008.
- Matei D.V., Ferro M., Jereczek-Fossa B.A. et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373–82. DOI: 10.1159/000371893.
- Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00492-0.
- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):21–6. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. Role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):21–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин: консультация при выборе правильного направления лечения, разработка дизайна исследования; А.А. Обухов, В.А. Бирюков: непосредственное проведение брахитерапии, главный исследователь, написание текста рукописи, обзор литературы по теме исследования; Н.Б. Борышева, Д.Б. Санин, О.Г. Лепилина, А.В. Демьянович, Н.В. Михайловский: 3D-планирование при проведении брахитерапии, сбор и анализ полученных данных; А.Л. Смолкин: проведение анестезиологических мероприятий, сбор и анализ полученных данных; Н.Г. Минаева: проведение лабораторных исследований, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin: consulted on choosing an optimal treatment regimen, developed study design; A.A. Obukhov, V.A. Biryukov: organized brachytherapy, principal investigators, article writing, reviewing of publications of the article's theme; N.B. Borysheva, D.B. Sanin, O.G. Lepilina, A.V. Dem'yanovich, N.V. Mikhaylovskiy: performed 3D planning for brachytherapy, data collection and analysis; A.L. Smolkin: performed anesthetic procedures, data collection and analysis; N.G. Minaeva: performed laboratory testing, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
 В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>

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 Медицинского радиологического научного центра им А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение сальважной брахитерапии.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent for salvage brachytherapy.

Динамика выживаемости больных раком предстательной железы на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и места проживания

Р.Д. Андреева¹, Р.С. Низамова¹, А.А. Андреев²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова»; Россия, 443096 Самара, ул. Полевая, 80

Контакты: Румия Сахабовна Низамова nizamovars@ya.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) стремительно захватывает лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужчин. При общем снижении смертности от всех онкологических заболеваний смертность от РПЖ в России увеличивается: в 2005 г. было зарегистрировано 8192 летальных исхода, в 2015 г. — 11 987.

Цель исследования — расчет и оценка показателей выживаемости больных РПЖ в Самарской области за период с 2010 по 2016 г. с учетом стадии заболевания, места проживания; сравнительный анализ наблюдаемой, скорректированной и относительной 5-летней выживаемости при РПЖ в ряде регионов России и мире.

Материалы и методы. В исследование включены данные всех зарегистрированных за период 2010–2016 гг. больных с впервые установленным РПЖ. Проведены расчет и анализ наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости 7670 больных РПЖ с учетом стадии заболевания и места жительства (городские жители — 6408 человек, сельские — 1262), зарегистрированных в базе данных популяционного ракового регистра Самарского областного клинического онкологического диспансера. Дата начала исследования — 1 января 2010 г., дата окончания — 31 декабря 2019 г. Расчет показателей выживаемости проводили динамическим (актуаральным) методом.

Результаты. При оценке выживаемости больных РПЖ отмечены более низкие показатели наблюдаемой выживаемости, чем скорректированной, что свидетельствует о наличии интеркуррентных причин смерти.

За исследуемый период выявлена обратная зависимость выживаемости от распространенности опухолевого процесса. Уровень наблюдаемой и скорректированной выживаемости всех пациентов ассоциирован в диапазоне выживаемости при II и III стадиях РПЖ: 1-летняя наблюдаемая и скорректированная выживаемость — 89,1 и 92,3 %, 5-летняя — 62,6 и 76,6 % соответственно.

Показатели 1-летней скорректированной и относительной выживаемости у городского населения соответственно выше на 3,3 и 2,4 %, 5-летней — на 7,4 и 10,3 %, чем у пациентов, состоящих на учете в сельских лечебно-профилактических учреждениях. Это может свидетельствовать о недостаточном уровне доступности онкологической помощи больным РПЖ на территории сельской местности.

Заключение. Сравнительный анализ 1- и 5-летней выживаемости больных РПЖ в Самарской области и ряде регионов России за 2006–2010 гг. выявил, что показатели 1- и 5-летней относительной выживаемости несколько ниже, чем в среднем по Европе за 2000–2007 гг. Диапазон показателей 5-летней относительной выживаемости за 2010–2013 гг. в Самарской области составил 82,2–93,1 %.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наблюдаемая выживаемость, скорректированная выживаемость, относительная выживаемость, популяционное исследование, Самарская область

Для цитирования: Андреева Р.Д., Низамова Р.С., Андреев А.А. Динамика выживаемости больных раком предстательной железы на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и места проживания. Онкоурология 2020;16(4):120–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-120-128

CC BY 4.0

Dynamics of survival of patients with prostate cancer at the population level, taking into account the stage of the disease and place of residence

R. D. Andreeva¹, R. S. Nizamova¹, A. A. Andreev²

¹Department of Urology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital No. 1; 80 Polevaya St., Samara 443096, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is rapidly gaining a leading position in the incidence of malignant tumors among men. With a general decrease in mortality from all oncological diseases, mortality from PCa in the Russian Federation is increasing: in 2005 there were 8192 deaths, in 2015 — 11987.

Objective of the study. Calculation and assessment of survival rates for patients with PCa in the Samara region for the period from 2010 to 2016, taking into account the stage of the disease, the place of residence of patients, a comparative analysis of the observed, adjusted and relative 5-year survival for this disease in a number of regions of Russia and in the world.

Materials and methods. The object of the study was all registered patients for the period 2010–2016, with the first established PCa. The calculation and analysis of the observed (OS), adjusted (AS) and relative (OS) survival of 7670 patients with PCa taking into account

the stage of the disease and place of residence (urban residents — 6408 people, rural — 1262), registered in the database of the population cancer registry of Samara Region Clinical Oncology Clinic. The start date of the study is January 1, 2010, the end date is December 31, 2019. The calculation of survival was carried out by the dynamic (actuarial) method.

Results. When assessing the survival of patients with PCa, lower rates of observed survival were observed than adjusted, which indicates the presence of intercurrent causes of death.

During the study period, an inverse dependence of survival on the prevalence of the tumor process was revealed. The level of observed survival and adjusted survival of all patients is associated in the survival range at stages II–III: 1-year-old observed survival — 89.1 % (adjusted survival — 92.3 %), 5-year-old observed survival — 62.6 % (adjusted survival — 76.6 %).

The adjusted and relative survival rate for the urban population is higher than for the rural population, which may indicate an insufficient level of access to cancer care for patients with PCa in rural areas: the indicators of 1-year adjusted survival of urban residents are higher — 3.3 % (relative survival — 2.4 %), 5-year-old adjusted survival — 7.4 % (relative survival — 10.3 %) than in patients registered in rural hospitals.

Conclusion. A comparative analysis of indicators of 1- and 5-year survival of patients with PCa in the Samara region and a number of regions of the Russian Federation for 2006–2010 revealed that domestic indicators of 1-year and 5-year relative survival are slightly lower than the European average for 2000–2007. The range of indicators of the 5-year relative survival for 2010–2013 in the Samara region amounted to 82.2–93.1 %.

Key words: prostate cancer, observed survival, adjusted survival, relative survival, population study, Samara region

For citation: Andreeva R.D., Nizamova R.S., Andreev A.A. Dynamics of survival of patients with prostate cancer at the population level, taking into account the stage of the disease and place of residence. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):120–8. (In Russ.).

Введение

Показатель популяционной выживаемости позволяет интегрально оценивать комплекс проведенных организационных, диагностических и лечебных противораковых мероприятий и свидетельствует об уровне социально-экономических условий жизни и доступности медицинской помощи [1]. Рак предстательной железы (РПЖ) стремительно захватывает лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужчин. При общем снижении смертности от всех онкологических заболеваний смертность от РПЖ в России увеличивается: в 2005 г. было зарегистрировано 8192 летальных исхода, в 2015 г. — 11 987. Несмотря на значительный рост числа больных с ранними стадиями данной патологии, 45 % пациентов при выявлении заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы [2].

Выживаемость больных РПЖ в зависимости от различных факторов изучена многими авторами [3, 4]. Однако недостаточно исследований, анализирующих выживаемость больных со злокачественными новообразованиями на популяционном уровне [5–8]. Также на практике большинство исследователей вычисляют только уровни наблюдаемой выживаемости (НВ), что не позволяет сравнивать полученные показатели в динамике и по разным территориям [9]. Для объективного анализа состояния специализированной помощи больным со злокачественными опухолями в сравнительном аспекте с другими регионами следует использовать показатели относительной (ОВ) и скорректированной (СВ) выживаемости [10, 11].

В Самарской области на фоне стабильно высокой заболеваемости злокачественными новообразованиями наблюдается отрицательная тенденция роста смертности.

Так, в период 2009–2013 гг. в регионе отмечалось возрастание онкологической заболеваемости с 415,0 до 464,4 на 100 тыс. населения (или на 11,9 %), распространенности с 2042,7 до 2532,9 на 100 тыс. населения (или на 24,0 %) и смертности с 196,1 до 211,8 на 100 тыс. населения (или на 8,0 %). В России эти показатели в 2013 г. были значительно ниже — 373,4; 2164,0 и 201,1 на 100 тыс. населения соответственно. В структуре онкологической заболеваемости Самарской области у мужчин лидируют злокачественные новообразования предстательной железы — 17,1 % (в России 12,9 %). В структуре смертности мужчин этого региона РПЖ имеет удельный вес, равный 8,3 % (в России 7,2 %). В Самарской области стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2016 г. составил 53,5 на 100 тыс. мужского населения, смертности от РПЖ — 12,8 на 100 тыс. мужского населения. В России соответствующий стандартизованный показатель заболеваемости был значительно ниже (38,95 на 100 тыс. мужского населения), а стандартизованный показатель смертности не сильно отличался (12,23 на 100 тыс. мужского населения), что диктует необходимость проведения системного изучения онкологической ситуации на территории Самарской области при этом заболевании [12, 13].

Цель исследования — расчет и оценка показателей выживаемости больных РПЖ в Самарской области за период с 2010 по 2016 г. с учетом стадии заболевания, места проживания больных; сравнительный анализ 5-летней НВ, СВ и ОВ при этой патологии в ряде регионов России и мире.

Материалы и методы

В исследование включены данные всех зарегистрированных в период 2010–2016 гг. больных с впервые

установленным диагнозом РПЖ. Проведены расчет и анализ НВ, СВ и ОВ 7670 больных РПЖ с учетом стадии заболевания и места жительства (городские жители — 6408 человек, сельские — 1262), зарегистрированных в базе данных популяционного ракового регистра Самарского областного клинического онкологического диспансера. Исходными материалами исследования послужили первичные учетные документы за период 2010–2016 гг. (извещения о больном с впервые выявленным злокачественным новообразованием, ф-090у, форма № 7 «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями», форма № 35 «Отчет о больных злокачественными новообразованиями»). Проведена тщательная выверка базы данных больных, взятых на учет по поводу злокачественных новообразований предстательной железы, в которой в случае смерти больного отмечена дата и причина смерти. Не были включены в исследование пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями и иногородние больные. Результатом такой работы явилось создание надежной прослеженной компьютерной базы данных больных РПЖ в популяционном раковом регистре Самарского областного клинического онкологического диспансера. Дата начала исследования — 1 января 2010 г., дата окончания — 31 декабря 2019 г.

Расчет выживаемости проводили динамическим (актуаральным) методом со стандартной ошибкой, основанным на построении таблиц дожития с деперсонификацией данных [14, 15]. Выживаемость рассчитывали с помощью информационно-аналитической системы «Программа для оценки показателей выживаемости больных раком предстательной железы» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019617872 от 04.06.2019). Ожидаемую выживаемость определяли по таблицам смертности и дожития, составленным по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Самарской области о возрастно-половом составе

населения и возрастно-половой структуре смертности в 2010–2019 гг. Для оценки достоверности различий полученных показателей использовали двухвыборочный Z-тест с различными дисперсиями. При этом стандартное значение Z считается нормальным отклонением, и, если $Z > 1,96$, вероятность случайного возникновения такого различия составляет $< 5\%$, если $Z > 2,56$, такая вероятность $< 1\%$ [16].

Результаты

При изучении 1- и 5-летней кумулятивной выживаемости больных РПЖ в Самарской области в период с 2010 по 2014 г. установлены более высокие показатели СВ относительно показателей НВ, что свидетельствует о наличии интеркуррентных причин смерти при злокачественных опухолях данной локализации. Диапазон разницы возрастал от 3,2 % (1-летняя выживаемость) до 14,0 % (5-летняя выживаемость) (табл. 1). По результатам нашего исследования в регионе с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2019 г. от других причин умерли 1107 из 5220 больных РПЖ с впервые установленным диагнозом в период с 2010 по 2014 г.

Анализ выживаемости с учетом стадии опухолевого процесса определил обратную зависимость выживаемости от степени распространенности. Максимальная СВ установлена при РПЖ I стадии: 5-летняя СВ составила 93,9 %, что достоверно выше выживаемости при II стадии 90,1 % ($Z = 2,91; p < 0,01$). При II стадии РПЖ значения 1- и 5-летней выживаемости (98,1 и 90,1 %) оказались выше ($Z = 6,30; p < 0,001$ и $Z = 9,62; p < 0,001$) соответствующих значений при III стадии (93,3 и 75,9 %). При III стадии показатели 1- и 5-летней выживаемости (93,3 и 75,9 %) были выше ($Z = 11,12; p < 0,001$ и $Z = 21,10; p < 0,001$) соответствующих показателей при IV стадии (74,9 и 32,4 %). Наиболее низкие показатели выживаемости выявлены у больных с неуставленной стадией злокачественного процесса. Однако доля последних в структуре заболевших РПЖ составила только 1,1 %. В течение года после

Таблица 1. Кумулятивная наблюдаемая, скорректированная и относительная выживаемость больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области, 2010–2014 гг., %

Table 1. Cumulative observed, adjusted and relative survival of patients with prostate cancer (C61) in the Samara region, 2010–2014, %

Период наблюдения, год Observation period, years	Наблюдаемая выживаемость ($P \pm m$) Observed survival rate ($P \pm m$)	Скорректированная выживаемость ($P \pm m$) Adjusted survival rate ($P \pm m$)	Относительная выживаемость ($P \pm m$) Relative survival ($P \pm m$)
1	89,1 $\pm$ 0,4	92,3 $\pm$ 0,4	95,0 $\pm$ 0,5
2	80,2 $\pm$ 0,5	86,1 $\pm$ 0,5	91,7 $\pm$ 0,6
3	73,6 $\pm$ 0,6	82,2 $\pm$ 0,5	90,2 $\pm$ 0,7
4	68,0 $\pm$ 0,6	79,2 $\pm$ 0,6	89,9 $\pm$ 0,9
5	62,6 $\pm$ 0,7	76,6 $\pm$ 0,6	—

Таблица 2. Кумулятивная НВ и СВ больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области с учетом стадии заболевания, 2010–2014 гг., %
Table 2. Cumulative OS and AS of patients with prostate cancer (C61) in the Samara region, taking into account the stage of the disease, 2010–2014, %

Период наблюдения, год Observation period, years	I стадия (n = 576) Stage I (n = 576)		II стадия (n = 2463) Stage II (n = 2463)		III стадия (n = 1229) Stage III (n = 1229)		IV стадия (n = 895) Stage IV (n = 895)		Без указания стадии (n = 57) Without stage (n = 57)		Всего (n = 5220) Total (n = 5220)	
	НВ OS	СВ AS	НВ OS	СВ AS	НВ OS	СВ AS	НВ OS	СВ AS	НВ OS	СВ AS	НВ OS	СВ AS
1	96,0	98,6	94,6	98,1	90,2	93,3	71,7	74,9	25,7	30,3	89,1	92,3
2	90,9	96,8	89,4	95,7	80,2	86,4	52,1	56,1	16,5	21,3	80,2	86,1
3	87,3	95,6	84,2	94,1	73,1	82,2	39,6	44,3	14,7	18,9	73,6	82,2
4	82,9	94,7	79,5	92,2	66,9	78,7	31,8	37,3	11,0	18,9	68,0	79,2
5	79,8	93,9	73,8	90,1	61,1	75,9	25,9	32,4	7,3	18,9	62,6	76,6

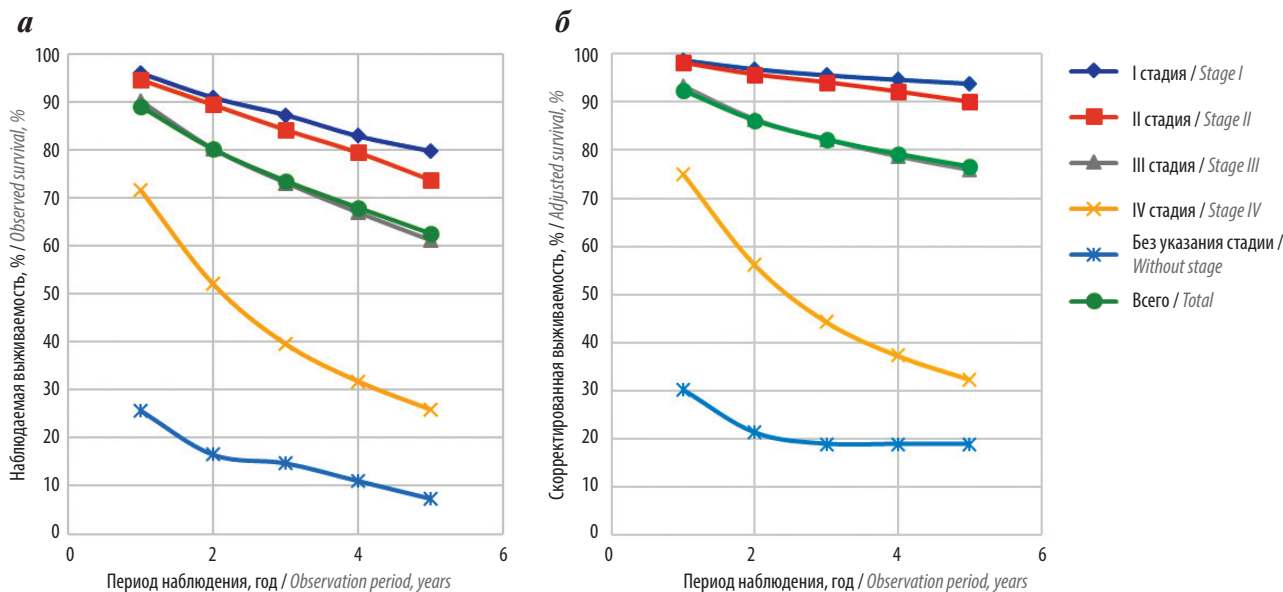
Примечание. НВ – наблюдаемая выживаемость; СВ – скорректированная выживаемость.
Note. OS – observed survival; AS – adjusted survival.

постановки диагноза умерли 52 из 57 пациентов этой группы. При этом 1-летняя НВ и СВ не превысила 25,7 и 30,3 %, а 5-летняя – 7,3 и 18,9 % соответственно (см. рисунок, табл. 2).

На показатели выживаемости всей исследуемой группы имеет влияние уровень качества диагностики – распределение пациентов с учетом стадии опухолевого процесса при выявлении. В Самарской области выявляемость ранних стадий РПЖ в регионе оказалась следующей: удельный вес I стадии составил 11,0 %,

II стадии – 47,2 %. Как видим, I и II стадии имели более половины впервые диагностированных случаев заболевания – 58,2 %, на долю III и IV стадий приходилось 23,5 и 17,2 % случаев соответственно. Уровень 5-летней выживаемости всех пациентов в регионе ассоциирован в диапазоне выживаемости при РПЖ II и III стадий: 5-летняя НВ – 62,6 %, СВ – 76,6 % (см. табл. 2).

Проведение сравнительного анализа выживаемости городских и сельских больных дает возможность оценивать организацию онкологической помощи



Наблюдаемая (а) и скорректированная (б) 5-летняя выживаемость больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области с учетом стадии заболевания, 2010–2014 гг.

Observed (a) and adjusted (b) 5-year survival of patients with prostate cancer (C61) in the Samara region, taking into account the stage of the disease, 2010–2014

Таблица 3. Кумулятивная НВ, СВ и ОВ больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области с учетом места жительства, 2010–2014 гг., %

Table 3. Cumulative OS, AS and RS of patients with prostate cancer (C61), taking into account the place of residence, 2010–2014, %

Период наблюдения, год Observation period, years	Городское население Urban population			Сельское население Rural population		
	СВ AS	НВ OS	ОВ RS	СВ AS	НВ OS	ОВ RS
1	92,9	89,4	95,4	89,6	87,1	93,0
2	86,8	80,8	92,3	82,2	77,4	88,3
3	83,1	74,3	91,2	77,2	69,4	84,9
4	80,2	68,8	91,1	73,3	62,6	83,6
5	77,7	63,6	91,4	70,3	56,1	81,1

Примечание. НВ – наблюдаемая выживаемость; СВ – скорректированная выживаемость; ОВ – относительная выживаемость.
Note. OS – observed survival; AS – adjusted survival; RS – relative survival.

на территориальном уровне (табл. 3). По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., из 1488047 мужчин, проживающих на территории Самарской области, на долю городских жителей приходилось 79,7 %, сельских жителей – 20,3 %. При этом доля городских больных с впервые выявленным РПЖ за период исследования 2010–2016 гг. составила 83,5 %, сельских – 16,5 %.

Очевидно, что РПЖ у городских мужчин выявляется чаще, чем у сельских.

Показатели 1-летней НВ больных РПЖ в городской и сельской местности достоверно не различались: 89,4 и 87,1 % соответственно ($Z = 1,8$; $p > 0,05$). Результаты 5-летней НВ оказались достоверно выше у городских мужчин по сравнению с сельскими: 63,6 и 56,1 % соответственно ($Z = 4,08$; $p < 0,001$). При этом показатели как 1-летней, так и 5-летней СВ городских пациентов были статистически значимо выше соответствующих показателей у сельских больных: 92,9 и 89,6 % ($Z = 2,82$; $p < 0,01$), 77,7 и 70,3 % ($Z = 4,03$; $p < 0,001$). Сравнение уровней ОВ пациентов в городской и сельской местности выявило значимо лучшие результаты 5-летней выживаемости городских больных: 91,4 и 81,1 % ($Z = 3,96$; $p < 0,001$).

В нашем исследовании I стадию заболевания в 2 раза чаще выявляли у городских мужчин (12,0 %) по сравнению с сельскими (5,8 %). У городских больных по сравнению с сельскими также чаще определяли II стадию: 48,3 и 41,5 % соответственно. У сельских мужчин III и IV стадии заболевания диагностировали чаще (26,8 и 24,8 %) по сравнению с городскими (22,9 и 15,7 %). В одинаковых долях как городским (1,1 %), так и сельским (1,0 %) мужчинам стадию опухолевого процесса установить не удалось.

В табл. 4 показана динамика показателей НВ и ОВ больных РПЖ в Самарской области в период 2010–2016 гг.

В целом динамику НВ и ОВ больных РПЖ в Самарской области можно оценить как положительную. Прирост 1-летней НВ в 2016 г., по сравнению с 2010 г., составил 0,6 %. При анализе 5-летней НВ прирост данного показателя за 2010–2014 гг. достиг 3,5 %. Наблюдалось и постепенное повышение годовичных показателей 5-летней ОВ за 2010–2013 гг. – 82,2–93,1 % (прирост 3,5 %). Все это косвенно указывает на эффективную лечебную работу.

Обсуждение

Для объективного сравнения состояния специализированной помощи больным со злокачественными опухолями в различных регионах применяется показатель ОВ. При этом во многих странах к наиболее значимым аналитическим критериям качества диагностики относится показатель 1-летней выживаемости, эффективности лечения – 5-летней выживаемости [17].

Сравнительный анализ показателей 1- и 5-летней выживаемости больных РПЖ Самарской области и ряда регионов России за 2006–2010 гг. выявил, что отечественные показатели 1-летней (79,8–93,6 %) и 5-летней (43,2–81,9 %) ОВ несколько ниже, чем в среднем по Европе за 2000–2007 гг. (1-летняя ОВ – 94,61 %, 5-летняя – 83,36 %). Диапазон годовичных показателей 1-летней ОВ в США за 2006–2011 гг. составил 99,6–99,8 %, 5-летней – 99,2–99,8 % [18–21].

Следует отметить, что в Самарской области результаты ОВ больных за 2010–2014 гг. стали выше: 1-летняя – 95,0 %, 5-летняя – 89,9 % (табл. 5).

Причем уровни выживаемости больных РПЖ за 2000–2007 гг. в центральных, более экономически развитых странах Европы (1-летняя ОВ – 96,5 %, 5-летняя – 88 %) выше, чем в восточных (1-летняя ОВ – 88,9 %, 5-летняя – 71,9 %). В США 5-летняя

Таблица 4. Показатели наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области в динамике за 2010–2016 гг.

Table 4. Indicators of observed and relative survival of patients with prostate cancer (C61) in the Samara region in dynamics for 2010–2016

Период наблюдения, год Observation period, years	Выживаемость с года установления диагноза, % Survival from the year of diagnosis, %						
	2010 (n = 807)	2011 (n = 922)	2012 (n = 1042)	2013 (n = 1147)	2014 (n = 1302)	2015 (n = 1279)	2016 (n = 1171)
Наблюдаемая выживаемость <i>Observed survival</i>							
1	86,5	88,8	90,0	89,6	89,5	90,9	90,3
2	76,1	79,0	81,8	81,5	81,4	83,8	82,0
3	68,4	72,2	74,1	76,0	75,1	77,1	75,4
4	60,8	67,3	69,7	70,6	69,3	71,7	
5	55,1	60,9	65,1	65,9	63,5		
Относительная выживаемость <i>Relative survival</i>							
1	93,3	95,2	95,8	95,3	95,2	96,5	95,7
2	88,6	90,9	92,9	92,6	92,2	94,8	92,4
3	86,1	89,5	90,3	92,5	91,0	93,2	
4	83,1	90,4	91,4	92,4	90,1		
5	82,2	89,1	92,3	93,1			

выживаемость в 2009–2015 гг. среди белого населения (99,0 %) была выше по сравнению с чернокожим (96,5 %). Это может свидетельствовать о социально-экономической обусловленности продолжительности жизни больных со злокачественными опухолями [1, 19, 20].

Однако сравнительно высокие результаты 5-летней ОВ в России при опухолях ряда локализаций одни авторы объясняют тем, что при некоторых злокачественных новообразованиях излеченность наступает практически сразу. Более того, выживаемость этой категории больных (например, при опухолях кожи) нередко существенно выше общепопуляционной ввиду выявления и лечения сопутствующих заболеваний на более ранних этапах [22]. Другие исследователи связывают высокие показатели ОВ при некоторых опухолях с высокой смертностью населения России от других причин. По данным Всемирной организации здравоохранения, общая смертность населения России выше смертности в среднем по США в 2 раза (971 и 486 соответственно), смертность от злокачественных опухолей – в 1,2 раза (122,6 и 105 соответственно) [23].

Наибольшее значение при прогнозировании отдаленных результатов выживаемости больных со злокачественными опухолями имеет стадия заболевания [10]. Выявляемость I и II стадий РПЖ в регионе оказалась сопоставима с данными на уровне России. Ранние формы РПЖ имели более половины впервые диагностированных случаев заболевания – 58,2 %, что сопоставимо с результатами на федеральном уровне – 58,5 %. На долю III и IV стадий приходилось 23,5 и 17,2 % соответственно (в России III стадия выявляется в 21,5 % случаев, IV – в 18,9 %) [24].

Факт более низкой выживаемости больных РПЖ, проживающих в сельской местности, по сравнению с больными, проживающими в городской местности, может свидетельствовать о меньшей доступности высококвалифицированной медицинской помощи сельским жителям, ограниченной возможности выбора медицинского учреждения. Как результат, это приводит к выявлению более распространенных форм опухоли и несвоевременному началу противоопухолевого лечения [10, 22].

Таблица 5. Однолетняя и 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком предстательной железы (С61) в Самарской области и других регионах России, в среднем по Европе и США, % [18–21]

Table 5. One-year and five-year observed and relative survival of patients with prostate cancer (C61) in the Samara region and other regions of the Russian Federation, on average in Europe and the USA, % [18–21]

Регион, период Region, period	Наблюдаемая выживаемость Observed survival		Относительная выживаемость Relative survival	
	1-летняя one-year	5-летняя five-year	1-летняя one-year	5-летняя five-year
Самарская область (2006–2010) Samara region (2006–2010)	84,4 ± 0,6	50,4 ± 0,9	89,5 ± 0,5	68,0 ± 0,8
Самарская область (2010–2014) Samara region (2010–2014)	89,1 ± 0,4	62,6 ± 0,7	95,0 ± 0,5	89,9 ± 0,9
Архангельская область (2006–2010) Arhangelsk region (2006–2010)	83,6 ± 1,2	54,2 ± 1,6	88,7 ± 1,3	73,9 ± 2,2
Вологодская область (2006–2010) Vologodskaya region (2006–2010)	81,8 ± 1,5	54,8 ± 2,0	86,8 ± 1,3	73,9 ± 1,7
Калининградская область (2006–2010) Kaliningrad region (2006–2010)	82,0 ± 1,6	44,2 ± 2,0	86,9 ± 1,4	59,7 ± 2,0
Калужская область (2006–2010) Kaluga region (2006–2010)	82,8 ± 1,3	48,0 ± 1,8	87,8 ± 1,3	64,7 ± 2,4
Краснодарский край (2006–2010) Krasnodar region (2006–2010)	86,0 ± 0,5	59,3 ± 0,7	91,1 ± 0,4	80,1 ± 0,6
Мурманская область (2006–2010) Murmansk region (2006–2010)	88,8 ± 1,3	62,7 ± 2,0	93,6 ± 1,4	81,9 ± 2,6
Псковская область (2006–2010) Pskov region (2006–2010)	75,7 ± 2,0	42,7 ± 2,3	80,5 ± 2,1	58,9 ± 3,2
Республика Карелия (2006–2010) Karelia Republic (2006–2010)	83,8 ± 1,5	54,5 ± 2,1	88,9 ± 1,6	73,6 ± 2,8
Республика Коми (2006–2010) Komi Republic (2006–2010)	84,4 ± 1,9	46,0 ± 2,6	88,8 ± 2,0	59,8 ± 3,4
Санкт-Петербург (2006–2010) Saint-Petersburg (2006–2010)	83,9 ± 0,6	63,9 ± 0,7	89,0 ± 0,5	67,4 ± 0,5
Смоленская область (2006–2010) Smolensk region (2006–2010)	75,5 ± 2,0	38,9 ± 2,3	79,8 ± 2,1	51,4 ± 3,0
Челябинская область (2006–2010) Chelyabinsk region (2006–2010)	81,8 ± 0,7	31,5 ± 1,0	86,8 ± 0,8	43,2 ± 1,4
Европа (2000–2007) Europe (2000–2007)	91,27	69,7	94,61	83,36
США (2006–2011)* USA (2006–2011)*	—	—	99,6–99,8	99,2–99,8

*Указан диапазон выживаемости в регионе.

*The range of survival in the region is indicated.

Заключение

При оценке 1- и 5-летней кумулятивной выживаемости больных РПЖ отмечены более низкие показатели НВ, чем СВ, что свидетельствует о наличии интеркуррентных причин смерти. Анализ выживаемости в зависимости от стадии заболевания установил значимое снижение выживаемости с возрастанием стадии,

т.е. наблюдается обратная зависимость выживаемости от распространенности опухолевого процесса. СВ и ОВ у городского населения выше, чем у сельского, что может свидетельствовать о недостаточном уровне доступности онкологической помощи больным РПЖ в сельской местности.

Высокие показатели заболеваемости и смертности определяют социальную и медицинскую значимость злокачественных новообразований предстательной железы. Расчет показателей выживаемости на основе

баз данных популяционного ракового регистра позволяет комплексно оценить состояние специализированной помощи больным РПЖ на всех этапах — от качества диагностики до уровня лечения [10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2011. С. 32. Ч. 1; 332 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Saint-Petersburg, 2011. P. 32. Part 1; 332 p. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. С. 12–36. [Malignant tumors in Russia in 2015 (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, 2017. Pp. 12–36. (In Russ.)].
3. Буре В.М., Парилина Е.М., Рубша А.И., Свирикина Л.В. Анализ выживаемости по медицинской базе данных больных раком предстательной железы. Серия 10. Вестник СПбГУ 2014;(2):27–34. [Bure V.M., Parilina E.M., Rubsha A.I., Svirikina L.V. Survival analysis using the medical database of prostate cancer patients. Series 10. Vestnik SpbGU = Bulletin of Saint-Petersburg State University 2014;(2):27–34. (In Russ.)].
4. Галимов Р.Д., Ракул С.А. Выживаемость больных раком предстательной железы на фоне антиандрогенного лечения. Медицинский вестник Башкортостана. Уфа 2011;6(2):156–9. [Galimov R.D., Rakul S.A. Survival of prostate cancer patients receiving antiandrogen therapy. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. Ufa = Medical Bulletin of Bashkortostan. Ufa 2011;6(2):156–9. (In Russ.)].
5. Низамова Р.С. Оценка показателей выживаемости в Самарской области при злокачественных опухолях мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал 2009;(1):31–5. [Nizamova R.S. Survival of patients with malignant bladder tumors in Samara region. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;(1):31–5. (In Russ.)].
6. Низамова Р.С., Трубин А.Ю., Губанов Е.С., Боряев Е.А. Выживаемость при раке мочевого пузыря. М. — Самара: ИП Никифоров М.В., 2017. 206 с. [Nizamova R.S., Trubin A.Yu., Gubanov E.S., Boryaev E.A. Survival for bladder cancer. Moscow — Samara: IP Nikiforov M.V., 2017. 206 p. (In Russ.)].
7. Низамова Р.С., Трубин А.Ю., Зимичев А.А. О динамике заболеваемости раком мочевого пузыря в Самарской области. Аспирантский вестник Поволжья. Самара 2016;(5–6):135–40. [Nizamova R.S., Trubin A.Yu., Zimichev A.A. Dynamics of the incidence of bladder cancer in Samara region. Aspirantskiy vestnik Povolzhya = Aspirant Bulletin of the Volga Region. Samara 2016;(5–6):135–40. (In Russ.)].
8. Суконко О.Г., Красный С.А., Океанов А.Е. и др. Рак предстательной железы в республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра. Здравоохранение. Минск 2013;(11):34–42. [Sukonko O.G., Krasnyy S.A., Okeanov A.E. et al. Prostate cancer in Belarus: yesterday, today, and tomorrow. Zdravookhranenie. Minsk = Health Care. Minsk 2013;(11):34–42. (In Russ.)].
9. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных первичным раком печени на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и гистологической структуры. Сибирский онкологический журнал 2015;1(4):5–11. [Merabishvili V.M., Chepik O.F., Merabishvili E.N. Dynamics of observed and relative survival of patients with primary liver cancer on the population level according to disease stage and histological structure. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;1(4):5–11. (In Russ.)].
10. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). Сибирский онкологический журнал 2017;16(4):5–10. [Choynzonov E.L., Zhuykova L.D., Ananina O.A. et al. Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004–2013). Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(4):5–10. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10.
11. Мерабишвили В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование). Организация здравоохранения. СПб., 2012. С. 25–29. [Merabishvili V.M. Adjusted and unadjusted survival of cancer patients (population study). Health Care Organization. Saint-Petersburg, 2012. Pp. 25–29. (In Russ.)].
12. Орлов А.Е., Козлов С.В., Егорова А.Г., Воздвиженский М.О. Состояние, перспективы развития и совершенствования онкологической помощи населению Самарской области. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2015;17(2(3)):611–7. [Orlov A.E., Kozlov S.V., Egorova A.G., Vozdvizhenskiy M.O. State and outlooks of the development and improvement of cancer care in Samara region. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Journal of Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences 2015;17(2(3)):611–7. (In Russ.)].
13. 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.)].
14. Березкин Д.П. Метод расчета показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии 2010;(11):113–7. [Berezkin D.P. Method for calculating unadjusted and adjusted survival rates in cancer patients. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2010;(11):113–7. (In Russ.)].
15. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Методы расчета показателей выживаемости. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2005. 256 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kharchenko N.V. Methods for calculating survival rates. Malignant tumors in Russia in 2003 (incidence and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2005. 256 p. (In Russ.)].
16. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета статистических показателей,

- применяемых в онкологии. М., 2005. 39 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Characteristics and methods of calculating statistical parameters used in oncology. Moscow, 2005. 39 p. (In Russ.)].
17. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II. СПб., 2015. С. 248. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods and new information technologies). Guideline for doctors. Part II. Saint-Petersburg, 2015. P. 248. (In Russ.)].
 18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. 4-й выпуск. Пособие для врачей. Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб., 2018. С. 333–414. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, contingents, survival of patientd). Express-information. 4th issue. Manual for doctors. Ed. Prof. A.M. Belyaev. Saint-Petersburg, 2018. Pp. 333–414. (In Russ.)].
 19. Survival of Cancer Patients in Europe The EUROCARE. 5 Study: Section 1: Survival Analysis 2000–2007. Available at: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx> (date of the application 06.11.2019).
 20. SEER cancer Statistics Review 1975–2016. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_23_prostate.pdf (date of the application 06.01.2020).
 21. Егорова А.Г., Орлов А.Е., Сомов А.Н. и др. Злокачественные новообразования в Самарской области: обзор статистической информации за период 2003–2015 гг. Часть II. Динамика показателей выживаемости онкологических больных по 5-летним, 4-летним и 1-годовичным интервалам. Под ред. д.м.н. А.Е. Орловой, д.м.н. С.А. Суслиной, д.м.н. С.В. Козловой, д.м.н. Р.С. Низамовой. Саратов: Амирит, 2017. С. 148. [Egorova A.G., Orlov A.E., Somov A.N. et al. Malignant tumors in Samara region: review of statistical information for 2003–2015. Part II. Dynamics of 5-year, 4-year, and 1-year survival. Eds.: DSc A.E. Orlova, DSc S.A. Suslina, DSc S.V. Kozlova, DSc R.S. Nizamova. Saratov: Amirit, 2017. P. 148. (In Russ.)].
 22. Залуцкий И.В., Антоненкова Н.Н., Прудывус И.С. Выживаемость онкологических больных в Республике Беларусь в 1991–2005 гг. Минск, 2008. С. 338, 339. [Zalutskiy I.V., Antonenkova N.N., Prudyvus I.S. Survival of cancer patients in Belarus in 1991–2005. Minsk, 2008. Pp. 338, 339. (In Russ.)].
 23. World Health Statistics: Mortality and global health estimates. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main> (date of the application 08.05.2016).
 24. 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. С. 25, 26. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. Pp. 25, 26. (In Russ.)].

Вклад авторов

Р.Д. Андреева: создание базы данных больных, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, создание базы данных больных;
А.А. Андреев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

R.D. Andreeva: creating a database of patients, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
R.S. Nizamova: study design development, obtaining data for analysis, creating a database of patients;
A.A. Andreev: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Д. Андреева / R.D. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0001-5385-7049>
Р.С. Низамова / R.S. Nizamova: <https://orcid.org/0000-0003-4452-8547>

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 «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 196 от 31.10. 2018.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. Ethics committee meeting protocol No. 196 dated 31.10.2018.

Статья поступила: 05.06.2020. Принята к публикации: 21.09.2020.

Article submitted: 05.06.2020. Accepted for publication: 21.09.2020.

Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

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

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

В настоящее время в реальной клинической практике есть ряд возможностей для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Однако четкие стандарты последовательного применения зарегистрированных препаратов пока не определены. Целенаправленно воздействуя на очаги метастазов в кости, радий-223 представляет собой одну из лечебных опций при кастрационно-резистентном раке предстательной железы с костными метастазами, включенную в зарубежные и национальные рекомендации по лечению рака предстательной железы. В статье представлены результаты применения радия-223 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в зарубежных неинтервенционных клинических исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. В них радий-223 подтвердил эффективность и безопасность, продемонстрированные ранее в исследовании ALSYMPCA. В ряде протоколов показатели общей выживаемости, симптоматических скелетных событий и частоты развития нежелательных явлений были лучше, чем по результатам регистрационного исследования.

Ключевые слова: радий-223, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, реальная клиническая практика, абиратерон, энзалутамид, доцетаксел

Для цитирования: Матвеев В.Б., Маркова А.С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. Онкоурология 2020;16(4):129–35.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135



Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice

V.B. Matveev, A.S. Markova

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

Several treatment options are currently available for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in routine clinical practice. However, clear standards of sequential use of registered drugs have not yet been developed. Affecting bone metastases, radium-223 is one of therapeutic options for patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, which was included in foreign and Russian guidelines for prostate cancer management. This article analyzes the results of treatment with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in foreign non-interventional clinical trials conducted in routine clinical practice. These trials confirmed high efficacy and safety of radium-223 demonstrated earlier in the ALSYMPCA trial. Some protocols ensured better overall survival rates and lower incidence of symptomatic skeletal events and adverse events than those in the registration study.

Key words: radium-223, metastatic castration-resistant prostate cancer, routine clinical practice, abiraterone, enzalutamide, docetaxel

For citation: Matveev V.B., Markova A.S. Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):129–35. (In Russ.).

Пациенты, у которых диагностирован метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), представляют собой гетерогенную популяцию с разным прогнозом течения заболевания. Более 90 % больных мКРРПЖ имеют изолированные отдаленные метастазы в кости [1]. Последние могут быть причиной болевого синдрома, патологических переломов, компрессии спинного мозга и других симптоматических скелетных событий (ССС).

Висцеральные метастазы развиваются, как правило, позже костных и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [2]. В настоящее время в реальной клинической практике есть ряд возможностей для лечения больных мКРРПЖ.

Радий-223 — единственный из одобренных для лечения мКРРПЖ препаратов с целенаправленным воздействием на очаги костных метастазов. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов

(степень рекомендации — высокая) [3] и Национальной сети по борьбе с раком (1-й уровень доказательности) [4] 2020 г. радий-223 считается препаратом выбора у больных КРРПЖ с костными метастазами в 1-й и последующих линиях терапии. Противопоказанием для применения является наличие висцеральных метастазов, поэтому радий-223 следует назначать на более ранних этапах развития мКРРПЖ до появления висцеральных метастазов.

Для максимального увеличения продолжительности жизни пациента с мКРРПЖ целесообразно последовательное применение разрешенных препаратов, но оптимальная последовательность их назначения пока не определена. После того как доцетаксел и ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения (абиратерон и энзалутамид) получили дополнительное показание для применения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы (РПЖ) [3, 4], выбор терапии при мКРРПЖ стал во многом определяться характером предшествующего агента. Предшествующая терапия может оказывать влияние на эффективность и переносимость последующего лекарственного препарата. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные средства с другим механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности [5]. Обладая уникальным механизмом действия, радий-223 представляет собой одну из основных лечебных опций при кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ) с костными метастазами.

Первый в своем классе радионуклидный противоопухолевый препарат радий-223 известен еще с 2013 г. после завершения регистрационного исследования ALSYMPCA [6], результаты которого показали его эффективность в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) и времени до развития первого ССС у больных мКРРПЖ с костными метастазами. В исследование включали только больных с симптомными костными метастазами. ОВ больных, получавших радий-223, составила 14,9 мес против 11,3 мес в группе плацебо ($p = 0,002$). Все вторичные цели исследования также продемонстрировали преимущество радия-223. Преимущество ОВ было особенно выражено у пациентов, получивших 5 и более инъекций радия-223, медиана ОВ составила 17,9 мес. У пациентов, которые получили менее 5 введений, медиана ОВ была существенно ниже — 6,2 мес. В связи с этим рекомендуется проведение минимум 5–6 инъекций для достижения максимального эффекта от терапии радием-223. Исследование ALSYMPCA инициировано до внедрения абиратерона и энзалутаида, поэтому в данном исследовании изучалось только влияние предшествующей химиотерапии доцетакселем на ОВ больных, получавших радий-223. Было показано, что радий-223 эффективен вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела [7].

Если ранее все исследования препаратов для лечения мКРРПЖ были ориентированы на предшествующее применение доцетаксела, то после регистрации абиратерона и энзалутаида все больше больных мКРРПЖ имеют в анамнезе терапию ингибиторами андрогенов нового поколения. В связи с этим представляет интерес анализ эффективности и безопасности применения радия-223 в разной последовательности, в том числе после абиратерона или энзалутаида. Здесь следует учитывать, что пациенты, получившие большее количество линий терапии, имеют большую распространенность и выраженность симптомов заболевания, что не может не влиять на переносимость лечения.

После завершения исследования ALSYMPCA первые пациенты смогли получить лечение радием-223 в стандартной дозе в условиях реальной клинической практики в рамках международной программы расширенного доступа iEAP [8]. В это открытое несравнительное исследование фазы IIb были включены 696 больных КРРПЖ с метастазами в кости из 14 стран мира. Целью исследования явилась оценка безопасности применения радия-223 и ОВ больных, получавших лечение в условиях реальной клинической практики. Главным отличием от исследования ALSYMPCA [6] стало включение пациентов не только с симптомами заболевания, но и с бессимптомным течением КРРПЖ (20 %). Кроме доцетаксела, часть пациентов до включения в исследование получали абиратерон (40 %) или энзалутамид (8 %). Допускался также одновременный прием радия-223 с абиратероном, энзалутамидом и/или деносумабом. Полный курс лечения радием-223 из 6 инъекций получили 403 (58 %) из 696 пациентов. Медиана ОВ больных составила 16,0 мес, что даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA — 14,9 мес. Показатели ОВ были выше у пациентов с нормальным уровнем щелочной фосфатазы, уровнем гемоглобина ≥ 10 г/дл, статусом по шкале ECOG 0 и отсутствием болевого синдрома перед началом лечения. Как и в ALSYMPCA, в iEAP количество полученных инъекций прямо коррелировало с ОВ. Пациенты, получавшие комбинацию радия-223 с абиратероном или энзалутамидом, имели более высокую ОВ (медиана не достигнута; 95 % доверительный интервал мес—не достигнута) по сравнению с теми, кому проводилась монотерапия радием-223 (13 мес; 95 % доверительный интервал 13–16 мес). Добавление деносумаба к терапии радием-223 также было ассоциировано с увеличением выживаемости пациентов (медиана ОВ не достигнута против 13 мес). На фоне лечения радием-223 нежелательные явления (НЯ) различной степени тяжести развились у 523 (75 %) из 696 пациентов, но только у 281 (40 %) больного они были предположительно ассоциированы с действием препарата. Наиболее частыми НЯ $\geq$ III степени тяжести были анемия (5 %), тромбоцитопения (2 %) и нейтропения (1 %). Таким образом,

наблюдательная программа iEAP подтвердила результаты ALSYMPCA [6] по эффективности и безопасности радия-223 у пациентов с КРППЖ и костными метастазами в реальной клинической практике, показав максимальную эффективность при отсутствии симптомов заболевания перед началом лечения и при проведении 5 и более инъекций радия-223.

Промежуточный анализ безопасности радия-223 в реальной клинической практике проведен в международном проспективном неинтервенционном исследовании REASSURE, завершение которого намечено в 2023 г. [9]. Основными конечными точками исследования являются частота диагностирования вторичного онкологического очага, супрессии костного мозга и профиль безопасности радия-223. Дополнительно будут оценены ОВ, частота костных переломов, количество CCC, динамика болевого синдрома. Безопасность радия-223 оценивалась у 1465 пациентов при медиане наблюдения 11,5 мес. Из предшествующих препаратов наиболее часто назначался абиратерон (45 %), реже доцетаксел (38 %) или энзалутамид (37 %). Радий-223 в сочетании с абиратероном или энзалутамидом получали 17 и 15 % пациентов соответственно. В последующей противоопухолевой терапии чаще назначался доцетаксел (14 %), при этом 902 (62 %) пациента не получали последующей терапии после введения последней дозы радия-223. Среднее количество доз радия-223 составило 6; ≥ 5 доз радиофармацевтического препарата получили 2/3 (67 %) больных. У 701 (48 %) пациента были отмечены НЯ различной степени тяжести. НЯ III степени имели место у 11 % пациентов, а отмена терапии из-за токсичности потребовалась лишь 6 % пациентов. Наиболее частыми НЯ были диарея (11 %), тошнота (9 %) и анемия (8 %). Нейтропения и тромбоцитопения не были лидирующими в перечне побочных эффектов терапии. Медиана ОВ больных в этом наблюдательном исследовании составила 15,6 мес (95 % доверительный интервал 14,6–16,5 мес), что даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA. Только у 14 (1 %) больных выявлены вторичные опухолевые очаги, при этом 10 (71 %) из 14 больных ранее получали дистанционную лучевую терапию, которая может являться возможной причиной развития этих опухолей, а не радионуклидная терапия. Патологические переломы возникли лишь у 5 % больных. Таким образом, лечение радием-223 не приводило к повышению риска развития вторичного онкологического заболевания. Результаты промежуточного анализа данных исследования REASSURE подтверждают, что в рамках стандартной клинической практики применение радия-223 характеризуется приемлемым профилем безопасности без регистрации новых НЯ, и большинство пациентов могут получить более 5 инъекций радиофармацевтического препарата [9].

Многие пациенты, являющиеся кандидатами на терапию радием-223, могут иметь в анамнезе химиотерапевтическое лечение таксанами, что особенно актуально для российской реальной клинической практики, в которой терапия антиандрогенами нового поколения только набирает обороты. Ввиду большей доступности таксаны широко используются при распространенном РПЖ. Кроме применения при мКРППЖ химиотерапия доцетакселом — одна из лечебных опций, входящих в стандарты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, особенно при большом объеме метастатического поражения [3–5, 10]. Кроме доказанного преимущества в показателях выживаемости химиотерапия может быть ассоциирована с развитием явлений токсичности, основным из которых считается миелосупрессия. На сегодняшний день не определена оптимальная последовательность применения радия-223 и химиотерапии таксанами у больных КРППЖ с костными метастазами. По данным исследования ALSYMPCA, эффективность и переносимость радия-223 не зависели от предшествующего применения доцетаксела [7]. В дальнейшем анализе результатов исследования было показано, что переносимость доцетаксела не ухудшалась при применении после радия-223 [11].

Безопасность радия-223 в зависимости от предшествующей химиотерапии доцетакселом в реальной клинической практике продемонстрирована в первом промежуточном анализе данных протокола REASSURE [12]. Исследование проводилось на популяции 564 больных КРППЖ с костными метастазами, 190 (34 %) из которых получали предшествующую химиотерапию таксанами, 374 (66 %) пациента не получали химиотерапию. Медиана периода наблюдения составила 7 (0–20) мес. В группе предшествующей химиотерапии было больше пациентов со статусом по шкале ECOG ≥ 2 (22 % против 11 %), с >20 метастатическими очагами (26 % против 15 %) и с более высоким уровнем простатического специфического антигена (132,0 нг/мл против 40,2 нг/мл) по сравнению с группой пациентов, не получавших предшествующую химиотерапию. Также пациенты после химиотерапии реже могли завершить полный курс терапии радием-223 (6 инъекций) — 45 % против 63 %. НЯ, связанные с применением лекарственного препарата, и гематологические НЯ чаще наблюдались в группе предшествующей химиотерапии — 63 и 21 % против 48 и 9,0 % в группе без предшествующей химиотерапии. В течение периода наблюдения зарегистрировано 4 смертельных исхода, все среди предлеченных пациентов. Более частое возникновение НЯ после предшествующей химиотерапии ожидаемо ввиду более тяжелого состояния пациентов, получавших лечение таксанами, о чем свидетельствуют более высокий уровень простатического специфического антигена и статус по шкале ECOG, а также большее количество метастазов. Воздействие химиотерапии

на костный мозг, а также большая распространенность заболевания предлеченных пациентов объясняют увеличение частоты явлений гематологической токсичности у пациентов, получавших радий-223 после применения таксанов.

Регистрационное исследование ALSYMPCA инициировано до широкого внедрения абиратерона и энзалутамида, поэтому представленные результаты применения радия-223 после или в сочетании с антиандрогенами нового поколения представляют интерес, особенно в отношении комбинации с абиратероном. После публикации исследования III фазы ERA-223 [13], в котором комбинация радия-223 с абиратероном характеризовалась повышенным риском переломов костей и увеличением количества летальных исходов, одновременное применение радия-223 с абиратероном было запрещено Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) [14]. Особенно это касается пациентов, которые одновременно не получают остеомодифицирующие препараты. Несмотря на то что в ранее опубликованных исследованиях, например eRADicAte [15], сочетание препаратов не приводило к увеличению токсичности, в исследовании ERA эта комбинация признана неприемлемой, так как в группе радий-223 + абиратерон частота переломов была значимо выше по сравнению с таковой при монотерапии абиратероном (19 % против 6 %). Следует дифференцировать переломы костей, произошедшие вследствие остеопороза, и патологические переломы, обусловленные деструкцией кости от метастатического поражения. В исследовании ERA только в 26 % случаев выявлялись метастатические очаги в месте перелома, а доля остеопоротических переломов составила 49 % в группе комбинированного лечения и всего 17 % в группе терапии абиратероном. По мнению экспертов, существует некоторое расхождение в интерпретации частоты патологических переломов между исследованиями и в результатах конкретно этого исследования.

Комбинированная или последовательная терапия радием-223 и энзалутамидом или абиратероном изучалась в ретроспективном исследовании FLATIRON [16]. Данные реальной клинической практики о 625 пациентах, которым назначался радий-223 по поводу мКРПЖ в период с 2013 по 2017 г., получены из базы данных Flatiron Health (США). В клинической практике в США в этот период часто имели место случаи применения радия-223 в комбинации с абиратероном/преднизолоном или энзалутамидом. Приблизительно половина пациентов (55 %) также получали сопутствующую терапию деносумабом или бисфосфонатами. Целью исследования был анализ исходных характеристик пациентов, предшествующей терапии, использования остеомодифицирующих агентов и клинических данных, включая частоту ССС и ОВ больных. ССС регистрировались

у 168 (27 %) из 625 больных. Самым частым событием было проведение паллиативной лучевой терапии для уменьшения болевого синдрома (21 %). В исследуемой популяции в целом патологические переломы случались у 10 % пациентов, варьируя от 8 % в группе последовательного применения радия-223 и абиратерона до 18 % в группе одновременного применения радия-223 и абиратерона. У пациентов, которые получали сопутствующие остеомодифицирующие препараты, частота возникновения патологических переломов была меньше, чем у тех, кто их не получал. Медиана ОВ больных составила 28,1 мес от момента установления диагноза мКРПЖ и 15,2 мес от начала терапии радием-223, что сопоставимо с результатами исследования ALSYMPCA [6]. При терапии энзалутамидом в сочетании с радием-223 наблюдалась тенденция (без статистической значимости) к увеличению медианы ОВ по сравнению с последовательным режимом (28,1 мес против 26,9 мес). Последовательное применение радия-223 и абиратерона, напротив, было ассоциировано с более высокой медианой выживаемости, чем при комбинированном режиме использования этих препаратов (34,5 мес против 28,3 мес). По данным исследования FLATIRON показано, что ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения могут безопасно применяться с радием-223 как последовательно, так и в комбинации. Частота осложнений при последовательном или даже одновременном применении радия-223 с абиратероном и энзалутамидом не увеличивается, а использование остеомодифицирующих агентов деносумаба или бисфосфонатов снижает частоту патологических переломов и других осложнений, связанных с метастатическим поражением скелета. Следует заметить, что данное исследование является нерандомизированным с небольшими группами сравнения, а комбинированный режим на сегодняшний день не зарегистрирован для лечения мКРПЖ [16].

В еще продолжающемся немецком неинтервенционном проспективном исследовании PARABO [17] также оцениваются результаты лечения радием-223 в зависимости от степени распространенности заболевания и предшествующего применения абиратерона. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2023 г. Всего в исследование включены 348 пациентов, которые разделены на 2 группы сравнения в зависимости от количества метастатических очагов (≤ 20 или > 20). Пациенты с большей распространенностью заболевания имели более высокий статус по шкале ECOG и объем предшествующей терапии. Почти половина пациентов (49 %) получали опиоидные анальгетики до начала лечения. На фоне терапии радием-223 пациенты отмечали уменьшение боли и улучшение качества жизни вне зависимости от распространенности заболевания. Наиболее частым НЯ, ассоциированным с лечением, была анемия,

наблюдаемая у 9 % больных. Среднее время от развития кастрационной резистентности до начала введения радия-223 составляло 9,5 мес для всех пациентов и 18,9 мес для пациентов, получавших предшествующую терапию абиратероном. Остеомодифицирующие агенты применялись у 33 % больных группы предшествующей терапии абиратероном. Медиана ОВ составила 16,9 (12,6–18,9) мес в общей группе и 11,2 (8,1–15,2) мес в группе предшествующей терапии абиратероном. ССС, к которым относились лучевая терапия, симптоматический патологический перелом, компрессия спинного мозга, хирургическое лечение, отмечались чаще у пациентов, получавших ранее абиратерон (20 %), чем в исследуемой популяции в целом (10 %), но главным образом за счет применения паллиативной лучевой терапии. Частота патологических переломов была очень низкой в исследуемой популяции в целом (3 %), в том числе у пациентов с большим объемом метастазов (4 %). Таким образом, предпочтенные абиратероном пациенты позже получали терапию радием-223, соответственно, имели большую распространенность заболевания и более низкие показатели ОВ, а также большую частоту скелетных осложнений [17].

В начале 2020 г. в журнале *Annals of Oncology* были опубликованы данные рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивалась эффективность 3 различных режимов применения радия-223 — стандартный режим (6 введений по 55 кБк/кг каждые 4 нед), режим с увеличенной дозой (6 введений по 88 кБк/кг каждые 4 нед) и режим с увеличенным количеством инъекций (12 введений по 55 кБк/кг каждые 4 нед) [18]. В отличие от регистрационного протокола ALSYMPCA в данное исследование включали пациентов как с симптомами заболевания, так и без них. Также допускалось предшествующее или сопутствующее применение абиратерона и энзалутамида. Предшествующую терапию доцетакселом получали 52 % пациентов. Первичной конечной точкой исследования явилась выживаемость больных без развития ССС, которая сравнивалась в группе стандартного режима и режима с увеличенной дозой, а также между группами стандартного и пролонгированного режима. Среди 391 рандомизированного пациента скелетные осложнения были отмечены у 37 (28 %) из 130 в группе стандартного режима, у 42 (32 %) из 130 в группе режима с увеличенной дозой, у 48 (37 %) из 131 в группе пролонгированного режима. Достоверных различий в показателях выживаемости пациентов без развития ССС в группах сравнения не получено. Медиана выживаемости без развития ССС у пациентов в среднем достигала 12 мес. ОВ пациентов, получавших радий-223 в стандартном режиме, была сопоставима с данными исследования ALSYMPCA и программ расширенного доступа [6, 8, 19]. Побочные эффекты $\geq$ III степени тяжести, ассоциированные

с лечением, реже всего наблюдались в группе применения радия-223 в стандартном режиме (34 %) по сравнению с режимом с увеличенной дозой (48 %) и пролонгированным режимом (53 %). Прекращение лечения по причине непереносимой токсичности потребовалось в 9, 16 и 17 % случаях соответственно. В группе пролонгированного применения радия-223 полный курс из 12 инъекций смогли завершить только 24 % пациентов. Наиболее частыми НЯ были общая слабость, тошнота и снижение аппетита. Среди НЯ $\geq$ III степени тяжести (≥ 10 %) чаще регистрировалась анемия. Сопутствующее применение абиратерона не оказывало значимого влияния на частоту патологических переломов у пациентов, получавших радий-223 в стандартном и пролонгированном режимах. Различие в частоте патологических переломов наблюдалось только у больных группы режима с увеличенной дозой радия-223. В этой группе частота переломов была выше у мужчин, получавших абиратерон в комбинации с радием-223 (5 (17 %) из 29), по сравнению с теми, кто получал только радий-223 (10 (11 %) из 95). Частота переломов не отличалась во всех 3 группах сравнения при сопутствующем применении энзалутамида. Таким образом, увеличение дозы или продолжительности лечения не приводит к значимому увеличению времени до развития ССС, но ассоциировано с большей токсичностью. Режим увеличенного количества инъекций (до 12 инъекций) не может быть реализован у значительной части пациентов из-за прогрессирования заболевания. Стандартная доза (6 инъекций по 55 кБк/кг 1 раз в месяц) остается оптимальной для применения в клинической практике [18].

Таким образом, результаты исследования применения радия-223 в реальной клинической практике подтвердили его эффективность и безопасность при использовании в стандартном режиме дозирования как до, так и после химиотерапии доцетакселом, а также после ингибиторов андрогенов нового поколения (см. таблицу). Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о том, что радий-223 — первый радиофармацевтический препарат, обладающий такой низкой гематологической токсичностью. Вопрос эффективности и безопасности одновременного применения радия-223 с доцетакселом или ингибиторами андрогеновых рецепторов нового поколения остается открытым, пока комбинированное лечение не входит в принятые стандарты терапии мКРПЖ. Ответ на этот вопрос, возможно, смогут дать продолжающиеся в настоящее время исследования III фазы PEACE-3 [20] и DORA [21], изучающие эффективность комбинации радия-223 с энзалутамидом и доцетакселом соответственно. Дополнение терапии радием-223 применением остеомодифицирующих агентов, таких как деносумаб или золедроновая кислота, напротив, можно рекомендовать для профилактики костных осложнений.

Эффективность радия-223 в исследовании III фазы ALSYMPCA и исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики
Efficacy of radium-223 in the phase III trial ALSYMPCA and studies performed in routine clinical practice

Показатель Parameter	Регистрационное исследование III фазы ALSYMPCA (n = 921) [6] Phase III registration trial ALSYMPCA (n = 921) [6]	Обсервационные исследования (в условиях реальной клинической практики) Observational studies (in routine clinical practice)			
		FLATIRON (n = 625) [16]	PARABO (n = 348) [17]	REASSURE (n = 1435) [9]	iEAP (n = 696) [8]
Медиана общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, мес Median overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, months	14,9	15,2	16,9	15,5	16,0

Реальная клиническая практика показывает, что все больше пациентов начинают терапию именно с антиандрогенов нового поколения, пытаясь отсрочить проведение химиотерапии. Препаратом выбора у пациентов с мКРПЖ и предшествующей терапией абиратероном или энзалутамидом в анамнезе может быть именно радий-223, обеспечивающий смену механизма действия в целях устранения перекрестной резистентности гормональных препаратов. В этом случае химиотерапия сохраняется в качестве резерва лечения, при этом ее переносимость не ухудшается при применении после радия-223. Отложив терапию радиом-223, можно упустить то самое «терапевтическое окно» до развития висцеральных метастазов. Кроме этого, при более раннем назначении радия-223 достигается максимальный эффект лечения при проведении полного курса лечения из 6 инъекций.

Применение радия-223 у российских пациентов рекомендовано стандартами Минздрава России

при КРПЖ с костными метастазами [10]. Однако история применения радия-223 в российской реальной клинической практике началась относительно недавно. На начальных этапах существовали сложности регуляторного, технического и организационного характера, так как лечение радиом-223 требует специальных условий, позволяющих работу с радиофармацевтическими препаратами. Первые 4 пациента получили терапию радиом-223 в конце 2017 г. Первыми начали применять радий-223 в Обнинске и Кемеровской области. Качественный прорыв произошел после получения разрешения на применение радия-223 в рамках системы обязательного медицинского страхования в начале 2020 г. Сейчас радий-223 ежемесячно получает уже 141 пациент в 18 центрах по всей России, 2 из которых находятся в Москве. В 2021 г. планируется удвоить количество медицинских учреждений, в которых можно проводить терапию радиом-223, а к 2022 г. по всей стране должен заработать 51 такой центр.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bubendorf F.L., Schopfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698.
2. Pezaro C., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
3. Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on prostate cancer (2020). Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>.
4. Schaeffer E., Srinivas S., Antonarakis E. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – prostate cancer (version 3.2020) (2020). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с раком предстательной железы 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Clinical Guidelines of the Russian Association of Oncologists for the treatment of patients with prostate cancer 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
6. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
7. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol 2014;15:1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
8. Saad F., Carles J., Gillesen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol

- 2016;17(9):1306–16.
DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
9. Higano C.S., Saad F., Sartor A.O. et al. Clinical outcomes and patient (pt) profiles in REASSURE: an observational study of radium-223 (Ra-223) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2020;38(6_suppl):32. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.32.
10. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы» Минздрава России 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/99>. [Clinical Guidelines “Prostate cancer” of the Russian Ministry of Health 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/99>. (In Russ.)].
11. Higano C.S., Harshman L.C., Dizdarevic S. et al. Safety and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) plus subsequent taxane therapy. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):5542.
12. Dizdarevic S., Petersen M.D., Essler M. et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC population for long-term Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imag 2019;46:1102–10. DOI: 10.1007/s00259-019-4261-y.
13. Smith M., Parker C., Saad F. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(3):408–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X.
14. European Medicines Agency (EMA). EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>.
15. Shore N.D., Tutrone R.F., Mariados N.F. et al. eRADiCate: a prospective evaluation combining radium-223 dichloride and abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16(2):149–54. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.10.022.
16. Shore N., Higano C.S., George D.J. et al. Concurrent or layered treatment with radium-223 and enzalutamide or abiraterone/prednisone: real-world clinical outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020;23:680–8. DOI: 10.1038/s41391-020-0236-0.
17. Poeppel T., Eschmann S., Werner A. et al. 828 P Symptomatic skeletal event (SSE) dynamics in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223): an interim review of a prospective, noninterventional study (PARABO). Ann Oncol 2020;29(Suppl 8):VIII289–90. DOI: 10.1093/annonc/mdy284.037.
18. Sternberg C.N., Saad F., Graff J.N. et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2020;31(2):257–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.025.
19. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. Oncologist 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842>.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574571>.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.С. Маркова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.S. Markova: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.С. Маркова / A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

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: 14.11.2020. Принята к публикации: 26.12.2020.

Article submitted: 14.11.2020. Accepted for publication: 26.12.2020.

Функция ортотопического мочевого резервуара, сформированного из илеоцекального угла, в отдаленные сроки после радикальной цистэктомии у женщин

В.А. Аtdуев^{1, 2}, З.К. Кушаев¹, Д.С. Ледеев^{1, 2}, Ю.О. Любарская², З.В. Амоев², В.Э. Гасраталиев^{1, 2}, Г.И. Шейхов², И.С. Шевелев²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603950 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России»;
Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2

Контакты: Заур Кимович Кушаев zaur.kimovich@mail.ru

Цель исследования — изучение отдаленных функциональных результатов создания ортотопического мочевого резервуара из илеоцекального угла в сравнении с техникой создания мочевого резервуара по Studer после радикальной цистэктомии у женщин.

Материалы и методы. С 2004 по 2018 г. радикальная цистэктомия по поводу рака мочевого пузыря выполнена 120 женщинам. У 71 (59,2 %) пациентки сформирован ортотопический мочевой резервуар: из подвздошной кишки — у 48 (67,6 %), из сегментов толстой кишки — у 23 (32,4 %). В исследование включены 11 пациенток, которым был сформирован резервуар из илеоцекального угла, в том числе по собственной модификации, и 13 пациенток, которым был сформирован резервуар по Studer. Средний возраст пациенток составил $62,6 \pm 2,6$ (29–82) года. Среднее время наблюдения — $77,1 \pm 10,5$ (19–184) мес. Наличие и степень недержания мочи оценивали с помощью анкетирования и Pad-теста. Спустя 12 мес и более после операции выполняли комплексное уродинамическое исследование.

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость составила 92,3 %: в группе Studer — 90,9 %, в группе илеоцекального угла — 100 % ($p = 0,317$). В общей популяции больных 37,5 % пациенток оказались полностью континентными. Женщины после пластики по Studer лучше удерживали мочу, чем после пластики илеоцекальным углом (46,2 % против 27,3 %), разница была только по недержанию мочи легкой степени, которое чаще встречалось в группе илеоцекального угла. Частота недержания мочи тяжелой степени в обеих группах оказалась одинаковой. Ночное недержание мочи чаще встречалось у пациенток в группе Studer (46,2 %). В группе илеоцекального угла не было хронической задержки мочи, требующей интермиттирующей катетеризации, в группе Studer она отмечена в 1 (7,7 %) случае. При анализе уродинамических показателей наблюдается наличие большей физиологической емкости мочевого резервуара в группе пациенток после пластики по Studer ($p = 0,043$). В группе илеоцекального угла отмечаются более высокие показатели максимального давления стенки резервуара, «давления утечки» и максимального давления изгнания, возможно связанные с более выраженным мышечным слоем используемого сегмента кишечника.

Заключение. Функциональные результаты ортотопического резервуара, сформированного из илеоцекального угла, сопоставимы с результатами деривации мочи по классической методике Studer. Данные комплексного уродинамического исследования показали прямое влияние различных характеристик резервуара на характер и степень нарушений мочеиспускания пациенток.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия у женщин, ортотопический мочевой резервуар, комплексное уродинамическое исследование, недержание мочи, гиперконтиненция

Для цитирования: Аtdуев В.А., Кушаев З.К., Ледеев Д.С. и др. Функция ортотопического мочевого резервуара, сформированного из илеоцекального угла, в отдаленные сроки после радикальной цистэктомии у женщин. Онкоурология 2020;16(4):136–46.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-136-146



Function of the orthotopic urinary reservoir formed from the ileocecal angle in the long term after radical cystectomy in women

V.A. Atduyev^{1, 2}, Z.K. Kushaev¹, D.S. Ledyaev^{1, 2}, Yu.O. Lyubarskaya², Z.V. Amoev², V.E. Gasratalliev^{1, 2}, G.I. Shejykhov², I.S. Shevelev²

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
10/1 Minina and Pozharskogo Ploshchad', Nizhniy Novgorod 603950, Russia;
²Volga District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia;
2 Nizhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhniy Novgorod 603001, Russia

Objective: to study the long-term functional results of creating an orthotopic urinary reservoir from the ileocecal angle in comparison with the Studer technique of creating a urinary reservoir after radical cystectomy in women.

Materials and methods. From 2004 to 2018 radical cystectomy for bladder cancer was performed in 120 women. In 71 (59.2 %) patients, an orthotopic urinary reservoir was formed: 48 (67.6 %) from the ileum, 23 (32.4 %) from segments of the colon. This study included

11 patients who had a reservoir formed from the ileocecal angle, including by their own modification, and 13 patients who had a reservoir formed by Studer. The average age of the patients was 62.6 ± 2.6 (29–82) years. The average follow-up time was 77.1 ± 10.5 (19–184) months. The presence and degree of urinary incontinence was assessed using a questionnaire and a Pad test. 12 months or more after the operation, a complex urodynamic study was performed.

Results. The overall 5-year survival rate was 92.3 %: in the Studer group it was 90.9 %, in the ileocecal angle group it was 100 % ($p = 0.317$). In the general population of patients, 37.5 % were completely continent. Women after plastic surgery by Studer retained urine better than after plastic surgery by ileocecal angle (46.2 % vs 27.3 %), the difference was only for mild urinary incontinence, which was more common in the ileocecal angle group. The frequency of severe urinary incontinence in both groups was the same. Nocturnal urinary incontinence was more common in patients in the Studer group (46.2 %). In the group of patients with ileocecal angle plastic surgery, there was no chronic urinary retention requiring intermittent catheterization, and in the group of Studer plastic surgery – in 1 (7.7 %) case. Analysis of urodynamic parameters revealed the presence of a greater physiological capacity of the urinary reservoir in the group of patients after plastic surgery according to Studer ($p = 0.043$). In the group of patients with ileocecal angle plastic surgery, higher values of the maximum pressure of the reservoir wall, “leakage pressure” and maximum expulsion pressure are observed, possibly associated with a more pronounced muscle layer of the intestinal segment used.

Conclusion. The functional results of the orthotopic reservoir formed from the ileocecal angle are comparable to the results of urine derivation using the classical Studer method. Complex urodynamic study showed a direct influence of various characteristics of the reservoir on the nature and degree of urination disorders in patients.

Key words: radical cystectomy in women, orthotopic urinary reservoir, complex urodynamic study, urinary incontinence, hypercontinence

For citation: Atduev V.A., Kushaev Z.K., Ledyayev D.S. et al. Function of the orthotopic urinary reservoir formed from the ileocecal angle in the long term after radical cystectomy in women. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):136–46. (In Russ.).

Введение

У женщин радикальная цистэктомия (РЦЭ) подразумевает проведение передней экзентерации: единым блоком удаляется уретра, мочевой пузырь, передняя стенка влагалища и матка с придатками, выполняется расширенная тазовая лимфаденэктомия. Если опухоль локализована не в шейке мочевого пузыря или проксимальной уретре, то возможно сохранение уретры, сосудисто-нервных пучков и влагалища для последующего формирования ортотопического кишечного мочевого резервуара [1–4].

Целесообразность реконструкции ортотопического мочевого резервуара после РЦЭ у женщин до сих пор остается дискуссионной. Это связано с особенностями физиологии и анатомии женских нижних мочевых путей и с повышенным риском развития после операции специфических осложнений – недержания мочи или задержки мочеиспускания.

Существует множество модификаций формирования ортотопических мочевых резервуаров из различных сегментов желудочно-кишечного тракта [5–7]. Однако до сих пор не разработан метод создания идеального мочевого резервуара, отличающегося хорошей резервуарной и эвакуаторной функцией. Некоторыми авторами показано, что мочевые резервуары, сформированные из подвздошной кишки, являются более комплаентными, чем резервуары, созданные из толстой кишки. Благодаря детубуляризации тонкокишечного сегмента и приданию резервуару сферической формы наилучшим образом могут быть достигнуты достаточная физиологическая емкость и сохранение низкого внутрипросветного давления при наполнении резервуара [5, 6, 8]. Для создания ортотопического резервуара может быть использован в том

числе илеоцекальный угол. Имеются методики, как подразумевающие выполнение детубуляризации илеоцекального сегмента кишечника, так и без нее [3, 9, 10]. Исследования по оценке функции ортотопических резервуаров из илеоцекального угла в сравнении с другими методами, в частности с классической методикой Studer, после РЦЭ у женщин не проводились.

Цель исследования — изучение отдаленных функциональных результатов создания ортотопического мочевого резервуара из илеоцекального угла в сравнении с техникой создания мочевого резервуара по Studer после РЦЭ у женщин.

Материалы и методы

С 2004 по 2018 г. в урологической клинике Приволжского окружного медицинского центра РЦЭ по поводу рака мочевого пузыря выполнена 120 женщинам. У 71 (59,2 %) пациентки после РЦЭ сформирован ортотопический кишечный мочевой резервуар, у остальных 49 (42,8 %) выполнены другие виды деривации мочи.

При выборе сегмента кишечника для формирования ортотопического мочевого резервуара предпочтение отдавали подвздошной кишке, из нее были созданы резервуары у 48 (67,6 %) больных. Ортотопические мочевые резервуары из сегментов толстой кишки сформированы у 23 (32,4 %) больных.

В настоящее исследование включены 24 женщины, которым была выполнена РЦЭ с формированием ортотопического мочевого резервуара из подвздошной кишки в модификации по Studer ($n = 13$) и из илеоцекального угла ($n = 11$), в том числе по собственной модификации ($n = 3$) [11].

Имеются особенности техники выполнения РЦЭ у женщин в зависимости от распространенности и локализации опухоли. Стандартный объем РЦЭ у женщин при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря включает переднюю экзентерацию: единым блоком удаляется уретра, мочевой пузырь, передняя стенка влагалища и матка с придатками, выполняется расширенная тазовая лимфаденэктомия. Даже при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря при локализации опухоли в области шейки пузыря возникают показания к удалению уретры из-за высокого риска развития рецидива рака в слизистой оболочке уретры. Соответственно, после удаления уретры исключается возможность создания ортотопического мочевого резервуара для восстановления естественного мочеиспускания, формируются различные «влажные» или «сухие» уrostомы. Поэтому при выполнении цистэктомии у женщин актуальным является поиск способа сохранения уретры, позволяющего сформировать ортотопический мочевой резервуар с минимальным риском местного рецидива в уретре.

Нами разработан такой способ выполнения РЦЭ у женщин в случаях неинвазивного рака мочевого пузыря с распространением опухоли в область шейки мочевого пузыря.

Больную укладывают на операционный стол в положении лежа на спине с разведенными ногами для выполнения промежностных операций. Операцию начинают с промежностного этапа — выполняют гидропрепаровку слизистой оболочки наружного отверстия уретры и острым путем слизистую оболочку уретры циркулярно отделяют от подслизистого слоя в проксимальном направлении под визуальным контролем на максимальную глубину. Затем производят срединную лапаротомию. Выполняют переднюю экзентерацию с максимальным сохранением влагалища и боковых сосудисто-нервных пучков, циркулярно рассекают мышечный слой шейки мочевого пузыря. Производят отслаивание слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры в дистальном направлении до участка ранее отслоенной слизистой оболочки при промежностном этапе. Препарат — матку, мочевой пузырь en-block со слизистой оболочкой уретры — удаляют (рис. 1).

Далее приступают к формированию мочевого резервуара. Для этого выделяют илеоцекальный угол на сосудистой ножке. Подвздошную кишку пересекают, отступив 15–20 см от илеоцекального угла, ободочную кишку пересекают на уровне печеночного угла. Культю восходящей ободочной кишки укрывают двухрядными швами. Восстановление целостности кишечного тракта проводят с помощью наложения анастомоза «конец в бок» между подвздошной кишкой и поперечной ободочной кишкой. Выполняют типичную аппендэктомию. Мочеточники соединяют

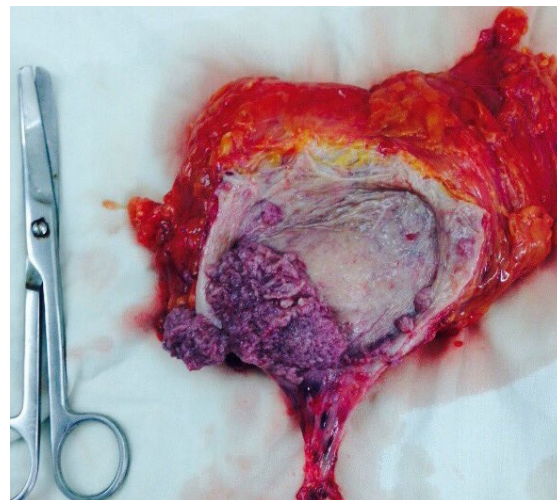


Рис. 1. Мочевой пузырь, удаленный en-block со слизистой оболочкой уретры
Fig. 1. The bladder is a remote en-block with the urethral mucosa

с культей подвздошной кишки. Далее из максимально мобильного участка купола слепой кишки срезают серозно-мышечный слой диаметром около 1 см. Слизистую оболочку кишки на этом участке вытягивают и отделяют от тканей в длину, соразмерную длине уретры (рис. 2). Образовавшуюся слизистую трубку пересекают во фронтальной плоскости на 2 лоскута. Мочевой резервуар низводят в малый таз, слизистые лоскуты с помощью ниток-держалок выводят через уретру в промежность и фиксируют циркулярно к наружному отверстию уретры (рис. 3). Уретральный катетер проводят через уретру в полость резервуара, серозно-мышечный слой купола слепой кишки соединяют с мышечной оболочкой культи шейки пузыря (проксимальной уретры).



Рис. 2. Резецированный участок илеоцекального угла, из купола слепой кишки выкроены 2 слизистых лоскута

Fig. 2. Resected section of the ileocecal angle, two mucosal flaps were cut out of the caecum dome



Рис. 3. Мочевой резервуар низводится в малый таз, слизистые лоскуты с помощью ниток-держалок выводятся через уретру в промежность и фиксируются циркулярно к наружному отверстию уретры

Fig. 3. Urinary reservoir is lowered into the small pelvis, the mucous flaps are removed through the urethra to the perineum with the help of support threads and fixed circularly to the outer opening of the urethra

На момент операции средний возраст пациенток составлял $62,6 \pm 2,6$ (29–82) года. Среднее время наблюдения – $77,1 \pm 10,5$ (19–184, медиана 82) мес. Клинико-патологические характеристики больных представлены в табл. 1. По всем параметрам группы пациенток статистически не различались.

До РЦЭ мочеиспускание у всех женщин в обеих группах было самостоятельным, все удерживали мочу или в единичных случаях имели стрессовое недержание мочи легкой степени.

В нашем исследовании наличие и степень недержания мочи оценивали с помощью анкетирования и Pad-теста. С учетом того, что само определение недержания мочи отличается в разных исследованиях, а различия в критериях оценки недержания мочи затрудняют сравнение результатов, нами решено было разделить пациенток на 3 группы:

- отсутствие недержания мочи – прокладки не используются или используется 1 прокладка в течение суток как «страховочная»;
- легкая степень недержания мочи – использование 2–3 прокладок в сутки;
- тяжелая степень недержания мочи – использование 4 и более прокладок в сутки.

Таблица 1. Характеристика больных в исследуемых группах

Table 1. Characteristics of patients in the study groups

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 24) All patients (n = 24)	Группа Studer (n = 13) Studer Group (n = 13)	Группа илеоцекального угла (n = 11) Ileocecal angle group (n = 11)	p	Критерий Ливиния Livin criterion
Возраст больных, лет Age of patients, years	$62,6 \pm 2,6$	$66,6 \pm 3,1$ 65 (95 % ДИ 59,9–73,3) $66,6 \pm 3,1$ 65 (95 % CI 59,9–73,3)	$57,91 \pm 3,9$ 59 (95 % ДИ 49,1–66,7) $57,91 \pm 3,9$ 59 (95 % CI 49,1–66,7)	0,092	0,614
Медиана времени наблюдения, мес Median time of observation, months	$77,1 \pm 10,5$	$72,2 \pm 11,4$ 64 (95 % ДИ 42,8–101,5) $72,2 \pm 11,4$ 64 (95 % CI 42,8–101,5)	$82,91 \pm 17,1$ 103 (95 % ДИ 44,73–121,09) $82,91 \pm 17,1$ 103 (95 % CI 44,73–121,09)	0,622	0,447
Стадия T, n (%): T stage, n (%):					
T1	11 (45,8)	7 (53,8)	4 (36,4)	0,323	
T2	12 (50,0)	6 (46,2)	6 (54,5)		
T3	1 (4,2)	0	1 (9,1)		
Стадия N, n (%): N stage, n (%):					
N0	23 (95,8)	13 (100)	10 (90,9)	0,821	
N1	1 (4,2)	0	1 (9,1)		
Степень дифферен- цировки, n (%): Grade, n (%):					
G ₁	2 (8,4)	2 (15,4)	0	0,596	
G ₂	5 (20,8)	3 (23,1)	2 (18,2)		
G ₃	17 (70,8)	8 (61,5)	9 (81,8)		

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 24) All patients (n = 24)	Группа Studer (n = 13) Studer Group (n = 13)	Группа илеоцекального угла (n = 11) Ileocecal angle group (n = 11)	p	Критерий Ливиня Livin criterion
Гистологический вид опухоли, n (%): Histological type of tumor, n (%): уротелиальный urothelial другой other	23 (95,8) 1 (4,2)	13 (100) 0	10 (90,9) 1 (9,1)	1,0	
Индекс массы тела по Кетле, n (%): Kettle body mass index, n (%): дефицит deficit нормальный normal избыточный excess	0 10 (41,7) 14 (58,3)	0 4 (30,8) 9 (69,2)	0 6 (54,5) 5 (45,5)	0,574	0,592
Средний индекс массы тела по Кетле, кг/м ² Average Kettle body mass index, kg/m ²	27,7 ± 1	28,2 ± 1,4	27 ± 1,6		

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

Через 12 мес и более после операции пациенткам выполняли комплексное уродинамическое исследование. Оно включало урофлоуметрию, цистометрию, профилометрию уретры, в том числе с применением провокационных проб. Перед комплексным уродинамическим исследованием стерильным катетером эвакуировали остаточную мочу. Устанавливали внутриполостные стерильные катетеры-датчики (цистометрический, профилометрический, ректальный). В целях наполнения резервуара использовали изотонический раствор NaCl 0,9 %. Исследования проводили на уродинамической установке Newton. Оценка и интерпретацию результатов исследований выполнял один специалист.

Расчеты осуществляли в программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16. Для определения однородности сравниваемых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ и критерий Манна–Уитни. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Сравнение групп по количественному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента при выполнении условий его применимости и с помощью критерия Манна–Уитни в остальных случаях.

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных достоверно не зависела от вида деривации мочи и составила 92,3 %: в группе Studer – 90,9 %, в группе илеоцекального угла – 100 % ($p = 0,317$) (рис. 4).

Одним из частых осложнений после реконструкции ортотопического мочевого резервуара у женщин является недержание мочи (табл. 2). В общей популяции наших больных 37,5 % пациенток оказались полностью континентными. Женщины после пластики по Studer лучше удерживали мочу, чем после пластики илеоцекальным углом (46,2 % против 27,3 %), разница была только по недержанию мочи легкой степени, которое несколько чаще встречалось в группе илеоцекального угла. Частота недержания мочи тяжелой степени в обеих группах оказалась одинаковой. Ночное недержание мочи чаще встречалось у пациенток группы Studer (46,2 %).

В группе илеоцекального угла не было хронической задержки мочи, требующей интермиттирующей катетеризации, в группе Studer она отмечена в 1 (7,7 %) случае (см. табл. 2).

При анализе уродинамических показателей наблюдается наличие большей физиологической

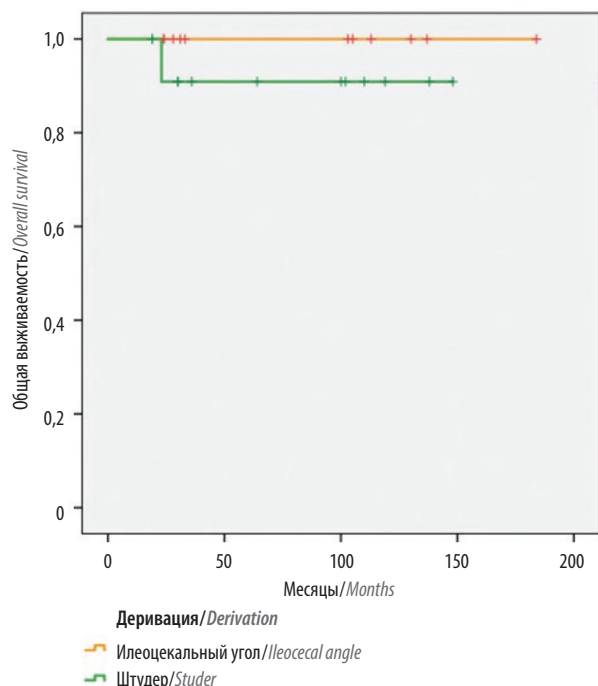


Рис. 4. Общая выживаемость больных после радикальной цистэктомии с ортотопической деривацией мочи

Fig. 4. Overall survival of patients after radical cystectomy with orthotopic urine derivation

емкости мочевого резервуара в группе Studer ($p = 0,043$). В группе пациенток с пластикой илеоцекальным углом отмечаются более высокие показатели максимального давления стенки резервуара, «давления утечки» и максимального давления изгнания, возможно связанные с более выраженным мышечным слоем используемого сегмента кишечника (табл. 3).

Таблица 2. Отдаленные функциональные результаты радикальной цистэктомии с созданием ортотопического мочевого резервуара у женщин

Результат Result	Все пациенты ($n = 24$) All patients ($n = 24$)	Группа Studer ($n = 13$) Studer Group ($n = 13$)	Группа илео- цекального угла ($n = 11$) Ileocecally angle group ($n = 11$)	p
Функция дневного удержания мочи, n (%): Daytime urinary retention function, n (%):				
нет недержания мочи no urinary incontinence	9 (37,5)	6 (46,2)	3 (27,3)	0,494
недержание мочи легкой степени mild urinary incontinence	9 (37,5)	4 (30,8)	5 (45,5)	
недержание мочи тяжелой степени severe urinary incontinence	6 (25,0)	3 (23,1)	3 (27,3)	
Ночное недержание мочи, n (%) Nighttime incontinence, n (%)	9 (37,5)	6 (46,2)	3 (27,3)	
Хроническая задержка мочи, интермиттирующая катетеризация, n (%) Chronic urinary retention, intermittent catheterization, n (%)	1 (4,2)	1 (7,7)	0	

Для иллюстрации состояния мочеиспускания пациенток с ортотопическим мочевым резервуаром приводим клинический пример.

Клинический случай

Пациентка К.Л.А., 1958 года рождения, поступила в клинику с диагнозом мультифокальный рак мочевого пузыря T1N0M0. В апреле 2017 г. пациентка впервые обнаружила наличие крови в моче. Была выполнена цистоскопия, по результатам которой обнаружено, что шейка, правая боковая, задняя стенка и тригональная область заняты мультифокальными опухолями без четких границ, устья мочеточников не визуализируются. Результат гистологического исследования: папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря. По данным магнитно-резонансной томографии на задней, правой боковой, левой боковой стенке и в шейке мочевого пузыря выявлены опухоли без признаков прорастания детрузора (рис. 5).

С учетом локализации и распространения опухоли пациентке выполнена модифицированная РЦЭ с ортотопической пластикой мочевого резервуара из илеоцекального угла [11]. Результат гистологического исследования послеоперационного материала (от 05.07.2017): в 10 парааортальных лимфатических узлах, в 13 тазовых лимфатических узлах справа и в 12 тазовых лимфатических узлах слева метастазов не выявлено, опухоль растет из слизистой оболочки мочевого пузыря, врастает в подслизистый слой, мышечный слой и прилегающая жировая клетчатка интактны в отношении роста опухоли, шейка матки и влагалище без роста опухоли, в дистальной границе удаленной уретры роста опухоли нет. Заключительный диагноз: мультифокальная низкодифференцированная инфильтративная уротелиальная карцинома мочевого пузыря pT1N0M0G₃.

Таблица 3. Уродинамические показатели ортотопического мочевого резервуара у женщин после радикальной цистэктомии

Table 3. Urodynamic parameters of the orthotopic urinary reservoir in women after radical cystectomy

Уродинамический показатель Urodynamic parametr	Группа Studer (n = 13) Studer Group (n = 13)	Группа илеоцекального угла (n = 11) Ileocecocolic angle group (n = 11)	p
Емкость резервуара, мл Reservoir volume, ml	328,25 ± 54,58	171,67 ± 32,08	0,043
Давление детрузора при первом ощущении наполнения, см вод. ст. Detrusor pressure at the first sensation of filling, cm water column	12,42 ± 3,6	17,05 ± 5,0	0,462
Давление детрузора при возникновении позыва к мочеиспусканию, см вод. ст. Detrusor pressure when urging to urinate, cm water column	22,1 ± 3,5	21,4 ± 2,6	0,90
Давление детрузора при возникновении подтекания мочи, см вод. ст. Detrusor pressure when urine leakage occurs, cm water column	30,25 ± 5,1	37,3 ± 5,2	0,376
Максимальное давление детрузора, см вод. ст. Maximum detrusor pressure, cm water column	39,2 ± 5,7	45,2 ± 6,3	0,500
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с Maximum urination rate, ml/s	20,5 ± 3,8	12,8 ± 3,7	0,182
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с Average urinary rate, ml/s	7,67 ± 1,6	6,3 ± 1,5	0,566
Максимальное везикальное давление в момент изгнания, см вод. ст. Maximum vesical pressure at the time of expulsion, cm water column	126,01 ± 18,7	111,1 ± 21,5	0,609
Максимальное везикальное давление изгнания при максимальной скорости мочеиспускания, см вод. ст. Maximum vesical expulsion pressure at maximum urinary flow rate, cm water column	83,1 ± 15,8	91,3 ± 20,9	0,756
Максимальное давление открытия, см вод. ст. Maximum opening pressure, cm water column	23,5 ± 4,3	19,3 ± 3,9	0,496
Максимальное давление изгнания, см вод. ст. Maximum ejection pressure, cm water column	29,7 ± 4,2	50,9 ± 19,25	0,271
Максимальное давление закрытия, см вод. ст. Maximum closing pressure, cm water column	4,9 ± 3,8	3,8 ± 0,6	0,802
Длина уретры, мм Lenth uretra, mm	22,9 ± 5,2	27,0 ± 0	0,731
Давление закрытия уретры, см вод. ст. Closing pressure of the urethra, cm water column	30,6 ± 11,8	31,4 ± 0	0,976
Объем остаточной мочи, мл Residual urine, ml	61,25 ± 48,5	35,0 ± 29,4	0,68

Послеоперационный период без осложнений. У пациентки 21.07.2017 удален уретральный катетер, восстановлено самостоятельное мочеиспускание; больная была выписана на амбулаторное лечение.

Через 17 мес после операции было выполнено контрольное обследование. Пациентка жалоб не предъявляла, самочувствие хорошее. Мочеиспускание самостоятельное, недержания мочи нет. Прокладки не использует. Ночного недержания мочи нет. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено, в резервуаре около 200 мл мочи,

дефектов наполнения нет, объем остаточной мочи 10 мл. По данным резервуароскопии уретра проходима, рецидива опухоли не зарегистрировано.

Больной было проведено комплексное уродинамическое исследование (рис. 6, 7). Цистометрическая емкость искусственного мочевого пузыря не более 300 мл (сидя). В фазу наполнения давление стенки кишечного резервуара нестабильное, перистальтическая активность до 45–70 см вод. ст., что сопровождается непроизвольной потерей мочи в объеме 20–30 мл. При достижении цистометрической емкости и попытке сдержать

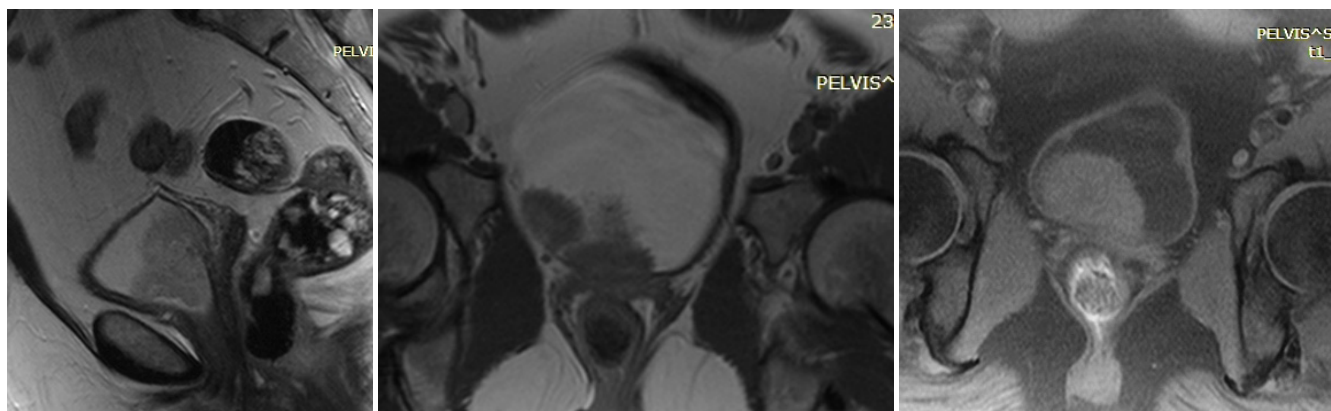


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография пациентки К.Л.А. Мультифокальные опухоли мочевого пузыря

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the patient K.L.A. Multifocal bladder tumors

потерю мочи больная отмечает боли в пояснице, крестце. Давление стенки резервуара при утечке 35см вод. ст. При кашлевой пробе и абдоминальном давлении до 100см вод. ст. с катетером подтекания мочи не наблюдается. Первое ощущение наполнения и позывы к мочеиспусканию на пике перистальтических сокращений стенки резервуара. Фаза опорожнения — мочеиспускание с катетером умеренно обструктивное, по абдоминальному типу, давление стенки резервуара не выше 23см вод. ст., остаточной мочи нет. Заключение: искусственный мочевой пузырь с высокоамплитудной перистальтической активностью. Недержание мочи «ургентное».

В настоящее время (25.08.2020 — 3 года после операции) данных о наличии рецидив не получено, мочеиспускание нормальное.

Обсуждение

Одним из частых осложнений после реконструкции ортотопического мочевого резервуара является недержание мочи. Результаты удержания мочи, имеющиеся в литературе (табл. 4), трудно сравнить между

собой, так как отсутствует консенсус в определении критериев сбора данных и оценки результатов [3]. В. Ali-el-Dein и соавт. опубликовали результаты РЦЭ с ортотопической реконструкцией мочевого резервуара у 136 женщин и исследовали функциональные отдаленные результаты у 100 пациенток со средним периодом наблюдения 36 мес. Полностью удерживали мочу днем 95 % женщин, в ночное время — 86 %, 2 пациентки полностью не удерживали мочу [12]. По данным других авторов, выраженное дневное недержание отмечено у 23 % женщин, ночное недержание мочи — у 34 % [13].

Большинство специалистов сходятся во мнении, что модификация ортотопического резервуара, обладающего лучшими функциональными характеристиками, — это резервуар, приближенный к сферической форме, с достаточно высоким объемом, низким внутрипросветным давлением, обеспечивающий адекватную защиту верхних отделов мочевыделительной системы [5, 14]. По результатам проведенного нами исследования была установлена разница качества

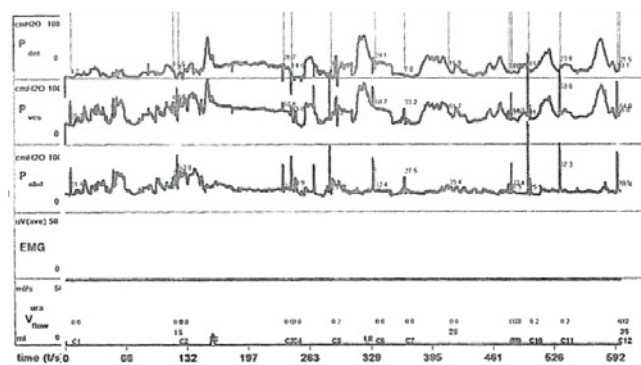


Рис. 6. Цистометрия наполнения мочевого резервуара пациентки К.Л.А. через 1,5 года после операции

Fig. 6. Cystometry of the filling urinary reservoir of the patient K.L.A. in 1.5 years after surgery

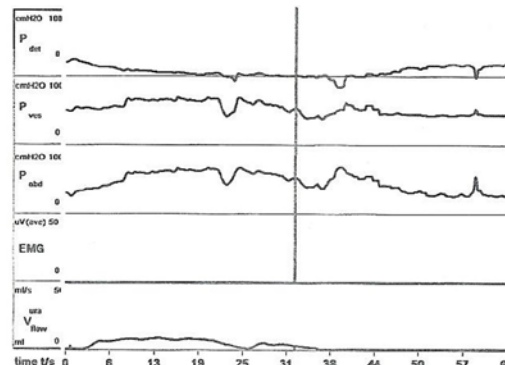


Рис. 7. Цистометрия опорожнения мочевого резервуара пациентки К.Л.А. через 1,5 года после операции

Fig. 7. Cystometry of the evacuation urinary reservoir of the patient K.L.A. in 1.5 years after surgery

Таблица 4. Удержание мочи после создания ортотопического мочевого резервуара у женщин по данным литературы [3]

Table 4. Retention of urine after creating an orthotopic urinary reservoir in women according to the literature [3]

Автор Author	Число больных Number of patients	Время наблюдения, мес Time of observation, months	Удержание мочи, % Retention, %		Самокатетеризация, % Selfcatheterization, %
			днем day	ночью night	
R.E. Hautmann и соавт. (2006) [14] R.E. Hautmann et al. (2006) [14]	116	60	83	83	50
C.F. Granberg и соавт. (2008) [15] C.F. Granberg et al. (2008) [15]	59	29	90	57	35
L.J. Nesrallah и соавт. (2005) [16] L.J. Nesrallah et al. (2005) [16]	29	37	97	86	10
B. Ali-el-Dein и соавт. (2008) [12] B. Ali-el-Dein et al. (2008) [12]	192	51	92	72	16
A. Stenzl и соавт. (2001) [4] A. Stenzl et al. (2001) [4]	83	26	82	72	11
J.P. Stein и соавт. (2009) [17] J.P. Stein et al. (2009) [17]	56	103	87	66	61

дневного удержания мочи от вида резервуара. Так, статистически лучше удерживают мочу пациентки с резервуарами в модификации Studer по сравнению с больными с резервуарами из илеоцекального угла. Однако разница в частоте обусловлена случаями недержания мочи легкой степени, тогда как недержание мочи тяжелой степени в обеих группах наблюдалось с одинаковой частотой.

Ночное недержание мочи у женщин после цистэктомии встречается чаще, чем дневное [3]. Этиология ночного недержания мочи мультифакторна. Считается, что это различие связано с отсутствием «защитного» рефлекса, увеличенным временем пребывания концентрированной мочи, которая разбавляется посредством осмоса через слизистую оболочку резервуара, и, возможно, из-за увеличения ночного диуреза [18]. В нашем исследовании ночное недержание мочи наблюдалось у 37,5 % больных, чаще зафиксировано у пациенток из группы Studer (46,2 %) (см. табл. 2).

Другим специфическим осложнением создания ортотопического мочевого резервуара у женщин является хроническая задержка мочи (см. табл. 4).

Задержка мочи обычно наступает постепенно, и частота этого осложнения увеличивается пропорционально времени после операции. По данным некоторых авторов, в течение 5 лет после операции примерно у 50 % женщин возникает задержка мочи [14]. Периодическая катетеризация является основным методом

лечения задержки мочи [13]. У наших больных гиперконтиненция возникла только в 1 (4,2 %) случае.

Заключение

Благоприятные отдаленные функциональные результаты ортотопической деривации мочи у женщин достигаются в большинстве случаев. Это во многом зависит от навыков хирурга, техники формирования резервуара и его анатомических характеристик. В нашем исследовании наиболее выгодным в отношении качества дневного удержания мочи является модификация Studer, которая характеризуется большей емкостью и низким внутрипросветным давлением. Однако при данной методике увеличивается вероятность ночного недержания мочи, а также характерно наличие большего объема остаточной мочи, что со временем может потребовать перевода на интермиттирующую катетеризацию. Функциональные результаты ортотопического резервуара, сформированного из илеоцекального угла, в том числе в собственной модификации, сопоставимы с результатами деривации мочи в классической методике Studer. Комплексное уродинамическое исследование позволило показать прямое влияние различных характеристик резервуара на характер и степень нарушений мочеиспускания пациенток. На наш взгляд, для улучшения функциональных результатов ортотопической деривации мочи у женщин необходимо более детальное изучение данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 Guidelines. EAU Guidelines 2020;S0302–2838(20)30230–X. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
2. Lee R.K., Abol-Enein H., Artibani W. et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. BJU Int 2014;113(1):11–23. DOI: 10.1111/bju.12121.
3. Hautmann R.E., Volkmer B.G., Abol-Enein H. et al. Urinary Diversion. Bladder cancer. Eds: M. Soloway, S. Khoury. 2nd International Consultation on Bladder Cancer. Vienna. 2nd edn. 2012. Pp. 343–378. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.050.
4. Stenzl A., Jarolim L., Coloby P. et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer 2010;9(10):745–53. DOI: 10.1016/j.eursup.2010.10.001.
5. Chang D., Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. Urol Ann 2015;7(1):1–7. DOI: 10.4103/0974-7796.148553.
6. Nieuwenhuijzen J.A., de Vries R.R., Bex A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol 2008;53(4):834–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.008.
7. Flack K., Monn M.F., Kaimakliotis H.Z., Koch M.O. Functional and clinicopathologic outcomes using a modified vesica ileale padovana technique. Bladder Cancer 2015;1(1):73–9. DOI: 10.3233/BLC-140002.
8. Thüroff J.W., Franzaring L., Gillitzer R. et al. Simplified orthotopic ileocaecal pouch (Mainz pouch) for bladder substitution. BJU Int 2005;96:443–65. DOI: 10.1055/s-2003-41601.
9. Фигурин К.М. Цистэктомия. Ортопический мочевоу пузыря по Майнц-пачч I. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 403–404. [Figurin K.M. Cystectomy. Orthotopic bladder according to Mainz-pouch I. Clinical oncology. Ed.: B.P. Matveev. Moscow: ABV-press, 2011. Pp. 403–404. (In Russ)].
10. Атдуев В.А., Леуаев Д.С., Любарская Ю.О. и др. Способ формирования ортопического мочевоу резервуара после радикальной цистэктомии при мышечно-неинвазивном раке мочевоу пузыря у женщин. Патент 2685374 Российская Федерация. МПК А61В17/00. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Заявка № 2018132418 от 11.09.2018, опубликована 17.04.2019. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=2169&DocNumber=2685374&TypeFile=pdf. [Atduev V.A., Ledyayev D.S. Lyubarskaya Yu.O. et al. Method for forming an orthotopic urinary reservoir after radical cystectomy in muscular-non-invasive bladder cancer in females. Patent 2685374 Russian Federation. МПК А61В17/00. Applicant and patentee Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Request No. 2018132418 dated 11.09.2018, published 17.04.2019. Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=2169&DocNumber=2685374&TypeFile=pdf. (In Russ.).]
11. Ali-el-Dein B., Shaaban A.A., Abu-Eideh R.H. et al. Surgical complications following radical cystectomy and orthotopic neobladder in women. J Urol 2008;180:206–10. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.080.
12. Stein J.P., Penson D.F., Wu S.D. et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. J Urol 2007;178:756–60. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.013.
13. Hautmann R.E., Volkmer B.G., Schumacher M.C. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006;24:305–14. DOI: 10.1007/s00345-006-0105-z.
14. Granberg C.F., Boorjian S.A., Crispin P.L. et al. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. BJU Int 2008;102(11):1551–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07909.x.
15. Nesrallah L.J., Almeida F.G., Dall’oglio M.F. et al. Experience with the orthotopic ileal neobladder in women: midterm follow-up. BJU Int 2005;95(7):1045–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05463.x.
16. Stein J.P., Penson D.F., Lee C. et al. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. J Urol 2009;181(5):2052–8. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.020. 2001;92(7):1864–71.
17. El Bahnasawy M.S., Osman Y., Gomha M.A. et al. Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir: urodynamic evaluation. J Urol 2000;164:10–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67437-X.

Вклад авторов

В.А. Атдуев: разработка дизайна исследования, сбор материала, написание текста рукописи;
З.К. Кушаев: сбор материала, обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи;
Д.С. Леуаев: статистическая обработка данных;
Ю.О. Любарская: сбор материала, написание текста рукописи;
З.В. Амоев, В.Э. Гасраталиев, Г.И. Шейхоев, И.С. Шевелев: сбор материала.

Authors' contributions

V.A. Atduev: research design development, obtaining data for analysis, article writing;
Z.K. Kushaev: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
D.S. Ledyayev: analysis of the data;
Yu.O. Lyubarskaya: obtaining data for analysis, article writing;
Z.V. Amoev, V.E. Gasratalliev, G.I. Shejyov, I.S. Shevlev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Атдуев / V.A. Atduev: <https://orcid.org/0000-0003-4478-7282>
З.К. Кушаев / Z.K. Kushaev: <https://orcid.org/0000-0001-9366-8154>
Д.С. Леуаев / D.S. Ledyayev: <https://orcid.org/0000-0002-9271-2536>
Ю.О. Любарская / Yu.O. Lyubarskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1916-2467>
З.В. Амоев / Z.V. Amoev: <https://orcid.org/0000-0003-3510-4611>

В.Э. Гасраталиев / V.E. Gasrataliev: <https://orcid.org/0000-0001-7041-5840>
Г.И. Шейхов / G.I. Shejyhov: <https://orcid.org/0000-0002-2228-2892>
И.С. Шевелев / I.S. Shevelev: <https://orcid.org/0000-0002-0679-1419>

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 «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России от 12.04.2018. Протокол № 4 заседания этического комитета № 1 по проведению научных исследований с участием человека в качестве объекта исследования.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia dated 12.04.2018. Protocol No. 4 of the meeting of the ethical committee No. 1 on scientific research with human participation as an object of research.

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

The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 29.08.2020. Принята к публикации: 22.09.2020.
Article submitted: 29.08.2020. Accepted for publication: 22.09.2020.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 гг.

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

В обзоре представлены новые данные по лечению больных раком мочевого пузыря за указанный период. Большинство из них опубликовано на основании результатов рандомизированных исследований и имеет доказательный характер. На консенсусном митинге патоморфологов предложена новая классификация с учетом молекулярно-генетических данных. Показана четкая зависимость продолжительности жизни от морфологического строения опухоли. Представлены схемы химиотерапии в случае непереносимости вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена). Иммунотерапевтические препараты для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря все больше изучаются, и идет поиск последовательности их комбинаций с другими противоопухолевыми препаратами. Европейскими урологами предложена новая классификация побочных явлений, связанных с оперативными вмешательствами. Даны рекомендации по проведению лекарственного и хирургического лечения больных раком мочевого пузыря в период пандемии COVID-19. В заключении представлены мнения экспертов консенсусного митинга по лечению различных форм рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, морфология, внутримышечная химиотерапия, органосохраняющее лечение, иммунотерапия, осложнение хирургического лечения, COVID-19, консенсусное мнение

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 гг. Онкоурология 2020;16(4):147–54.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-147-154



Bladder cancer: what's new in 2019–2020

O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

This review aims to summarize the latest data on the treatment of bladder cancer published during the specified period. Most of them are evidence-based and were obtained in randomized trials. A new classification based on molecular data was proposed at a consensus meeting of pathologists. A significant correlation has been demonstrated between life expectancy and morphological structure of the tumor. This article covers chemotherapy regimens for patient with BCG (Bacillus Calmette—Guérin) intolerance. Immunotherapeutic agents for muscle-invasive bladder cancer are being actively studied now; scientists are searching for the best treatment regimens with these drugs and their combinations with other antitumor agents. The European Association of Urology has developed a new classification of intraoperative adverse events and recommendations for pharmacotherapy and surgical treatment of patients with bladder cancer during the COVID-19 pandemic. In conclusion, the opinions of experts from the consensus meeting on the treatment of various forms of bladder cancer are given.

Key words: bladder cancer, morphology, intravesical chemotherapy, organ-sparing treatment, immunotherapy, complication of surgical treatment, COVID-19, consensus opinion

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2019–2020. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):147–54. (In Russ.).

Основой успеха лечения злокачественных новообразований является диагностика. Развитие медицины идет по многим направлениям, одно из них — персонализированный подход к лечению. Такое направление основано на индивидуальной характеристике опухоли, включая морфологическое строение, данные визуализации, клинические особенности и т.д. Длительное время по ряду причин морфологические характеристики уротелиального рака не менялись. Накопился определенный материал по данной проблеме, что позволило морфологам сделать определенные

выводы, которые могут быть использованы в настоящее время. Более дифференцированный подход также позволит определить как прогноз заболевания, так и стратегию лечения.

Результаты международных усилий по достижению консенсуса по молекулярным подтипам мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) представлены А. Камуп и соавт. [1]. Определен консенсусный набор из 6 молекулярных классов: люминальный папиллярный (24 %), люминальный неспецифический (8 %), люминальный нестабильный (15 %),

богатый стромой (15 %), базальный/сквамозный (35 %), нейроэндокринный (3 %). Эти консенсусные классы различаются в отношении основных онкогенных механизмов, инфильтрации иммунными и стромальными клетками, а также гистологическими и клиническими характеристиками, включая исход заболевания.

На рисунке опухоль «разбита» на 6 подтипов, и в зависимости от каждого из них представлены следующие характеристики: дифференцировка опухоли,

онкогенный механизм, мутации, стромальная инфильтрация, иммунная инфильтрация, гистологический тип, клинические данные и медиана наблюдения.

С точки зрения клинициста наибольшее значение имеет медиана жизни в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Видно, что благоприятный срок продолжительности жизни отмечен при люминальном папиллярном типе строения и составляет в среднем 4 года, а наименьший срок наблюдения отмечен

% МИРМП % of MIBC	24 %	8 %	15 %	15 %	35 %	3 %
Название класса Class name	Люминальный папиллярный Luminal papillary	Люминальный неспецифический Luminal non-specified	Люминальный нестабильный Luminal unstable	Богатый стромой Stroma-rich	Базальный/сквамозный Basal/Squamous	Нейроэндокринный Neuroendocrine-like
						
Различия Differentiation	Уротелиальный/люминальный Urothelial/luminal				Базальный Basal	Нейроэндокринный Neuroendocrine
Онкогенные механизмы Oncogenic mechanisms	FGFR3+ PPARG+ CDKN2A–	PPARG+	PPARG+, E2F3+, ERBB2+ Геномная нестабильность Клеточный цикл+ PPARG+, E2F3+, ERBB2+ Genomic instability Cell cycle+		EGFR+	TP53–, RB1– Клеточный цикл+ TP53–, RB1– Cell cycle+
Мутация Mutation	FGFR3 (40 %) KDM6a (38 %)	ELF3 (35 %)	TP53 (76 %) ERCC2 (22 %) TMB+ APOBEC+		TP53 (61 %) RB1 (25 %)	TP53 (94 %) RB1 (39 %)*
Стромальный инфильтрат Stromal infiltrate		Фибробласты Fibroblasts		Гладкая мускулатура Фибробласты Миофибробласты Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Фибробласты Миофибробласты Fibroblasts Myofibroblasts	
Иммунный инфильтрат Immune infiltrate				В-клетки B cells	CD8+ Т-клетки NK-клетки CD8 T cells NK cells	
Гистологический тип опухоли Histology	Папиллярная опухоль (59 %) Papillary morphology (59 %)	Микропапиллярная опухоль (36 %) Micropapillary variant (36 %)			Плоскоклеточная дифференцировка (42 %) Squamous differentiation (42 %)	Нейроэндокринная дифференцировка (72 %) Neuroendocrine differentiation (72 %)
Клинические особенности Clinical	Стадия T2+ T2 stage+	Пожилые пациенты (старше 80 лет) Older patients (80+)			Женщины+ Стадия T3/T4+ Women+ T3/T4 stage+	
Медиана общей выживаемости, лет Median overall survival, years	4	1,8	2,9	3,8	1,2	1

Основные характеристики консенсусных классов. МИРМП — мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. *94 % этих опухолей имеют мутацию или делецию в гене RB1

Main characteristics of consensus classes. MIBC — muscle-invasive bladder cancer. *94 % of these tumors present either RB1 mutation or deletion

при нейроэндокринных опухолях (в среднем 1 год). Вероятно, что представленные данные носят не окончательный характер и по мере поступления новых сведений могут дополняться, изменяться и т.д. Однако такое направление позволяет дифференцированно подходить к лечению каждого больного и добиться наиболее благоприятных результатов.

Продолжается поиск других маркеров для оценки эффективности и прогнозирования течения заболевания рака мочевого пузыря (РМП).

Немышечно-инвазивный РМП остается актуальной проблемой, несмотря на довольно большой опыт в хирургическом лечении и адъювантной внутрипузырной терапии. В последние 10 лет обычную трансуретральную резекцию (ТУР) заменила резекция en-bloc.

Клиническое значение горизонтального и вертикального en-bloc краев в ТУР-препаратах представили T. Yanagisawa и соавт. [2]. Преимущество резекции en-bloc — отсутствие фрагментации удаленного материала, что ведет к большей диагностической точности. Изучено 139 резекций en-bloc за 6 лет, у 139 больных оценены периоперационные результаты и показатели выживаемости без прогрессирования, безрецидивной выживаемости. Диагностическая ценность горизонтальных краев составила 41,7 %, вертикальных — 100 %. Мультивариантный анализ показал отсутствие значимости горизонтальных краев на рецидив опухоли. Горизонтальное положение края не было ассоциировано с рецидивом, при положительных вертикальных краях выполняли повторную ТУР.

Внутрипузырная адъювантная иммунотерапия и химиотерапия (ХТ) — основной метод профилактики рецидива. Перечень препаратов известен. N. Sathianathan и соавт. сравнили эффективность и стоимость внутрипузырной ХТ у больных low grade РМП. Полученные результаты показали, что лечение гемцитабином увеличило выживаемость пациентов на 2,16 мес, качество их жизни и снизило стоимость на 2694,30 долларов США. Применение митомицина также увеличило выживаемость на 0,84 мес и снизило стоимость на 517 долларов США по сравнению с отсутствием внутрипузырной ХТ [3].

Продолжается поиск препаратов и их комбинаций в случае неэффективности или непереносимости профилактической терапии вакциной БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена). Так, A. Caruso и соавт. изучили применение внутрипузырного введения гемцитабина и доцетоксела у больных немышечно-инвазивным РМП. В случае нечувствительности или непереносимости БЦЖ-терапии 1000 мг гемцитабина вводили в 100 мл физиологического раствора. Через 2 ч после опорожнения мочевого пузыря проводили инстилляцию доцетокселом 37,5 мг в 50 мл физиологического раствора. Последующую биопсию или резекцию выполняли в случае положительных результатов цитологии, подозрения на местный рецидив. Было отобрано 30 пациентов, у 26 из них

оценен эффект. У 16 из 26 пациентов был выявлен рецидив в среднем через 12,45 (3–24) мес, у 10 больных отсутствовали признаки рецидива в среднем в течение 9,6 (3–15) мес. Отмечена удовлетворительная переносимость [4]. Режим также может быть использован в случае отказа от цистэктомии (ЦЭ).

Сохранение мочевого пузыря при МИРМП находит все больше сторонников. Это связано с более ранней диагностикой, а также с развитием новых технологий лечения и возможностями лекарственной терапии. Так, H. Negt [5] изучил возможность сохранения мочевого пузыря у больных МИРМП после полной регрессии в результате неoadъювантной ХТ. Изучены результаты лечения 191 больного с небольшим объемом опухоли cT2 с применением неoadъювантной цисплатинсодержащей ХТ. У больных с опухолью T2a полная регрессия определялась как cT0 после ТУР и неoadъювантной ХТ и отсутствием изображения опухоли. Для органосохраняющей хирургии (ОСХ) был отобран 161 из 191 больного. У 100 больных осуществляли активное наблюдение, 61 пациенту выполнена частичная ЦЭ и 30 — радикальная ЦЭ после неoadъювантной ХТ. Средний период наблюдения составил 6,7 года. Общая выживаемость (ОВ) — 77 %, опухолеспецифическая — 87 %, после радикальной ЦЭ — 76 %, после ОСХ — 93 %. С функционирующим мочевым пузырем после ОСХ живут 139 (87 %) из 161 больного. Рецидив в мочевом пузыре выявлен у 58 (36 %) пациентов. Опухолеспецифическая выживаемость составила 86 % против 96 % при отсутствии рецидива ($p = 0,02$). После ОСХ 7,5 % больных умерли от прогрессирования заболевания. Так, при ОСХ после неoadъювантной ХТ была достигнута ОВ и опухолеспецифическая выживаемость, как и при радикальной ЦЭ [5].

Для ОСХ в настоящее время, как правило, используется мультимодальная терапия, включающая хирургию, дистанционную лучевую терапию (ЛТ) и ХТ. Изучаются наиболее оптимальные комбинации, направленные на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Так, R. Kooi и соавт. представили результаты комбинированного лечения с ЛТ у больных МИРМП. Исследованы 765 больных (средний возраст 78 лет) из 10 академических центров: cT2 — 577 (75 %), cT3 — 120 (16 %), cT4 — 51 (7 %), cN+ — 69 (9 %). Только лучевая ЛТ в связи с медицинскими показаниями была выполнена 382 (50 %) больным, другие 362 (47 %) пациента выбрали ЛТ для сохранения мочевого пузыря. Использовали различные радиосенсибилизаторы у 52 % пациентов: цисплатин (19 %), гемцитабин (15 %) и 5-фторурацил + митомицин (10 %). Спасительная ЦЭ выполнена 38 (11 %) больным. Средний период наблюдения составил 58 мес. ОВ — 41 %, у выбравших ЛТ на первом этапе ОВ — 54 % по сравнению с 25 % у тех, у кого ЛТ выбрана по медицинским показаниям. Начальная стадия T, первоначальная полная ТУР,

использование радиосенсибилизаторов и полная регрессия после ЛТ — наилучшие предикторы выживаемости [6].

Предварительные онкологические и функциональные результаты неoadъювантной ХТ с последующей ОСХ и сопутствующей химиолучевой терапией или ЦЭ для МИРМП были представлены J. Shou и соавт. В проспективное исследование II фазы были включены 59 больных со стадией T2–4T0M0, которым проведено 3–4 курса неoadъювантной ХТ. В случае стадии pT0 выполнена химиолучевая терапия или частичная ЦЭ, при прогрессировании — спасительная ЦЭ. Полная регрессия после неoadъювантной ХТ отмечена в 10,2 % случаев, частичная — в 52,5 %, общий объективный ответ — в 62,7 %. Средний период наблюдения составил 28,3 мес, 3-летняя ОВ — 71,2 %. Мочевой пузырь сохранен у 59 % больных с ОВ 88 %, безрецидивной выживаемостью 70,5 % [7].

Помимо эффективности метода также изучалась экономическая составляющая. Изучен показатель цена — эффективность (экономичность) радикальной ЦЭ по сравнению с тримодальной терапией при МИРМП [8]. Использована модель, сопряженная с качеством жизни мужчины в возрасте 65 лет. Средняя стоимость тримодальной терапии составила 23916 долларов США, а ЦЭ — 37107 долларов США [8].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) сказано: «Предложите мультимодальную терапию в качестве альтернативы хорошо отобранному и информированному больному, которому ЦЭ не подходит» [9].

Использование роботов в различных областях хирургии, в том числе в урологии, ставит новые задачи в оценке эффективности этих технологий, влияния на качество жизни пациентов. По инициативе урологов Северной Америки и Европы созданы кооперированные группы по изучению эффективности выполнения робот-ассистированной ЦЭ. Результаты оценены международным роботическим консорциумом [10]. Проанализированы результаты базы данных консорциума (2006–2019 гг.): безрецидивная выживаемость, опухолеспецифическая выживаемость и ОВ у 2957 больных (~211 в год). Были старше 1909 (65 %) больных Северной Америки (68 лет против 66 лет; $p < 0,01$), индекс массы тела составил 28 кг/м^2 против 27 кг/м^2 ($p < 0,01$), неoadъювантная ХТ проведена 23 % пациентам против 17 %. Среди европейских пациентов внутрибрюшинное отведение мочи выполнено 67 % больных против 44 % ($p < 0,01$), континентное удержание имели 26 % против 19 % ($p < 0,01$), было меньше удалено лимфатических узлов (15 против 20), короче операционное время (368 мин против 393 мин; $p < 0,01$), длительнее госпитализация (12 дней против 7 дней; $p < 0,01$). У пациентов Северной Америки чаще возникали осложнения (60 % против 55 %; $p < 0,02$) и была выше 90-дневная смертность (4 % против 2 %; $p < 0,01$).

У североамериканских пациентов чаще диагностировали стадию pT3 ($p < 0,01$), выявляли положительные края ($p = 0,03$) и pN+ ($p = 0,05$). Также у них чаще отмечали рецидивы (24 % против 19 %; $p < 0,01$) и отдаленные метастазы (18 % против 14 %; $p < 0,01$), чаще использовалась неoadъювантная ХТ ($p < 0,01$). В Европе была выше 5-летняя безрецидивная выживаемость ($p = 0,03$) и ОВ ($p < 0,01$), однако показатели выживаемости без прогрессирования не различались ($p = 0,9$).

Наиболее сложная проблема — лечение больных распространенным РМП. Выбор лекарственного лечения зависит от общего статуса больного, функции печени, почек, количества и локализации метастазов и т. д. Традиционным методом лечения является стандартная ХТ в комбинации с препаратами цисплатины. Однако у 30–40 % больных РМП отмечаются выраженные в разной степени нарушения функции почек. В связи с этим проведение ХТ этим препаратом ввиду его нефротоксичности противопоказано. Появление иммунотерапевтических препаратов позволяет проводить лечение у больных с нарушением функции почек. Разработаны и утверждены для клинического применения ряд препаратов — пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования у больных распространенным уротелиальным раком.

Так, J. Vuku и соавт. [11] представили отдаленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-052 применения препарата пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным уротелиальным раком, которым невозможно проведение ХТ на основе цисплатина. Пембролизумаб внутривенно каждые 3 нед до 24 мес получали 370 больных. Экспрессия PD-L1 определялась как комбинированный позитивный индекс (CPS) ≥ 10 . Минимальное время наблюдения составило 2 года. Частота объективных ответов (ЧОО) — 28,6 %. У 33 (8,9 %) пациентов наблюдалась полная регрессия, у 73 (19,7 %) — частичная. Медиана продолжительности ответа — 30,1 мес. Завершили наблюдение в течение 2 лет 40 пациентов с полной и частичной регрессией. Медиана ОВ составила 11,3 мес, а на 12 и 24 мес — 46,9 и 31,2 % соответственно. У пациентов с CPS ≥ 10 ЧОО составила 47,3 %, медиана ОВ — 18,5 мес. У больных с поражением только лимфатических узлов ЧОО — 49 %, медиана ОВ — 27 мес. Применение пембролизумаба обеспечивает увеличение ОВ, особенно с PD-L1 CPS ≥ 10 и поражением только лимфатических узлов.

Возраст больных также может иметь значение для выбора схемы лечения. В исследовании KEYNOTE-052 изучена возможность проведения иммунотерапии у пожилых пациентов с учетом возраста и статуса активности ECOG. Результаты представили P. Grivas и соавт. [12]. Оценены эффективность и безопасность пембролизумаба в подгруппах больных в возрасте ≥ 65 и ≥ 75 лет

со статусом ECOG 0–2. Определяли ЧОО по критериям RECIST, ОВ, длительность ответа, безопасность. ЧОО в подгруппах ≥ 65 , ≥ 75 лет, а также ≥ 65 лет + ECOG PS2, ≥ 75 лет + ECOG PS2 составила 29, 27, 29 и 31 % соответственно. Частота полных и частичных ответов была одинаковой в подгруппах — 9, 5, 6 и 6 % и 20, 22, 23 и 24 % соответственно. Медиана длительности ответа и ОВ также были сопоставимы в подгруппах ≥ 65 лет и ≥ 65 лет + ECOG PS2 и ≥ 75 лет и ≥ 75 лет + ECOG PS2.

Помимо монотерапии иммунопрепаратами идет поиск комбинаций лекарств с различным механизмом действия. Так, A. Necchi и соавт. [13] представили промежуточные результаты PEANUT — открытого исследования II фазы пембролизумаба и наночастиц альбумин-связанного паклитаксела как терапии метастатического уротелиального рака. Пембролизумаб 200 мг вводили внутривенно в 1-й день, паклитаксел 125 мг/м² — внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Ответ на лечение был получен у 50 % больных: 18 частичных

и 6 полных ответов (12,5 %). Ожидаемая клиническая выживаемость — 7 мес. Клиническое улучшение наблюдалось у 36 (75 %) больных, у 2 пациентов отмечено псевдопрогрессирование. Нежелательные явления III степени зафиксированы у 6 (12,5 %) больных: алоpecia — у 91 %, астения — у 21,7 % и нейтропения — у 15 %.

Важную роль в оценке результатов лечения играет качество оказываемой помощи. Оно учитывается по многим показателям. Существенными считаются нежелательные явления, возникшие в период операции, т.е. операционные осложнения. В разных странах используются различные классификации, хотя международное сотрудничество требует единого подхода как в оценке эффективности, так и в учете всех нежелательных явлений, возникших в процессе лекарственного, хирургического лечения, ЛТ. В литературе предложены различные виды классификаций осложнений. В настоящем обзоре мы не будем обсуждать их недостатки и достоинства. Предлагается интраоперационная классификация нежелательных явлений, разработанная EAU (табл. 1) [14].

Таблица 1. Интраоперационная классификация нежелательных явлений, разработанная Европейской ассоциацией урологов

Table 1. European Association of Urology intraoperative adverse incidents grading

Класс Grade	Описание Description
0	Событие, не требующее вмешательства или изменения оперативного подхода, никакого отклонения от запланированных интраоперационных шагов, не приводящее к каким-либо последствиям для пациента Event requiring no intervention or change in operative approach, no deviation from planned intraoperative steps, no consequence for the patient
1	Событие, требующее дополнительной/альтернативной процедуры на запланированных интраоперационных этапах, не представляющее угрозы для жизни и не включающее частичное или полное удаление органа . Возникшая проблема решена в плановом порядке без каких-либо долгосрочных побочных явлений Event requiring additional/alternative procedure in planned intraoperative steps, not life-threatening or involving part or full organ removal . The event was addressed in a controlled manner with no long-term side effects
2	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в оперативном подходе, но не представляющее непосредственной угрозы для жизни. Возникшая проблема решена в плановом порядке, однако может иметь краткосрочные или долгосрочные побочные эффекты Event requiring major additional/alternative procedure in operative approach but NOT immediately life-threatening. The event was addressed in a controlled manner, however may have short- or long-term side effects
3	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в дополнение к плановой интраоперационной ситуации, и инцидент, немедленно угрожающий жизни , но не требующий частичного или полного удаления органа; может иметь кратковременные или долговременные побочные эффекты Event requiring major additional/alternative procedure in addition to planned intraoperative steps and incident becoming immediately life-threatening but not requiring part or full organ removal; may have short- or long-term side effects
4	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в дополнение к плановой интраоперационной ситуации, имеющей немедленные и кратко- или долгосрочные последствия для пациента: • требуется частичное или полное удаление органа; • не удалось выполнить запланированные процедуры из-за технических проблем или хирургические мероприятия и/или необходимые внеплановые действия Event requiring major additional/alternative procedure in addition to planned intraoperative steps becoming immediately life-threatening and with short- or long-term consequences to patient: • requiring part or full organ removal ; • unable to complete planned procedure as planned due to a technical issue or surgical event and/or required unplanned actions
5	Неправильное место или сторона для абляционной операции, или удаления органа, или пациент без согласия на операцию Интраоперационная смерть Wrong site or side for ablative surgery or removal of an organ or wrong patient or no consent Intraoperative death

Таблица 2. Рекомендации относительно системной терапии у пациентов с уротелиальным раком во время пандемии COVID-19

Table 2. Recommendations for systemic therapy in patients with urothelial cancer during the COVID-19 pandemic

Лечение следует начинать там, где это возможно Treatment should be commenced where possible	1-я линия лечения метастатического заболевания First-line treatment for metastatic disease
Лечение не следует начинать без обоснования Treatment should not be commenced without justification	сТх при заболевании, рефрактерном к платиносодержащей терапии. Периоперационный сТх при операбельном заболевании cTx for platinum-refractory disease. Perioperative cTx for operable disease
Лечение не следует прекращать без объяснения причин Treatment should not be stopped without justification	Лечение метастатического заболевания Treatment for metastatic disease
Лечение, которое потенциально может быть прекращено или отложено после тщательного рассмотрения Treatment can potentially be stopped or delayed after careful consideration	сТх при заболевании, рефрактерном к платиносодержащей терапии у пациентов, у которых нет ответа на терапию более 3 циклов сТх в периоперационном периоде cTx for platinum-refractory patients who are not responding to therapy and more than three chemotherapy cycles in the perioperative setting
Лечение, которое может быть предпочтительно по сравнению с другими вариантами Treatment that can be given preferentially compared to other options	Ингибиторы иммунных контрольных точек, а не сТх при PD-L1-положительном метастатическом заболевании Immune checkpoint inhibitors, rather than cTx in PD-L1-positive metastatic disease

По-видимому, последующие собрания урологов позволят определить место представленной классификации в практической медицине. Это также позволит оценить качество новых хирургических технологий в больших кооперированных исследованиях.

В настоящее время в мире продолжается пандемия, вызванная COVID-19. С учетом особенностей течения этого заболевания у онкологических больных наблюдение за ними и полученные данные позволили сделать ряд рекомендаций по лекарственному и хирургическому лечению [15]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных раком повышен риск смерти от COVID-19. Поэтому соотношение риска и пользы ряда паллиативных и (нео) адьювантных методов лечения должно быть пересмотрено во время пандемии. Специалистами даны рекомендации по лечению в период риска заболевания. Их следует рассматривать не как жесткие принципы в традиционном

смысле, а скорее как прагматический взгляд на соотношение риска и пользы в конкретных клинических ситуациях. Кроме того, эти рекомендации не будут применяться ко всем пациентам, поскольку существует ряд переменных, включая стадию пандемии и местный потенциал здравоохранения, риск инфицирования для отдельного человека, статус заболевания, сопутствующие заболевания, возраст и детали лечения (табл. 2).

Рекомендации по урологическим операциям во время пандемии COVID-19 были представлены K.D. Stensland и соавт. [16]. Выбор срочных или экстренных операций, которые должны проводиться, будет зависеть от возможностей и спроса (табл. 3). Также должны быть уравновешены последствия отсрочки операции. Остаются открытыми вопросы, изменит ли глобальная пандемия краткосрочное прогрессирование и/или смертность от агрессивных урологических онкологических заболеваний, и повлияет ли это

Таблица 3. Предлагаемый выбор хирургических операций во время пандемии COVID-19

Table 3. Options of surgical treatment during the COVID-19 pandemic

Диагноз Diagnosis	Рекомендуемая операция Recommended surgery
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	Цистэктомия по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, независимо от результатов неoadьювантной химиотерапии Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, regardless of the results of neoadjuvant chemotherapy
	Цистэктомия при опухоли carcinoma <i>in situ</i> , рефрактерной к терапии 3-й линии Cystectomy for carcinoma <i>in situ</i> refractory to third-line therapy
	Трансуретральная резекция при подозрении на опухоли мочевого пузыря T1+ Transurethral resection for suspected bladder cancer (T1+)

на внутрибольничную смертность и частоту осложнений у ослабленных пациентов со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы?

Мировая практика показывает, что обобщение данных кооперированных исследований может иметь значение для выработки рекомендаций по лечению заболеваний. Эти данные, безусловно, носят наиболее весомый характер, так как основаны на больших популяциях пациентов, и принимаются во внимание, поскольку имеются выводы, основанные на достоверной статистике.

В последние годы внедряется другая практика — консенсусное заявление на основе встреч ведущих экспертов. Проходят коллегиальное обсуждение и голосование по спорным вопросам лечения заболевания. Ниже приведены выдержки из консенсусных заявлений по лечению прогрессирующего и вариантного РМП — международная совместная многосторонняя работа под эгидой руководящих комитетов EAU и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [17].

Утверждение 1. При T1 высокодифференцированной high grade уротелиальной карциноме мочевого пузыря с микропапиллярной гистологией (установленная после полной ТУР мочевого пузыря и/или ре-ТУР мочевого пузыря) необходимо выполнение немедленной радикальной ЦЭ и лимфаденэктомии.

Уровень консенсуса: 86 % согласны, 14 % сомневаются.

Утверждение 2. При T1 высокодифференцированной high grade уротелиальной карциноме мочевого пузыря (установленная после полной ТУР мочевого пузыря и/или ре-ТУР мочевого пузыря) с плазматоктоидным, саркоматоктоидным, плоскоклеточным, железистым или гнездным вариантом необходимо выполнение немедленной радикальной ЦЭ и сопутствующей лимфодиссекции.

Уровень консенсуса: 48 % согласны, 39 % не согласны, 13 % сомневаются.

Утверждение 3. При мышечно-инвазивном уротелиальном РМП с микропапиллярным или плазматоктоидным вариантом, а также с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой следует проводить неoadъювантную ХТ с последующей радикальной ЦЭ и сопутствующей лимфаденэктомией.

Уровень консенсуса: 63 % согласны, 12 % не согласны, 24 % сомневаются.

Утверждение 4. Адъювантная ЛТ (с радиосенсибилизирующей ХТ или без нее) является стандартным методом лечения пациентов с мышечно-инвазивным уротелиальным раком с различными вариантами гистологии.

Уровень консенсуса: 41 % согласны, 37 % не согласны, 21 % сомневаются.

Утверждение 1. Кандидаты на радикальное лечение, такое как ЦЭ или сохранение мочевого пузыря,

должны быть клинически оценены по крайней мере онкологом, урологом, врачом общей практики, специализированной онкологической медсестрой.

Уровень консенсуса: 83 % согласны, 6 % не согласны, 12 % сомневаются.

Утверждение 2. Химиолучевая терапия должна проводиться для улучшения местного контроля в случаях неоперабельных местно-распространенных опухолей.

Уровень консенсуса: 85 % согласны, 3 % не согласны, 12 % сомневаются.

Утверждение 3. При сохранении мочевого пузыря с помощью ЛТ для улучшения клинических исходов всегда рекомендуется комбинация с радиосенсибилизаторами, такими как цисплатин, 5-фторурацил/митомицин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин.

Уровень консенсуса: 100 % согласны, 0 % не согласны.

Утверждение 4. У пациентов со стадией заболевания cN0 тазовая лимфаденэктомия в случае сохранения мочевого пузыря не рекомендуется.

Уровень консенсуса: 64 % согласны, 14 % не согласны, 22 % сомневаются.

Утверждение 5. ЛТ для сохранения мочевого пузыря должна проводиться с помощью IMRT и IGRT для уменьшения побочных эффектов.

Уровень консенсуса: 84 % согласны, 16 % не согласны.

Утверждение 6. Не рекомендуется повышение дозы выше стандартных радикальных доз до первичного очага в случае сохранения мочевого пузыря с помощью IMRT или брахитерапии.

Уровень консенсуса: 86 % согласны, 7 % не согласны, 7 % сомневаются.

Утверждение 1. У меньшинства пациентов с одним метастатическим поражением излечение возможно после радикального лечения.

Уровень консенсуса: 91 % согласны, 6 % не согласны, 3 % сомневаются.

Утверждение 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, должна выполняться при стадии олигометастатического распространения при рассмотрении вопроса о радикальном лечении.

Уровень консенсуса: 88 % согласны, 3 % не согласны, 9 % сомневаются.

Утверждение 3. Радикальное лечение олигометастатического распространения должно сопровождаться адъювантной или неoadъювантной системной терапией.

Уровень консенсуса: 72 % согласны, 6 % не согласны, 22 % сомневаются.

Псевдопрогрессирование, определяемое как рост опухоли с последующим ее ответом после начала использования иммунных контрольных точек, было описано при меланоме. Считается, что начальная иммунная инфильтрация может сделать опухоль рентгенологически более крупной, не определяя неудачу

лечения. Это, как правило, происходит в начале терапии и может запутать клиническую оценку.

Утверждение. Псевдопрогрессирование не было продемонстрировано при уротелиальном раке.

Уровень консенсуса: 89 % согласны, 11 % сомневаются.

Как видно из представленных данных, по многим вопросам мнения экспертов различаются и не всегда совпадают. Такие взгляды основаны на собственном опыте, данных литературы и несомненно имеют практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamoun A., De Reyniès A., Allory Y. et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006.
2. Yanagisawa T., Miki J., Sakanaka K. et al. MP73-03 clinical significance of horizontal and vertical margin of EN-BLOC TURBT specimen. *J Urol* 2020;203:1121–2. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.03.
3. Sathianathan N., Gantz J., Alarid-Escudero F. et al. MP73-07 intravesical chemotherapy for low grade bladder cancer: a cost analysis. *J Urol* 2020;203:1123–4. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.07.
4. Adele Caruso A., Ravishankar R., VanArsdalen K. et al. MP73-08 intravesical gemcitabine and docetaxol in heavily PRE-TREATED patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *J Urol* 2020;203:1123–4. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.08.
5. Herr H. PD51-04 bladder – sparing surgery (BSS) for muscle invasive bladder cancer (MIBC) after complete response to neoadjuvant chemotherapy (NAC). *J Urol* 2020;203:1084. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.04.
6. Kool R., Marcq G., Busca J. et al. PD60-01 definitive radiation-based therapy for muscle-invasive bladder cancer: the Canadian multicenter experience. *J Urol* 2020;203:1273. DOI: 10.1097/JU.0000000000000977.01.
7. Shou J., Cao C., Jiang W. et al. PD51-07 oncologic and functional effectiveness of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery plus concurrent chemoradiotherapy or cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *J Urol* 2020;203:1085. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.07.
8. Nathan Suskovic N., Raldow A., Royce T. et al. PD55-03 cost-effectiveness of radical cystectomy vs. Trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203:1182–3. DOI: 10.1097/JU.0000000000000965.03.
9. European Association of Urology. Guidelines 2020.
10. Elsayed A., Zhe Jing Z., Osei J. et al. PD55-10 outcomes of robot-assisted radical cystectomy in North America vs Europe: results from the international robotic cystectomy consortium. *J Urol* 2020;203:1186. DOI: 10.1097/JU.0000000000000965.010.
11. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2658–66. DOI: 10.1200/JCO.19.01213.
12. Grivas P., Plimack E.R., Balar A.V. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (KEYNOTE-052): outcomes in older patients by age and performance status. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):351. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.009.
13. Necchi A., Raggi D., Bandini M. et al. PD51-01 interim results of PEANUT: an open-label, single-arm, phase 2 study evaluating pembrolizumab plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) as salvage therapy for metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Urol* 2020;203:1083. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.01.
14. Biyani C.S., Pecanka J., Roupriet M. et al. Intraoperative Adverse Incident Classification (EAUiaC) by the European Association of Urology ad hoc Complications Guidelines Panel. *Eur Urol* 2020;77(5):601–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.015.
15. Gillesen S., Powles T. Advice regarding systemic therapy in patients with urological cancers during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):667–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.026.
16. Stensland K.D., Morgan T.M., Moinezhadeh A. et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):663–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.027.
17. Witjes J.A., Babjuk M., Bellmunt J. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer – an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020;77(2):223–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035.

ORCID автора / ORCID of author

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.10.2020. Принята к публикации: 16.11.2020.

Article submitted: 23.10.2020. Accepted for publication: 16.11.2020.

Пример позднего осложнения цистпростатэктомии у пациента с урогенитальной рабдомиосаркомой

С.А. Сардалова¹, М.В. Рубанская¹, А.С. Темный¹, О.А. Капкова¹, О.А. Игнатенко¹, А.П. Казанцев¹, С.Н. Михайлова¹, Д.В. Рыбакова¹, Х.И. Жуманиезов², П.А. Керимов¹, М.А. Рубанский¹, А.Б. Рябов³, К.М. Фигурин¹

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

²кафедра госпитальной детской хирургии и онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

³Московский 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: Александр Сергеевич Темный krooyk93@gmail.com

Около 20–25 % всех рабдомиосарком у детей располагается в урогенитальной зоне. Благодаря внедрению новых протоколов лекарственного лечения, применению лучевой терапии большая часть пациентов вылечиваются консервативными методами. Хирургическому лечению подвергаются только около 20 % пациентов, значительному числу из них выполняются органосохраняющие операции. В тех случаях, когда опухоль не поддается консервативному лечению, имеется остаточная опухоль или развиваются рецидивы заболевания, выполняются радикальные органосохраняющие операции. Среди методов деривации мочи после цистэктомии преимущество отдается вариантам, позволяющим пациентам осуществлять произвольное выведение мочи: формированию соединенных с уретрой ортотопических или открывающихся на кожу гетеротопических резервуаров, конструируемых из различных отделов кишечника. Представлен клинический случай позднего послеоперационного осложнения — образование конкрементов в резервуаре через 7 лет после цистпростатэктомии с формированием сухой стомы у пациента, прооперированного по поводу урогенитальной рабдомиосаркомы.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, урогенитальная зона, осложнение цистэктомии, ортотопический резервуар, гетеротопический резервуар, сухая стома, конкременты

Для цитирования: Сардалова С.А., Рубанская М.В., Темный А.С. и др. Пример позднего осложнения цистпростатэктомии у пациента с урогенитальной рабдомиосаркомой. Онкоурология 2020;16(4):155–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-155-159



An example of late postoperative complications in a patient with urogenital rhabdomyosarcoma after cystprostatectomy

S.A. Sardalova¹, M.V. Rubanskaya¹, A.S. Temniy¹, O.A. Kapkova¹, O.A. Ignatenko¹, A.P. Kazantsev¹, S.N. Mikhailova¹, D.V. Rybakova¹, Kh.I. Jumaniozov², P.A. Kerimov¹, M.A. Rubanskiy¹, A.B. Ryabov³, K.M. Figurin¹

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

²Department of Hospital Pediatric Surgery and Oncology, Tashkent Medical Pediatric University; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

³P.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

About 20–25 % of all rhabdomyosarcomas in children are located in the urogenital zone. Due to introduction of new drug treatment protocols and the use of radiation therapy, most patients are cured by conservative methods. Only about 20 % of patients undergo surgical treatment, significant number of which are underwent organ-preserving operations. In those cases when the tumor has resistance to conservative treatment, when there is a residual tumor or relapse of the disease develops, radical organ-resecting operations are considered. Among the methods of urine derivation after cystectomy, preference is given to options that allow patients to carry out urine excretion voluntary: the formation of heterotopic reservoirs connected to the urethra or opening on the skin surfaces, which are constructed from different parts of the intestine. A clinical example of late postoperative complication is presented — a calculi formation within the pouch 7 years after radical cystprostatectomy with continent urinary diversion in a patient operated for urogenital rhabdomyosarcoma.

Key words: rhabdomyosarcoma, urogenital zone, complication of cystectomy, orthotopic reservoir, heterotopic reservoirs, continent urostomy, calculi

For citation: Sardalova S.A., Rubanskaya M.V., Temniy A.S. et al. An example of late postoperative complications in a patient with urogenital rhabdomyosarcoma after cystprostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):155–9. (In Russ.).

Введение

Около 20–25 % всех рабдомиосарком у детей располагается в урогенитальной зоне [1, 2]. Благодаря внедрению новых протоколов лекарственного лечения, применению лучевой терапии (ЛТ) большая часть пациентов вылечиваются консервативными методами. Оперативному лечению подвергаются только около 20 % пациентов, значительному числу из них выполняются органосохраняющие операции [3]. В тех случаях, когда опухоль не поддается консервативному лечению, имеется остаточная опухоль или развиваются рецидивы заболевания, выполняются радикальные органосохраняющие операции.

Среди методов деривации мочи после цистэктомии преимущество отдается вариантам, позволяющим пациентам осуществлять произвольное выведение мочи: формированию соединенных с уретрой ортотопических или открывающихся на кожу гетеротопических резервуаров, конструируемых из различных отделов кишечника. При ортотопических резервуарах пациент осуществляет самостоятельное мочеиспускание, при гетеротопических резервуарах моча выводится с помощью катетеризации резервуара через кожную стому [4].

Осложнения деривации мочи с созданием гетеротопических резервуаров можно разделить на ранние и поздние. К ранним осложнениям относятся подтекание мочи вследствие несостоятельности клапана эфферентного сегмента кишки, стриктуры кишечной кутанеостомы, развитие келоидных рубцов, трудности катетеризации [5–7]. Среди поздних осложнений выделяют стриктуры уретерорезервуарных анастомозов, гидронефроз, инконтиненцию, мочекаменную болезнь [7–10], причем наряду с образованием камней в резервуаре отмечают развитие нефролитиаза и метаболические нарушения [9].

Цель работы — описание клинического примера успешного лечения рабдомиосаркомы урогенитальной локализации и позднего осложнения операции — образования конкрементов в резервуаре.

Материалы и методы

В НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2010–2012 гг. были прооперированы 3 детей по поводу рабдомиосаркомы урогенитальной зоны. Пациентам была выполнена радикальная операция, включающая цистэктомию с гетеротопической энтероцистопластикой. Еще одному ребенку 6 лет цистопростатэктомия с двусторонней уретерокутанеостомией была проведена по месту жительства за 1 год 8 мес до поступления в НИИ детской онкологии и гематологии. В связи с частыми рецидивами пиелонефрита ребенок поступил для реконструктивной операции. Ему также была выполнена гетеротопическая энтероцистопластика.

Гетеротопический резервуар и дистальный экстрамуральный линейный клапан, открывающийся в пупок, формировали по методике, описанной Н. Abol-Enein и М.А. Ghoneim [11, 12]. В качестве антирефлюксной защиты верхних мочевых путей использовали 7–10 см подвздошной кишки, приводящей к резервуару, в который имплантировали мочеточники по методике Wallace (по принципу операции Studer) [4].

Послеоперационные осложнения наблюдались у 3 больных, которым радикальная операция была выполнена одномоментно с деривацией мочи: острый пиелонефрит — у 1; спаечная кишечная непроходимость, потребовавшая релапаротомии, — у 1; прямокишечный свищ, в связи с чем проведена сигмостомия, — у 1. Сигмостома была закрыта после проведения блока послеоперационной химиотерапии.

Представляем клинический пример успешного лечения позднего осложнения операции по поводу рабдомиосаркомы — образования конкрементов в резервуаре.

Клинический случай

Пациент III., 2 лет 7 мес, поступил в НИИ детской онкологии и гематологии с жалобами на болезненное мочеиспускание. По данным рентгеновской компьютерной томографической (РКТ) ангиографии (от 16.03.2011) выявлено образование неправильной формы, расположенное в области тазового дна, инфильтрирующее мышцы промежности, предстательную железу, заднюю стенку мочевого пузыря в нижних его отделах. Опухоль имеет многоузловое строение, неоднородную структуру. В нижних отделах опухоль достигает ануса, инфильтрируя наружный его сфинктер и ткани промежности. Стенка мочевого пузыря неравномерно утолщена до 0,8–1,0 см, не имеет четких границ с опухолью в задних отделах. Выявлен интрапузырный компонент размером 4,0 × 4,0 см. Общий размер опухоли в поперечнике 5,4 × 5,4 × 7,0 см (204 см³).

В целях морфологической верификации диагноза выполнена биопсия образования. Гистологический диагноз: эмбриональная рабдомиосаркома.

С 16.03.2011 по 24.08.2011 пациенту проведено 8 блоков полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ДОРМС-06. С 21.06.2011 по 26.07.2011 — курс ЛТ на область малого таза в разовой очаговой дозе 1,8 Гр, суммарной очаговой дозе 18 Гр, затем с использованием трехмерного планирования до дозы 45 Гр.

По данным РКТ-ангиографии (от 25.08.2011) отмечена положительная динамика в виде сокращения размера опухоли: внутрипузырный компонент 3,0 × 2,5 × 3,0 см, внепузырный компонент 3,8 × 1,5 × 4,5 см. Структура и форма опухоли прежние. С учетом наличия остаточной опухоли консилумом принято решение выполнить хирургический этап лечения.

Больному 14.09.2011 выполнена операция: срединная лапаротомия, цистопростатуретерэктомия, формирование

сухой стомы, аппендэктомия. Гистологическое заключение (от 20.09.2011): эмбриональная (ботриоидная) рабдомиосаркома мочевого пузыря с признаками лечебного патоморфоза I степени (пригодно к идентификации 90 % зрелых и дистрофичных рабдомиобластов), опухоль инфильтрирует все слои стенки шейки и боковых стенок мочевого пузыря и врастает в предстательную железу, стенки семявыносящих протоков, проксимальную часть простатической части уретры, где инфильтрирует слизистую оболочку, в краях резекции уретры и мочеточников опухолевые клетки не обнаружены.

Течение послеоперационного периода осложнилось развитием спаечной тонкокишечной непроходимости, по поводу чего 22.09.2011 проведена релапаротомия, рассечение спаек, дренирование брюшной полости.

С учетом данных гистологического заключения, I степени лечебного патоморфоза принято решение о проведении ПХТ. Пациенту с 30.09.2011 по 12.12.2011 выполнены 4 блока ПХТ по программе ДОРМС-06.

Пациенту 21.12.2011 закончено программное лечение, по данным комплексного обследования достигнут полный эффект. Необходимо отметить, что на момент выписки у больного имелись некоторые затруднения при катетеризации резервуара, из-за чего мама предпочла установить постоянный катетер, который открывался для удаления мочи и промывания мочевого резервуара. Проводилась регулярная смена катетеров.

С декабря 2011 г. по май 2017 г. пациент находился под динамическим наблюдением в поликлинике НИИ детской онкологии и гематологии. Однако с мая 2017 г. по ноябрь 2018 г. на обследование ребенок не являлся. В начале ноября 2018 г. появились жалобы на наличие новообразования в области сформированного мочевого резервуара. Родители пациента обратились в поликлинику НИИ детской онкологии и гематологии, где по данным комплексного обследования (рис. 1) в мочевом резервуаре обнаружены множественные конкременты до 6 см в диаметре, признаков рецидива заболевания не выявлено.

По данным РКТ с контрастным усилением (от 09.11.2018) в полости малого таза в просвете резервуара, сформированного из подвздошной кишки, выявлена группа отдельно расположенных друг от друга образований ($n = 5$) размерами от $2,0 \times 1,5 \times 0,5$ до $6,5 \times 4,0 \times 3,5$ см с четкими ровными контурами неправильной формы, однородной структуры, костной плотности.

Было принято решение о хирургическом лечении. Больному 11.12.2018 выполнена нижняя срединная лапаротомия, ревизия гетеротопического резервуара, удаление конкрементов. Эвакуировано 5 конкрементов желтого цвета (рис. 2) с гладкой поверхностью, пирамидальной формы, размерами от 2 до 6 см.

Результаты контрольного ультразвукового исследования (от 17.12.2018) в раннем послеоперационном периоде: правая почка размером $7,7 \times 3,8 \times 4,8$ см, левая почка — $8,9 \times 3,9 \times 5,0$ см. Чашечно-лоханочная система

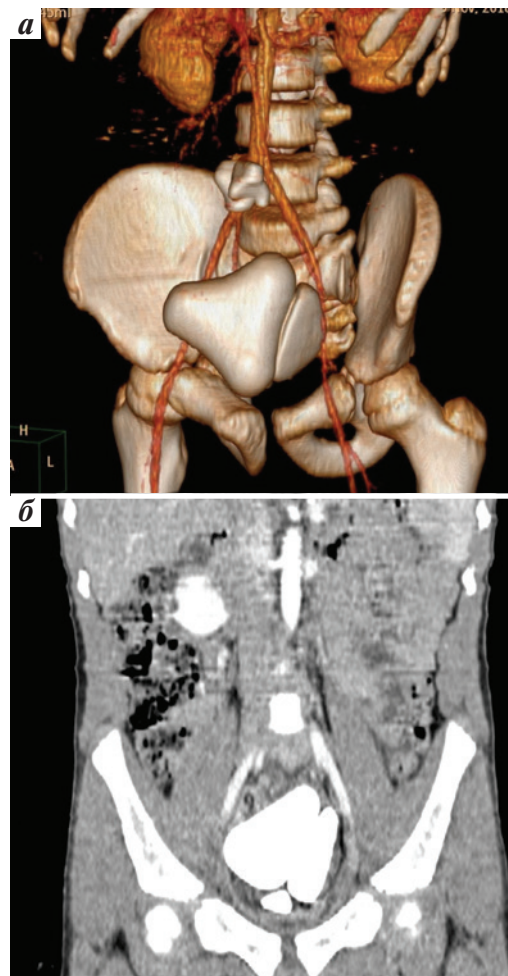


Рис. 1. Конкременты в резервуаре, сформированном из подвздошной кишки: а — трехмерная реконструкция; б — фронтальная проекция

Fig. 1. Calculi formed in the reservoir from the ileum: а — 3D-reconstruction; б — frontal projection



Рис. 2. Удаленные конкременты мочевого пузыря

Fig. 2. Removed bladder calculi

и мочеточники не расширены. Мочевой резервуар выполнен, стенки тонкие, в просвете катетер Фолея.

Пациент выписан из клиники 25.12.2018 в удовлетворительном состоянии. Мама отказалась от постоянного катетера, проводится интермиттирующая катетеризация резервуара. Ребенок удерживает мочу.

Обсуждение

В лечении уrogenитальной рабдомиосаркомы у детей ведущая роль принадлежит ПХТ и ЛТ. Хирургическое вмешательство применяется главным образом для диагностических целей и выполнения органосохраняющих операций. Консервативными методами излечиваются 80 % больных. Показаниями к органосохраняющим операциям являются остаточные после ПХТ и ЛТ опухоли и неэффективное консервативное лечение [13, 14].

В нашем наблюдении низкая эффективность ПХТ и ЛТ, наличие остаточной опухоли стали показаниями к обширному удалению органов таза, а присутствие опухоли в проксимальном отделе уретры, подтвержденное интраоперационно, — к уретрэктомии одним блоком с предстательной железой и мочевым пузырем. Правильность выбранного объема операции подтвердили и результаты морфологического исследования опухоли, наличие лечебного патоморфоза только I степени. Жизнеспособная опухоль была удалена радикально. Ребенок до настоящего времени находится в ремиссии.

Для деривации мочи использовалось создание гетеротопического катетеризируемого резервуара. Среди многочисленных методов конструкции резервуара и клапанного аппарата эфферентного сегмента подвздошной кишки применялся способ, описанный

Н. Abol-Enein и М.А. Ghoneim [11]. В качестве антирефлюксной защиты верхних мочевых путей был использован принцип операции Studer [4]. Как показало наблюдение за больным в течение более 7 лет, изменений со стороны верхних мочевых путей не отмечалось. После удаления конкрементов катетеризация резервуара осуществляется без затруднений, больной удерживает мочу.

Образование камней в катетеризируемых резервуарах наблюдается довольно часто. В обзорных статьях приводятся следующие частоты: 5–20 % [15], 18–30 % [16]. К причинам камнеобразования относят бактериурию и рецидивирующую мочевую инфекцию, наличие остаточной мочи и слизи, присутствие металлических скобок, если таковые используются для конструирования резервуара [12, 15]. В нашем наблюдении причинами образования конкрементов, вероятно, были постоянное нахождение инородного тела (катетер) в резервуаре и сопутствующая инфекция, несмотря на то что резервуар регулярно освобождался от мочи и промывался от слизи.

Заключение

В настоящее время в лечении уrogenитальной рабдомиосаркомы у детей ведущая роль принадлежит ПХТ и ЛТ. Однако при неэффективности консервативной терапии она отводится хирургическому лечению. Важным аспектом является выбор объема операции. Редкость и особенности течения заболевания у таких пациентов требуют тщательного динамического наблюдения ввиду развития поздних послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cost N.G., Routh J.C. MPH2, and Kathleen Kieran, MD3 Genitourinary Rhabdomyosarcoma. Pediatric Urology Book. Available at: <http://www.pediatricurologybook.com/index.htm>.
- Фигурин К.М., Рябов А.Б., Жордания К.И. и др. Роль оперативного лечения при уrogenитальной рабдомиосаркоме у детей. Материалы XIV Конгресса Российского общества урологов 10–12 сентября 2014 г. Саратов. С. 223–225. [Figurin K.M., Ryabov A.B., Zhordania K.I. et al. The role of surgical treatment in children with urogenital rhabdomyosarcoma. Materials of the XIV Congress of the Russian Society of Urology September 10–12, 2014 Saratov. Pp. 223–225. (In Russ.)].
- Fuse H., Nozaki T., Akashi T. et al. Hand-assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy and urethrectomy with ileal conduit construction. Int Urol Nephrol 2007;39(2):473–6. DOI: 10.1007/s11255-006-9027-3.
- Rogers E., Scardino P.T. A simple ileal substitute bladder after radical cystectomy: experience with a modification of the Studer pouch. J Urol 1995;153(5):1432–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)67422-6.
- Barqawi A., Valdenebro M., Furness P.D., Koyle M.A. Lessons learned from stomal complications in children with cutaneous catheterizable continent stomas. BJU Int 2004;94:1344–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05171.x.
- Welk B.K., Afshar K., Rapoport D., MacNeily A.E. Complications of the catheterizable channel following continent urinary diversion: their nature and timing. J Urol 2008;180 (4 Suppl):1856–60. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.093.
- Stein R., Frees S., Schröder A. et al. Radical surgery and different types of urinary diversion in patients with rhabdomyosarcoma of bladder or prostate — a single institution experience. J Pediatr Urol 2013;9:932–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.01.008.
- Filipas D., Fisch M., Stein R. et al. Rhabdomyosarcoma of the bladder, prostate or vagina: the role of surgery. BJU Int 2004;93(1):125–9. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2004.04570.x.
- Rubenwolf P.C., Beissert A., Gerharz E.W., Riedmiller H. 15 years of continent urinary diversion and enterocystoplasty in children and adolescents: the Würzburg experience. BJU Int 2009;105(5):698–705. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08908.x.
- Bissada N.K., Abdallah M.M., Aaronson I., Hammouda H.M. Continent cutaneous urinary diversion in children: experience with charleston pouch I. J Urol 2007;177(1):307–11. DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.143.
- Abol-Enein H., Ghoneim M.A. Serous lined extramural ileal valve: a new

- continent urinary outlet. *J Urol* 1999;161(3):786–91.
12. Lee R.K., Abol-Enein H., Artibani W. et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: opinion, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014;113(1):11–23. DOI: 10.1111/bju.12121.
 13. Ning Z., Liu X., Qin G. et al. Evaluation of clinical efficacy of chemotherapy for rhabdomyosarcoma in children. *Pak J Med Sci* 2020;36(5):1069–74. DOI: 10.12669/pjms.36.5.1829.
 14. Rodeberg D.A., Wharam M.D., Lyden E.R. et al. Delayed primary excision with subsequent modification of radiotherapy dose for intermediate risk rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Children's Oncology Group (COG) soft tissue sarcoma committee. *Int J Cancer* 2015;137(1):204–11. DOI: 10.1002/ijc.29351.
 15. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Davidsson T. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary Diversion. *Eur Urol* 2013;63(1):67–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.050.
 16. Gilbert S.M., Hensle T.W. Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children: a review. *J Urol* 2005;173(4):1080–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000155248.57049.4e.

Вклад авторов

С.А. Сардалова, А.С. Темный: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая;
 М.В. Рубанская: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;
 О.А. Капкова, Х.И. Жуманизов, М.А. Рубанский: редактирование текста рукописи, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы;
 О.А. Игнатенко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка визуализации;
 А.П. Казанцев, П.А. Керимов: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме;
 С.Н. Михайлова, Д.В. Рыбакова: анализ научного материала, научное редактирование статьи;
 А.Б. Рябов, К.М. Фигурин: литературное редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Sardalova, A.S. Temniy: writing the text of the article, reviewing of publications of the article's theme, description of the clinical case;
 M.V. Rubanskaya: analysis of scientific material, design of the article, scientific edition of the article;
 O.A. Kapkova, Kh.I. Jumanizov, M.A. Rubanskiy: correction of the text of the article, design of the article, preparation of a list of references;
 O.A. Ignatenko: review of publications on the topic of the article, preparing the visualization;
 A.P. Kazanstevev, P.A. Kerimov: review of publications on the topic of the article, composing a resume;
 S.N. Mikhailova, D.V. Rybakova: analysis of scientific material, scientific edition of the article;
 A.B. Ryabov, K.M. Figurin: literary editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Сардалова / S.A. Sardalova: <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
 М.В. Рубанская / M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 А.С. Темный / A.S. Temniy: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
 О.А. Капкова / O.A. Kapkova: <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
 О.А. Игнатенко / O.A. Ignatenko: <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
 А.П. Казанцев / A.P. Kazanstevev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 С.Н. Михайлова / S.N. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
 Д.В. Рыбакова / D.V. Rybakova: <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>
 П.А. Керимов / P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 М.А. Рубанский / M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 А.Б. Рябов / A.B. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
 К.М. Фигурин / K.M. Figurin: <https://orcid.org/0000-0001-9158-837X>

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. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 24.09.2020. **Принята к публикации:** 11.10.2020.

Article submitted: 24.09.2020. **Accepted for publication:** 11.10.2020.

Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака

В.С. Ильяков¹, А.И. Пронин², А.И. Михайлов³, А.В. Парнас¹, Н.А. Мещерякова², З.Х. Камолова²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Вадим Сергеевич Ильяков vadimilakov075@gmail.com

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является методом оценки не только структурных, но и метаболических изменений в органах и тканях. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) широко применяется в диагностике различных злокачественных опухолей, однако роль данного метода при почечно-клеточном раке (ПКР) остается неясной.

Несмотря на ограниченную эффективность в первичной и дифференциальной диагностике ПКР, ПЭТ/КТ может быть использована для определения степени злокачественности и гистологического типа опухоли. Кроме этого, по данным различных авторов, показатель стандартизированной величины поглощения (standardized uptake value, SUV) ^{18}F -ФДГ неопластического очага при ПКР может служить независимым прогностическим фактором общей выживаемости.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко применяется для выявления местного рецидива и метастатической диссеминации при различных неопластических процессах. Результаты многочисленных исследований подтверждают высокую эффективность ПЭТ/КТ в оценке распространенности и диагностике рецидива ПКР.

Возможность определения метаболической активности неопластических очагов с помощью ПЭТ/КТ позволяет использовать этот метод для оценки эффективности терапии ПКР, что подтверждается данными клинических исследований различных таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих и моноклональные антитела.

Таким образом, все больше данных свидетельствует в пользу того, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является полезным инструментом в диагностике ПКР.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, фтордезоксиглюкоза, ^{18}F -ФДГ, почечно-клеточный рак, диагностика, метаболическая активность

Для цитирования: Ильяков В.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака. Онкоурология 2020;16(4):160–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-160-169



^{18}F -FDG positron emission tomography combined with computed tomography in renal cell carcinoma diagnostics

V.S. Ilyakov¹, A.I. Pronin², A.I. Mikhaylov³, A.V. Parnas¹, N.A. Meshcheriakova², Z.H. Kamolova²

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) is a method, capable of evaluation of not only structural, but also metabolic alterations in organs and tissues. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT is widely used in diagnostics of various malignant tumors, but its role in renal cell carcinoma (RCC) remains obscure.

Despite its limited effectiveness in primary and differential diagnosis of RCC, PET/CT can be used to determine the grade of malignancy and the histological type of tumor. According to various authors, ^{18}F -FDG standardized uptake value (SUV) of a renal neoplasm can serve as an independent prognostic factor of overall survival.

¹⁸F-FDG PET/CT is widely used to detect local recurrence and metastatic lesions in various neoplastic processes. Numerous studies confirm the high efficiency of PET/CT in detection of metastases and recurrence discernment for RCC.

The ability to assess the metabolic activity of neoplastic foci using PET/CT may allow for evaluation of RCC therapy effectiveness, which is confirmed by clinical studies of various targeted therapy agents, such as tyrosine kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors, and monoclonal antibodies.

Thus, there is growing evidence that ¹⁸F-FDG PET/CT is a useful tool in diagnostics of RCC.

Key words: positron emission tomography combined with computed tomography, fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG, renal cell carcinoma, diagnostics, metabolic activity

For citation: Ilyakov V.S., Pronin A.I., Mikhaylov A.I. et al. ¹⁸F-FDG positron emission tomography combined with computed tomography in renal cell carcinoma diagnostics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):160–9. (In Russ.).

Введение

Злокачественные новообразования почек занимают 14-е место по частоте встречаемости в мире. В 2018 г. было зарегистрировано 403 тыс. новых случаев данной патологии, что составило 2,2 % от общей онкологической заболеваемости [1]. Около 85 % всех случаев опухолей почек составил почечно-клеточный рак (ПКР) [2].

В России ПКР занимает 2-е место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований уrogenитального тракта [3].

Выделяют 3 основных гистологических подтипа ПКР. Наиболее распространенный из них – светлоклеточный ПКР (сПКР), составляющий порядка 75 % случаев; 2-е место по частоте встречаемости занимает папиллярный ПКР (пПКР) – 15–20 %; на долю хромофобного ПКР (хПКР) приходится около 5 % [3–5].

Хирургическая резекция или радикальная нефрэктомия остается основным методом лечения локализованного ПКР [6]. При этом на момент постановки диагноза у 20–30 % пациентов определяются отдаленные метастазы, еще у 20–40 % больных метастатическое поражение выявляется после проведенного хирургического лечения [7, 8]. В 61 % случаев отмечается олигометастатический характер поражения, в 39 % – множественный [9]. Наиболее часто метастазирование происходит в легкие – в 45 % случаев; среди других органов-мишеней можно выделить кости (30 %), лимфатические узлы (28 %) и печень (20 %). Вероятность поражения надпочечников, головного мозга и брюшины не превышает 10 %, желудочно-кишечный тракт и плевра вовлекаются редко (~3 %) [7–10].

Стандартные методы визуализации первичной опухоли почки включают ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [11]. Структурно-анатомические методы визуализации, в первую очередь КТ с контрастным усилением, являются основными в диагностике опухолей почки [11, 12].

В последние годы позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), стала одним из наиболее важных методов визуализации

в онкологии [13, 14]. В диагностике большинства злокачественных новообразований ПЭТ/КТ используется для стадирования/рестадирования опухолевого процесса, выявления метастатического поражения или рецидива опухоли, а также для оценки метаболической активности в рамках мониторинга терапевтического ответа [13–16].

В то время как традиционные диагностические методы оценивают в основном структурные изменения в органах и тканях, ПЭТ/КТ является методом оценки молекулярных и биохимических процессов *in vivo* [14, 15]. Гибридизация ПЭТ и КТ обеспечивает совместную визуализацию анатомо-физиологических данных, что делает возможным оценку различных изменений метаболизма и функций тканей (в зависимости от применяемого радиофармацевтического препарата (РФП)), иногда до появления структурных изменений, визуализируемых «рутинными» методами лучевой диагностики [17]. Интеграция ПЭТ с КТ продемонстрировала значительное уменьшение ложноположительных результатов и повысила точность ПЭТ [14–18].

Наиболее востребованным РФП в общей онкологии является ¹⁸F-фтор-2-дезоксид-2-Д-глюкоза (¹⁸F-ФДГ) [13–15, 18]. Использование ¹⁸F-ФДГ в медицинской визуализации основано на эффекте Варбурга – склонности большинства опухолевых клеток синтезировать аденозинтрифосфат (АТФ) путем аэробного гликолиза, что ведет к повышению транспорта глюкозы (в том числе, ¹⁸F-ФДГ) внутрь клетки [19, 20]. В результате реакции фосфорилирования из ¹⁸F-ФДГ образуется ¹⁸F-ФДГ-6-фосфат, который не является субстратом для дальнейших этапов гликолиза и накапливается в соответствии с уровнем метаболизма глюкозы в клетке, что позволяет измерить концентрацию радионуклида в ткани [19, 20]. Накопление ¹⁸F-ФДГ измеряется полуколичественно по стандартизированной величине поглощения (standardized uptake value, SUV) [18, 21].

Опубликованные результаты клинических наблюдений относительно роли ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике и стадировании ПКР противоречивы. В отличие от большинства других злокачественных новообра-

зований применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном стадировании ПКР, по мнению ряда авторов, ограничено в основном из-за физиологического выведения РФП мочевыделительной системой, что уменьшает контрастность между неопластическими очагами и нормальной паренхимой и, как следствие, может маскировать поражение почек [21–25]. С другой стороны, метод показывает высокую эффективность при рестадировании и выявлении метастазов ПКР; результаты отдельных исследований указывают на возможность применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для оценки общей выживаемости и терапевтического ответа при данной нозологии [13, 25–30]. С учетом возрастающей роли радиоизотопных методик в диагностике различных неопластических процессов становится все более актуальным уточнение функции ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ПКР, что имеет большое значение для онкоурологии и радиологии [5, 25].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при первичном почечно-клеточном раке

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ представляет собой широко используемый, эффективный метод оценки биологической активности опухолей. Это связано с корреляцией степени злокачественности новообразования с метаболизмом глюкозы, что подтверждается результатами многочисленных исследований различных неопластических процессов [31–36]. Несмотря на то что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ активно используется для выявления злокачественных новообразований у пациентов с различными опухолями, эффективность данного метода для первичного стадирования ПКР неоднозначна [21–25].

Одним из факторов, ограничивающих применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ПКР, является физиологическая элиминация РФП почками [21, 22]. Различными авторами предпринимались попытки использовать диуретики, чтобы снизить аккумуляцию РФП в почках и мочевыводящих путях. Т. Ozülker и соавт. оценивали эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для обнаружения первичных опухолей почек, выявленных с помощью стандартных методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). Были обследованы 18 пациентов, 15 из них с ПКР, 3 — с доброкачественными новообразованиями почек. Окончательный диагноз был основан на гистопатологических данных, полученных после нефрэктомии или хирургической резекции новообразования. За 30 мин до исследования пациентам вводили 10 мг фуросемида внутривенно. Среди пациентов с ПКР было получено 7 истинно положительных и 8 ложноотрицательных результатов. Чувствительность составила 47 %, специфичность — 67 % [23]. В более ранних исследованиях оценка эффективности ПЭТ в монорежиме с форсированным диурезом показала схожие низкие чувствительность и специфичность [21]. Кроме этого, Е.М. Kamel

и соавт. выявили, что форсированный диурез не снижает активность в почках до фонового уровня, что, вероятно, связано с физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в эпителии почечных канальцев [24].

В целях определить эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ПКР М. Takahashi и соавт. провели ретроспективный анализ результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов со сПКР до хирургического лечения. Из 92 исследованных опухолей 52 новообразования были отнесены к сПКР низкой степени злокачественности (grade I и II), 18 — к сПКР высокой степени злокачественности (grade III и IV), 13 — к другим видам ПКР, оставшиеся 9 опухолей были определены как доброкачественные. Анализ полученных результатов показал, что пороговое значение SUV_{max} 3,0 позволяет с чувствительностью 89 % и специфичностью 87 % провести дифференциальную диагностику между сПКР высокой и низкой степени злокачественности [37].

Схожие данные были получены R. Nakajima и соавт. по итогам ретроспективного анализа SUV_{max} у 147 пациентов со 154 новообразованиями, которым была проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до хирургического лечения. Из 154 исследованных опухолей 102 новообразования были отнесены к сПКР grade I и II, 26 — к сПКР grade III и IV; 17 неоплазий были определены как пПКР и 9 — как хПКР различной степени злокачественности. Результаты демонстрируют отсутствие значимого различия SUV_{max} между сПКР и пПКР ($4,58 \pm 4,1$ и $3,98 \pm 1,9$ соответственно), при этом накопление РФП в хПКР оказалось существенно ниже ($1,93 \pm 0,9$). При этом отмечается значительная разница между сПКР высокой и низкой степени злокачественности, при пороговом значении SUV_{max} 4,18 чувствительность составила 81 %, специфичность — 85 %, точность — 84 %. Аналогичные данные были получены для пПКР: при пороговом значении SUV_{max} 2,28 чувствительность, специфичность и точность составили 80, 92 и 88 % соответственно [38].

Тот же авторский коллектив провел оценку эффективности ранней динамической ПЭТ/КТ области почек и ПЭТ/КТ в режиме всего тела при ПКР. Были обследованы 100 пациентов со 107 очагами ПКР, из которых 90 опухолей были отнесены к сПКР, 12 — к пПКР, 5 — к хПКР. Ранний динамический этап исследования выполнялся начиная с болюсного введения РФП и продолжался в течение 10 мин с 4 временными отметками через каждые 15 с и 9 отметками через каждую минуту с последующей реконструкцией изображений по временным меткам. Анализ полученных результатов показал, что при ранней динамической ПЭТ/КТ с пороговым значением SUV_{max} 11,10 возможно провести дифференциальный диагноз сПКР и несветлоклеточного ПКР с чувствительностью, специфичностью и точностью 61, 82 и 63 % соответственно. ПЭТ/КТ в режиме всего тела, в свою очередь, показала схожий с предыдущим исследованием [38]

результат в определении степени злокачественности опухоли, при пороговом значении SUV_{max} 4,63 чувствительность составила 68 %, специфичность — 88 %, точность — 79 % [39].

Z. Nakhoda и соавт. оценивали чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления различных опухолевых поражений почек — 15 (83 %) из 18 случаев ПКР были выявлены с помощью ПЭТ/КТ; лимфомы почек и метастазы были обнаружены в 100 % случаев. Как и в других исследованиях, статистически достоверной разницы в метаболической активности между ПКР и лимфомами почек не обнаружено. Тем не менее все метаболические параметры были значимо выше для метастатического поражения почек по сравнению с первичными новообразованиями. В отличие от предыдущих исследований SUV_{max} в очагах сПКР была существенно выше по сравнению с таковой в пПКР и составила $16,0 \pm 15,6$ и $4,4 \pm 3,0$ соответственно, что, вероятно, связано с небольшим числом обследованных пациентов (6 пациентов с пПКР и 2 пациента с сПКР). В результате чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в обнаружении солидных злокачественных опухолей почек у пациентов с известной почечной патологией составила 88 %, при этом эффективность ПЭТ/КТ в определении различий в метаболической активности в зависимости от гистопатологического типа ПКР представляется недостаточно изученной в рамках данного исследования [40].

Таким образом, результаты исследований неоднозначны. С одной стороны, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показывает ограниченную эффективность в первичной и дифференциальной диагностике ПКР [21–25]. С другой стороны, данная методика, по мнению ряда авторов, демонстрирует высокие чувствительность, специфичность и точность при оценке степени злокачественности и гистологического типа опухоли [37–40]. Требуется дальнейшие исследования для определения роли данного метода в первичной диагностике ПКР.

Прогностическая роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при почечно-клеточном раке

На данный момент для определения прогноза пациентов с ПКР используется комбинация клинических и лабораторных данных [41, 42]. Возможность визуализации метаболической активности неопластических очагов с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может сыграть решающую роль в ранней оценке ответа на системную терапию и оценке вероятности диссеминации опухоли, а значит, может являться важным прогностическим фактором общей выживаемости и выбора терапевтической тактики [25].

Количественная оценка метаболической активности путем измерения SUV может играть прогностическую роль в оценке биологического поведения опухоли. К. Namura и соавт. оценивали влияние SUV_{max}

при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на выживаемость у 26 пациентов с прогрессирующим ПКР. Полученные значения SUV_{max} варьировали от 1,4 до 16,6 (в среднем $8,8 \pm 4,0$). В результате анализа полученных данных авторы выявили статистически значимую разницу в выживаемости между группами пациентов с пороговым значением SUV_{max} 8,8. Полученные данные свидетельствуют о корреляции высоких значений SUV_{max} с отрицательным прогнозом. Авторы выявили, что метаболическая активность, определяемая по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, может играть роль нового биомаркера в прогнозировании выживаемости пациентов с прогрессирующим ПКР [43].

В исследовании, проведенном V. Pankowska и соавт., был обследован 121 пациент с диагнозом ПКР IV стадии, во всех случаях были обнаружены множественные метастатические очаги. Средний срок наблюдения составил 19 (3–61) мес. Оценка проводилась путем сопоставления SUV_{max} с различными клиническими факторами риска, используемыми в качестве прогностических маркеров. Полученные значения SUV_{max} среди пациентов варьировали от 1,3 до 30,0 (медиана 6,9). Для $SUV_{max} < 7,0$ медиана общей выживаемости составила 32 мес, для SUV_{max} в диапазоне от 7,0 до 12,0–12,5 мес. При пороговом значении $SUV_{max} \geq 12,0$ медиана общей выживаемости составила 10 мес. Сравнительный анализ показал, что более высокие значения SUV_{max} статистически значимо коррелируют с отрицательным прогнозом выживаемости. Многофакторный анализ со стандартными факторами риска показал, что SUV_{max} является независимым прогностическим фактором общей выживаемости [44].

N. Nakaigawa и соавт. провели оценку эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ как прогностического фактора у пациентов с распространенным ПКР. Был обследован 101 пациент, у 61 из них выявлен рецидивирующий ПКР (58 метастатических и 3 локальных), 40 пациентов имели ПКР IV стадии (36 метастатических и 4 локальных). Перед лечением всем пациентам была проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и зарегистрировано значение SUV_{max} опухоли. Полученный результат SUV_{max} сравнивался со стандартными прогностическими факторами риска. Средний срок наблюдения составил 18 (1–70) мес. Диапазон полученных значений SUV_{max} варьировал от отсутствия гиперфиксации РФП до 23,0 (медиана 6,9). Средняя общая выживаемость пациентов с $SUV_{max} < 7,0$ составила 41,9 мес, с SUV_{max} от 7,0 до 12,0–20,6 мес, с $SUV_{max} \geq 12,0$ –4,2 мес. Многофакторный анализ со стандартными факторами риска, как и в предыдущих исследованиях, подтверждает, что SUV_{max} является независимым прогностическим фактором выживаемости пациентов с ПКР [45].

В исследовании J. Ferda и соавт. оценивали течение ПКР у 60 пациентов. У всех пациентов подозревался местно-распространенный или генерализованный ПКР. Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли

сравнивали с гистологическим типом опухоли, а развитие заболевания оценивали через 12 мес после проведенной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В результате наибольшая частота смертности была отмечена в группе опухолей со значениями SUVmax, превышающими 10,0 (летальность 62,5 %) [46].

В целях оценки взаимосвязи между значением SUVmax и вероятностью метастазирования первичного ПКР Н. Lee и соавт. провели ретроспективный анализ данных 23 пациентов, которым была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ перед хирургическим лечением. Критериями оценки были выбраны показатели SUVmax и размер первичного очага ПКР. Размер всех 23 первичных злокачественных опухолей почек варьировал от 1,7 до 13,5 см (медиана 4,5 см), а их SUVmax — от 1,1 до 7,6 (медиана 2,9). Значение SUVmax первичного очага ПКР у 16 пациентов без метастазов варьировало от 1,1 до 5,6 (медиана 2,6), у пациентов с метастатическим поражением — от 2,9 до 7,6 (медиана 5,0). В результате анализа полученных данных была выявлена статистически значимая разница между SUVmax первичного ПКР с метастазами ($5,3 \pm 1,7$) и без метастазов ($2,9 \pm 1,0$). Кроме этого, отмечается умеренная положительная корреляция размера опухоли с SUVmax во всех 23 случаях первичного ПКР. Пороговое значение SUVmax для прогнозирования метастатического поражения составило 4,4, пороговое значение размера — 5,8 см [47].

Таким образом, на основании все еще ограниченных данных количественная оценка метаболической активности по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть использована как эффективный прогностический фактор выживаемости у пациентов с ПКР [25, 43–46]. Кроме этого, результаты отдельных исследований показывают возможность применения данного метода для оценки вероятности метастазирования ПКР [25, 47]. Для подтверждения полученных выводов необходимо проведение дополнительных исследований.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при рестадировании почечно-клеточного рака

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко применяется для выявления местного рецидива и метастатической диссеминации при различных неопластических процессах [13]. Местный рецидив ПКР после нефрэктомии встречается редко — в 1–2 % случаев [47]. Однако с учетом высокой вероятности метастазирования ПКР, зачастую множественного характера поражения и широкой вариабельности органов-мишеней ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме всего тела может оказаться полезным инструментом в рестадировании ПКР [25].

В исследовании, проведенном P. Alongi и соавт., оценивалась эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в рестадировании ПКР. Были обследованы 104 пациента, диагноз которых был верифицирован после хирургического

лечения, в том числе гистологически и другими методами визуализации (УЗИ, КТ, МРТ), из них 94 случая сПКР, 7 случаев пПКР, 2 случая саркоматоидного ПКР, 1 случай хПКР. Оценка стадии по классификации TNM и шкале Фурмана была доступна у 53 (I–II стадии — у 31; III–IV стадии — у 22) и 49 (G_1 – G_2 — у 25; G_3 – G_4 — у 24) пациентов соответственно. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ продемонстрировала чувствительность 74 %, специфичность 80 %, точность 84 % при выявлении рецидива и/или метастатического поражения, для КТ данные показатели составили 88, 70 и 72 % соответственно. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ повлияли на терапевтическую тактику в 43 % случаев [48].

М.А. Elahmadawy и соавт. провели ретроспективное исследование для оценки диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления местного и отдаленного рецидива заболевания у пациентов с ПКР после хирургического лечения. Были обследованы 94 пациента с ПКР в течение года после оперативного вмешательства. Местный и/или отдаленный рецидив заболевания был подтвержден у 69 (71,9 %) пациентов. При местном рецидиве ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показала специфичность 100 % и чувствительность 96 % по сравнению со специфичностью 98,6 % и чувствительностью 100 % для КТ с контрастным усилением. Для метастатического поражения чувствительность и специфичность КТ составили 93,3 и 93,96 %, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — 92,5 и 99,6 % соответственно. Более высокую чувствительность КТ с контрастным усилением при выявлении метастазов авторы объясняют относительно большей чувствительностью КТ в выявлении очагового поражения в легких по сравнению с ПЭТ/КТ (100 % для КТ, 80,6 % для ПЭТ/КТ). Стоит отметить также высокие чувствительность (100 %) и специфичность (100 %) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при выявлении метастазов в костях по сравнению с КТ (93,3 и 97,5 % соответственно) [29]. Кроме этого, отдельные авторы утверждают, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в монорежиме демонстрирует более высокие чувствительность и специфичность в диагностике метастатических поражений костей по сравнению с остеосцинтиграфией [25].

Ретроспективное исследование для определения эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении метастатических очагов при ПКР было проведено A.Z. Win и соавт. В исследование вошли 315 пациентов, доля сПКР составила 61 % ($n = 192$), пПКР — 20 % ($n = 63$), хПКР — 15 % ($n = 47$). Оставшиеся 13 (4 %) случаев не были классифицированы. Наиболее частой локализацией метастазов оказались кости (33 %; $n = 106$), на 2-м месте — лимфатические узлы (30 %; $n = 94$), на долю легких и печени пришлось 25 % ($n = 79$) и 8 % ($n = 25$) соответственно. Надпочечники и желчный пузырь оказались наиболее редкими органами-мишенями — 2 % ($n = 6$) и 2 % ($n = 5$) соответственно. Наименьший выявленный метастатический очаг был

размером 7 мм. Все случаи метастатического поражения были подтверждены гистологически. По результатам проведенного анализа чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении метастазов составили 100 % [7].

С. Руссио и соавт. провели ретроспективное исследование с целью определить эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при рестадировании сПКР. Общее число обследованных пациентов с подозрением на метастазы составило 69, из них 40 случаев оказались истинно положительными, 2 — ложноположительными, 23 — истинно отрицательными и 4 — ложноотрицательными. Полученные результаты были подтверждены гистологически ($n = 23$) или другими методами визуализации ($n = 46$). Всего было выявлено 114 гиперметаболических очагов, 112 из них оказались истинно положительными, 2 — ложноположительными. По результатам анализа чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составили 90, 92 и 91 % соответственно [49].

Целью метаанализа, проведенного Н. Ма и соавт., было определить общую диагностическую ценность ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении рецидивов и метастазов. Всего в метаанализ вошло 15 статей, общее число пациентов составило 1168. Чувствительность и специфичность ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при рестадировании ПКР составили 0,86 (95 % доверительный интервал 0,88–0,93) и 0,88 (95 % доверительный интервал 0,84–0,91) соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической ценности данных методик при рестадировании ПКР [22].

По результатам исследований различных авторов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показывает высокие чувствительность и специфичность как в выявлении рецидива ПКР, так и в обнаружении очагов метастатического поражения [22, 29, 48]. Данный метод позволяет с высокой точностью выявлять метастазы практически в любых органах и системах [7, 22, 29, 48, 49]. Согласно выводам, полученным отдельными авторами, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ демонстрирует меньшую, по сравнению с КТ, чувствительность в обнаружении метастатических очагов в легких [29]. Однако в выявлении метастазов в костях ПЭТ/КТ обладает большими чувствительностью и специфичностью, чем КТ и остеосцинтиграфия [25, 29]. Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является эффективным методом рестадирования ПКР.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при планировании и мониторинге терапии

Для лечения ПКР широко используются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) (сорафениб, сунитиниб), воздействующие на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), такие как темсиrolimus

и эверолимус [50]. Другой распространенной группой препаратов являются моноклональные антитела (ниволумаб, ипилимумаб), демонстрирующие многообещающие результаты в лечении метастатического ПКР [51, 52]. Зачастую при проведении системной терапии ПКР происходит переход опухолевого процесса в неактивную форму, при этом значимого уменьшения опухолевого очага не наблюдается [53]. На основании опыта применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для оценки проводимого лечения и планирования терапии при различных неопластических процессах [54–57] можно предположить, что динамика метаболической активности опухоли, выражающаяся в изменении SUVmax, может коррелировать с биологической активностью опухоли после проведенного лечения [26].

В исследовании, проведенном N. Nakaigawa и соавт., оценивалась общая выживаемость в когорте пациентов после первого курса таргетной терапии. Был обследован 81 пациент, 43 из них получали сорафениб, 27 — сунитиниб, 8 — темсиrolimus. Акситиниб, пазопаниб и эверолимус получали по 1 пациенту. Средний период наблюдения составил 15,4 (0,9–97,4) мес. После оценки с помощью ПЭТ/КТ 27 пациентов получили лечение эверолимусом, 26 — акситинибом, 24 — сунитинибом, 2 — сорафенибом и по 1 пациенту — пазопанибом и темсиrolimusом. В общей сложности 2 из этих препаратов было назначено 36 пациентам, 22 пациента получили 3 препарата, 10 — 4 препарата, 8 — 5 препаратов, 5 — 6 препаратов или более. Медиана общей выживаемости составила 20,4 (13,8–27,0) мес. За период наблюдения 37 пациентов умерли от прогрессирования заболевания. Полученные значения SUVmax среди пациентов составили от неопределяемых до 23,0 (медиана 7,1). По результатам анализа была выявлена обратная взаимосвязь между значениями SUVmax и общей выживаемостью. Средняя общая выживаемость в группе пациентов с SUVmax < 7,0 ($n = 39$) составила 32,8 мес, с SUVmax от 7,0 до 12,0 ($n = 30$) — 15,2 мес, с SUVmax $\geq 12,0$ ($n = 12$) — 6,0 мес. Был сделан вывод о том, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут помочь принять решение о последующей терапевтической тактике у пациентов с ПКР [27].

Тот же авторский коллектив изучил возможность оценки приобретенной резистентности к ИТК по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Были обследованы 38 пациентов, 20 из них получали сорафениб, 18 — сунитиниб. Каждому из них проводилась ПЭТ/КТ до начала терапии, через 1 мес после начала лечения и затем каждые 3 мес до выявления прогрессии. Максимальное значение SUVmax до начала лечения колебалось от 2,3 до 16,1 (медиана 6,8). В 28 (74 %) случаях SUVmax снизилась после начала терапии ИТК, средняя выживаемость без прогрессирования в данной группе составила 6,5 (5,8–7,2) мес. В 10 (26 %) случаях наблюдалось увеличение SUVmax, средняя выживаемость

без прогрессирования — 3,6 (1,5–5,7) мес. По результатам исследования, у 10 пациентов с ПКР, у которых накопление ^{18}F -ФДГ увеличилось после начала лечения ИТК, вскоре было отмечено прогрессирование заболевания. У 28 пациентов с ПКР, у которых накопление РФП было снижено после назначения ИТК, зарегистрирована более длительная выживаемость без прогрессирования (3,6 мес против 6,5 мес), однако в 96 % случаев было отмечено увеличение накопления ^{18}F -ФДГ, предшествовавшее прогрессии опухоли. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть эффективным методом оценки приобретенной резистентности к ИТК [58].

D. Уено и соавт. провели исследование с целью определить возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке прогноза после назначения ИТК. Были обследованы 35 пациентов, 19 из них получали сунитиниб, 16 — сорафениб. Всем пациентам ПЭТ/КТ проводилась перед началом терапии ИТК, через месяц терапии ИТК повторное обследование выполнено 30 пациентам (у 5 пациентов отмечено быстрое прогрессирование в течение месяца, среднее значение SUVmax для них составило 14,1 (8,9–16,6)). Среднее значение SUVmax для 30 пациентов при первом исследовании составило 8,1 (2,3–16,1), при повторном — 7,1 (3,7–15,5). Среднее изменение SUVmax при повторном исследовании по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ перед началом лечения составило –18 (–55...65) %. Согласно полученным данным пациенты были разделены на 3 группы: с хорошим ответом опухоли на терапию (SUVmax уменьшился более чем на 20 %, диаметр очага не увеличился) — 12 пациентов, с промежуточным ответом (SUVmax уменьшился менее чем на 20 %, диаметр очага не увеличился) — 10 пациентов, с плохим ответом (диаметр очага увеличился либо появились новые очаги) — 8 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с хорошим, промежуточным и плохим ответом опухоли составила 458 ± 146 , 131 ± 9 и 88 ± 26 дней соответственно, медиана общей выживаемости — 999 ± 70 , 469 ± 34 и 374 ± 125 дней соответственно. Результаты анализа указывают на взаимосвязь между снижением значения SUVmax и выживаемостью без прогрессирования, а также общей выживаемостью [59].

В исследовании, проведенном T. Tabei и соавт., оценивалась эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании эффекта от терапии ниволумабом. В анализ включили данные 9 пациентов, количество обследованных очагов составило 30. Всем пациентам выполнили ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до начала лечения и через 1 мес после начала терапии для ранней оценки ответа. Кроме этого, всем пациентам была выполнена КТ с контрастным усилением или без него через 4 мес для вторичной оценки терапевтического ответа. Очаги, диаметр которых уменьшился на ≥ 30 % при вторичной оценке, были определены как отвечающие на терапию.

Согласно этому принципу было выделено 18 очаговых поражений, реагирующих на терапию, и 12 нереагирующих неопластических очагов. В результате анализа было выявлено, что увеличение значения SUVmax в течение 1 мес после лечения по сравнению с предыдущим обследованием коррелирует с более высокой эффективностью терапии ниволумабом [26].

В ретроспективном анализе, проведенном H. Ito и соавт., исследовалась эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для оценки прогноза после терапии эверолимусом. Были обследованы 30 пациентов, получавших эверолимус по поводу метастатического ПКР. Всем пациентам была проведена ПЭТ/КТ до начала терапии и через 1 мес после начала лечения эверолимусом. Исследуемые были разделены на группы по значению SUVmax до лечения (пороговое значение 7,6) и через 1 мес после начала лечения (пороговое значение 5,7). В группах со значениями SUVmax ниже порогового выживаемость без прогрессирования составила 7,8 и 10,6 мес до и после терапии соответственно. У пациентов с более высокими значениями SUVmax выживаемость без прогрессирования оказалась значительно меньше и составила 3,5 мес до терапии и 2,7 мес после терапии. Аналогичные данные были получены и для общей выживаемости: для пациентов с SUVmax ниже порогового значения она составила 18,1 мес до лечения и 17,2 мес после терапии, для пациентов с SUVmax выше порогового значения — 7,5 мес до и после терапии. Результаты анализа показали, что значения SUVmax, полученные по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ через 1 мес после начала терапии эверолимусом, могут с некоторой точностью предсказать как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость у пациентов с ПКР. Эта информация может быть особенно полезна при принятии решения о необходимости продолжения терапии эверолимусом или изменении терапевтической тактики у пациентов с ПКР [53].

Результаты множества исследований различных авторов показывают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть использована для оценки эффективности и планирования терапии у пациентов с ПКР, получающих лечение ИТК [27, 58–61]. Работы, анализирующие возможность использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при планировании таргетной терапии моноклональными антителами и ингибиторами mTOR, немногочисленны, и, хотя полученные результаты представляются многообещающими, требуется проведение дополнительных исследований в этой области [26, 53].

Заключение

Несмотря на то что роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичной и дифференциальной диагностике ПКР остается неуточненной [21–25], результаты различных исследований показывают высокую эффективность данного метода в оценке степени злокачественности

и гистологического типа опухоли [37–40]. Кроме этого, данные о метаболической активности опухоли по результатам ПЭТ/КТ могут быть использованы в качестве прогностического фактора выживаемости и для оценки вероятности метастазирования при ПКР [25, 43–47]. Высокие чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при выявлении рецидива и диссеминации ПКР позволяют с высокой результативностью использовать этот метод для рестадирования ПКР [7, 22, 29, 48,

49]. Результаты различных исследований подтверждают возможность использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для оценки эффективности и планирования терапии ИТК [27, 58–61]. Исследования, посвященные возможности использования ПЭТ/КТ при терапии моноклональными антителами и ингибиторами mTOR также показывают многообещающие результаты [26, 53]. Таким образом, все больше данных свидетельствует о важной роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике и лечении ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Motzer R.J., Jonasch E., Michaelson M.D. et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(11):1278–85. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054.
- Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54–67. [Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2018;14(2):54–67. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
- Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H. et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep* 2018;23(1):313–26.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.075.
- Gray R.E., Harris G.T. Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2019;99(3):179–84.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
- Win A.Z., Aparici C.M. Clinical effectiveness of (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in management of renal cell carcinoma: a single institution experience. *World J Nucl Med* 2015;14(1):36–40. DOI: 10.4103/1450-1147.150535.
- Wiechno P., Kucharz J., Sadowska M. et al. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2018;35(12):156. DOI: 10.1007/s12032-018-1217-1.
- Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
- Murphy G., Jhaveri K. The expanding role of imaging in the management of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(12):1871–88. DOI: 10.1586/era.11.122.
- Kuusk T., Grivas N., de Bruijn R., Bex A. The current management of renal cell carcinoma. *Minerva Med* 2017;108(4):357–69. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05058-3.
- Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H. et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480–508. DOI: 10.2967/jnumed.107.047787.
- Sai K.K.S., Zachar Z., Bingham P.M., Mintz A. Metabolic PET Imaging in Oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(2):270–6. DOI: 10.2214/AJR.17.18112.
- Verma V., Choi J.I., Sawant A. et al. Use of PET and other functional imaging to guide target delineation in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2018;28(3):171–7. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.02.001.
- Zhu A., Lee D., Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin Oncol* 2011;38(1):55–69. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.11.012.
- Apostolova I., Wedel F., Brenner W. Imaging of tumor metabolism using positron emission tomography (PET). *Recent Results Cancer Res* 2016;207:177–205. DOI: 10.1007/978-3-319-42118-6_8.
- Liu Y., Ghesani N.V., Zuckier L.S. Physiology and pathophysiology of incidental findings detected on FDG-PET scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2010;40:294–315. DOI: 10.1053/j.seminuclmed.2010.02.002.
- Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029–33. DOI: 10.1126/science.1160809.
- Kim J.W., Dang C.V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res* 2006;66(18):8927–30. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1501.
- Wang H.Y., Ding H.J., Chen J.H. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2012;12(3):464–74. DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0042.
- Ma H., Shen G., Liu B. et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2017;38(2):156–63. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000618.
- Ozülker T., Ozülker F., Ozbek E., Özpaçacı T. A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. *Nucl Med Commun* 2011;32(4):265–72. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283442e3b.
- Kamel E.M., Jichlinski P., Prior J.O. et al. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J Nucl Med* 2006;47(11):1803–7.
- Karivedu V., Jain A.L., Eluvathingal T.J., Sidana A. Role of positron emission tomography imaging in metabolically active renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2019;20(10):56. DOI: 10.1007/s11934-019-0932-2.
- Tabai T., Nakaigawa N., Kaneta T. et al. Early assessment with 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to predict short-term outcome in clear cell renal carcinoma treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019;19(1):298. DOI: 10.1186/s12885-019-5510-y.
- Nakaigawa N., Kondo K., Kaneta T. et al. FDG PET/CT after first molecular targeted therapy predicts survival of patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(4):739–44. DOI: 10.1007/s00280-018-3542-7.

28. Kayani I., Avril N., Bomanji J. et al. Sequential FDG-PET/CT as a biomarker of response to sunitinib in metastatic clear cell renal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(18):6021–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3309.
29. Elahmadawy M.A., Elazab M.S.S., Ahmed S., Salama M. Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT for local and distant disease relapse surveillance in surgically treated RCC patients: can it aid in establishing consensus follow up strategy? *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2018;21(2):85–91. DOI: 10.5603/NMR.2018.0024.
30. Chen J.L., Appelbaum D.E., Kocherginsky M. et al. FDG-PET as a predictive biomarker for therapy with everolimus in metastatic renal cell cancer. *Cancer Med* 2013;2(4):545–52. DOI: 10.1002/cam4.102.
31. Rakheja R., Makis W., Skamene S. et al. Correlating metabolic activity on 18F-FDG PET/CT with histopathologic characteristics of osseous and soft-tissue sarcomas: a retrospective review of 136 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):1409–16. DOI: 10.2214/AJR.11.7560.
32. Watanabe Y., Suefujii H., Hirose Y. et al. 18F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential. *Int J Hematol* 2013;97(1):43–9. DOI: 10.1007/s12185-012-1225-4.
33. Kadota K., Colovos C., Suzuki K. et al. FDG-PET SUVmax combined with IASLC/ATS/ERS histologic classification improves the prognostic stratification of patients with stage I lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3598–605. DOI: 10.1245/s10434-012-2414-3.
34. Kubota K., Okasaki M., Minamimoto R. et al. Lesion-based analysis of (18)F-FDG uptake and (111)In-Pentetreotide uptake by neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2014;28(10):1004–10. DOI: 10.1007/s12149-014-0900-3.
35. Heudel P., Cimarrelli S., Montella A. et al. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. *Int J Clin Oncol* 2010;15(6):588–93. DOI: 10.1007/s10147-010-0120-3.
36. Endo M., Nakagawa K., Ohde Y. et al. Utility of 18FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;61(3):350–5. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.01.003.
37. Takahashi M., Kume H., Koyama K. et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40(12):936–40. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000875.
38. Nakajima R., Nozaki S., Kondo T. et al. Evaluation of renal cell carcinoma histological subtype and fuhrman grade using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Eur Radiol* 2017;27(11):4866–73. DOI: 10.1007/s00330-017-4875-z.
39. Nakajima R., Abe K., Kondo T. et al. Clinical role of early dynamic FDG-PET/CT for the evaluation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2016;26(6):1852–62. DOI: 10.1007/s00330-015-4026-3.
40. Nakhoda Z., Torigian D.A., Saboury B. et al. Assessment of the diagnostic performance of (18)F-FDG-PET/CT for detection and characterization of solid renal malignancies. *Hell J Nucl Med* 2013;16(1):19–24. DOI: 10.1967/s002449910067.
41. Song M. Recent developments in small molecule therapies for renal cell carcinoma. *Eur J Med Chem* 2017;142:383–92. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.007.
42. European Association of Urology: The compilation of the complete Guidelines should be referenced as: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
43. Namura K., Minamimoto R., Yao M. et al. Impact of maximum standardized uptake value (SUVmax) evaluated by 18-Fluoro-2-deoxy-d glucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG-PET/CT) on survival for patients with advanced renal cell carcinoma: a preliminary report. *BMC Cancer* 2010;10:667. DOI: 10.1186/1471-2407-10-667.
44. Pankowska V., Malkowski B., Wędrowski M. et al. FDG PET/CT as a survival prognostic factor in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Exp Med* 2019;19(1):143–8. DOI: 10.1007/s10238-018-0539-9.
45. Nakaigawa N., Kondo K., Tateishi U. et al. FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUVmax predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:67. DOI: 10.1186/s12885-016-2097-4.
46. Ferda J., Ferdova E., Hora M. et al. 18F-FDG-PET/CT in potentially advanced renal cell carcinoma: a role in treatment decisions and prognosis estimation. *Anticancer Res* 2013;33(6):2665–72.
47. Lee H., Hwang K.H., Kim S.G. et al. Can initial (18)F-FDG PET-CT imaging give information on metastasis in patients with primary renal cell carcinoma? *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48(2):144–52. DOI: 10.1007/s13139-013-0245-1.
48. Alongi P., Picchio M., Zattoni F. et al. Recurrent renal cell carcinoma: clinical and prognostic value of FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):464–73. DOI: 10.1007/s00259-015-3159-6.
49. Fuccio C., Ceci F., Castellucci P. et al. Restaging clear cell renal carcinoma with 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2014;39(6):e320–4. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000382.
50. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
51. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010.
52. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
53. Ito H., Kondo K., Kawahara T. et al. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(5):855–61. DOI: 10.1007/s00280-017-3275-z.
54. Avril N., Sassen S., Schmalfeldt B. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7445–53. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.965.
55. Lordick F. Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. *Recent Results Cancer Res* 2012;196:201–11. DOI: 10.1007/978-3-642-31629-6_14.
56. Ueda S., Tsuda H., Saeki T. et al. Early metabolic response to neoadjuvant letrozole, measured by FDG PET/CT, is correlated with a decrease in the Ki67 labeling index in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer* 2011;18(4):299–308. DOI: 10.1007/s12282-010-0212-y.
57. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S. et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2537.
58. Nakaigawa N., Kondo K., Ueno D. et al. The acceleration of glucose accumulation in renal cell carcinoma assessed by FDG PET/CT demonstrated acquisition

- of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy. BMC Cancer 2017;17(1):39. DOI: 10.1186/s12885-016-3044-0.
59. Ueno D., Yao M., Tateishi U. et al. Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course. BMC Cancer 2012;12:162. DOI: 10.1186/1471-2407-12-162.
60. Caldarella C., Muoio B., Isgrò M.A. et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic primary renal cell carcinoma. Radiol Oncol 2014;48(3):219–27. DOI: 10.2478/raon-2013-0067.
61. Kakizoe M., Yao M., Tateishi U. et al. The early response of renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitors evaluated by FDG PET/CT was not influenced by metastatic organ. BMC Cancer 2014;14:390. DOI: 10.1186/1471-2407-14-390.

Вклад авторов

В.С. Ильяков: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

А.И. Пронин, А.И. Михайлов: анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;

А.В. Парнас: разработка дизайна исследования;

Н.А. Мешчерякова: получение данных для анализа;

З.Х. Камолова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.S. Ilyakov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

A.I. Pronin, A.I. Mikhaylov: analysis of the obtained data, developing the research design;

A.V. Parnas: developing the research design;

N.A. Meshcheriakova: obtaining data for analysis;

Z.H. Kamolova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

А.И. Михайлов / A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>

Н.А. Мешчерякова / N.A. Meshcheriakova: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

З.Х. Камолова / Z.H. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-4376-3978>

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: 19.11.2020. **Принята к публикации:** 11.01.2021.

Article submitted: 19.11.2020. **Accepted for publication:** 11.01.2021.

Рецензия на статью «Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака»

Review of the article “ ^{18}F -FDG positron emission tomography combined with computed tomography in renal cell carcinoma diagnostics”

В статье представлен обзор данных литературы о позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в диагностике почечно-клеточного рака (ПКР). Статья безусловно актуальна как с научной, так и с клинической точки зрения.

Известно, что интенсивность накопления в опухоли ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), используемой для ПЭТ/КТ, определяется интенсивностью гликолиза в клетках опухоли, уровень которого существенно различается в зависимости от ее гистологического типа.

Значительная часть типов ПКР характеризуется низким уровнем гликолиза, низкой интенсивностью накопления препарата в опухолевых клетках, соответственно, точность данных ПЭТ/КТ при этих опухолях сравнительно низкая. В этих случаях целесообразность последующего использования ПЭТ/КТ для диагностики рецидива опухоли или ее отдаленных метастазов и тем более для оценки эффективности лечения представляется сомнительной — у таких пациентов выполнение ПЭТ/КТ не имеет преимуществ перед традиционно применяемым комплексом исследований.

Другие типы ПКР, преимущественно низкодифференцированные опухоли, накапливают ^{18}F -ФДГ активно, хорошо визуализируются при ПЭТ/КТ, а, значит, метод имеет высокую точность как в оценке распространенности первичного процесса, так и для рестадирования — выявления локального рецидива, а также региональных и отдаленных метастазов.

Результаты научных исследований показали, что высокодифференцированные типы светлоклеточного рака почки, а также хромофобный ПКР имеют низкую интенсивность гликолиза, и, соответственно, при этих типах ПКР можно ожидать низкую точность данных ПЭТ/КТ с наличием высокого процента ложноотрицательных результатов. Именно поэтому при выполнении ПЭТ/КТ пациентам после радикального лечения в целях рестадирования специалиста всегда интересует не просто гистологический тип удаленной опухоли, а детальная характеристика ее агрессивности.

В идеале всегда желательно иметь результаты ПЭТ/КТ до лечения, чтобы понимать, настолько активно

накопление препарата в опухоли у конкретного пациента, потому что интенсивность накопления препарата может быть вариабельна даже в пределах одного гистологического типа опухоли. Только опираясь на исходные данные, можно точно понять, насколько интенсивно будут накапливать ^{18}F -ФДГ метастазы опухоли и настолько будут точны результаты ПЭТ/КТ.

Таким образом, знание исходных метаболических характеристик первичной опухоли у больных ПКР определяет целесообразность использования метода как на этапе диагностики для оценки распространенности процесса, так и на этапе рестадирования и тем более для оценки эффективности лечения.

В разделе статьи «Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при первичном почечно-клеточном раке» авторам удалось показать противоречивость данных литературы о точности результатов ПЭТ/КТ у этой категории больных.

Однако, с моей точки зрения, не стоило бы ссылаться на работы о динамической ПЭТ/КТ и сомнительную гипотезу, что «применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном стадировании ПКР ограничено в основном из-за физиологического выведения радиофармацевтического препарата мочевыделительной системой, что уменьшает контрастность между неопластическими очагами и нормальной паренхимой». Эти ссылки создают ощущение, что нас уведут от обсуждения главного вопроса, определяющего точность результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, — гистологического типа опухоли. Авторы, конечно, обсуждают точность данных ПЭТ/КТ при опухолях различных гистологических типов, но не демонстрируют читателю свое мнение, хотя, скорее всего, оно существует, а в заключении раздела пишут стандартную фразу, что этот вопрос требует дальнейшего изучения. Это действительно очень интересный вопрос, требующий всестороннего дальнейшего изучения. С моей точки зрения, любое исследование по данной тематике безусловно будет актуальным и иметь научное значение, даже если оно полностью повторит уже известные данные.

Очень интересно написана часть статьи о прогностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ПКР. Точное определение исходных факторов прогноза до начала

лечения пациента с клинической точки зрения — чрезвычайно важный вопрос. Проведение подобного анализа на своей группе больных представлялось бы очень важным и имеющим большое практическое значение, особенно в аспекте персонифицированного подхода к лечению.

В этой части статьи авторы всесторонне проанализировали данные литературы и продемонстрировали свое понимание важности отдельных аспектов изучаемой проблемы.

В разделе «Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при рестадировании почечно-клеточного рака» приведены данные многочисленных исследований о диагностических показателях метода, но, к сожалению, не упоминается об основном ограничении его использования на данном этапе диагностики, связанном с информацией об исходной метаболической активности опухоли. Кроме этого, к настоящему времени опубликовано много интересных данных о преимуществах ПЭТ/КТ в диагностике поражения

скелета, и обсуждение результатов этих исследований у больных ПКР, безусловно, сделало бы статью более интересной.

В разделе «Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ФДГ при планировании и мониторинге терапии» продолжается тема персонифицированного подхода к лечению по результатам ПЭТ/КТ. Проведен анализ наиболее перспективных направлений системной терапии ПКР. Однако лишь вскользь упоминается о наиболее серьезной проблеме при оценке эффективности иммунотерапии — эффекте псевдопрогрессирования.

В заключении отмечу, что статья написана хорошим научным языком, все сделанные замечания носят рекомендательный характер и не имеют принципиального значения.

О.В. Мухортова, д.м.н.
(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы

Д.Р. Долотказин¹, М.Ю. Шкурников¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2}

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;

²кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Данияр Рустамович Долотказин daniyar.dolotkazin@gmail.com

Рак предстательной железы представляет актуальную проблему онкоурологии по причине неуклонного роста показателей заболеваемости. Несмотря на широкое распространение методов скрининга рака предстательной железы и внедрение в практику новых диагностических маркеров, сохраняется актуальность проблемы гипердиагностики и чрезмерного лечения данного заболевания. МикроРНК являются перспективным биомаркером, чья диагностическая и прогностическая значимость для рака предстательной железы в настоящее время активно изучается. В представленном обзоре приведены сведения о микроРНК, определяемых в тканях предстательной железы, крови и моче больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, биомаркер, экспрессия, микроРНК

Для цитирования: Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):172–80.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180



The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer

D.R. Dolotkazin¹, M.Yu. Shkurnikov¹, B.Ya. Alekseev^{1, 2}

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;

²Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer is the actual problem of oncology due to the steady increase in incidence. Despite active use of prostate cancer screening methods and introduction of new diagnostic markers into practice, the problem of overdiagnosis and over-treatment of this disease remains relevant. MicroRNAs are a promising biomarker, whose diagnostic and prognostic significance for prostate cancer is being actively studied now. This review provides information on microRNAs detected in the tissues of the prostate gland, blood and urine of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, diagnosis, biomarker, expression, microRNA

For citation: Dolotkazin D.R., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):172–80. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 1–2-е места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения. В России показатель заболеваемости РПЖ за последние 10 лет вырос с 25,61 до 57,2 на 100 тыс. населения [1].

Текущая скрининговая диагностика РПЖ включает пальцевое ректальное исследование и определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) [2]. Ценность этих методов определяется их простотой и общедоступностью, при этом показатели чувствительности и специфичности для ПСА не превышают, по разным оценкам, 70 и 50 % соответственно,

а для пальцевого ректального исследования чувствительность составляет всего около 37 % [3]. При этом при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл гистологические результаты биопсии подтверждают присутствие РПЖ в 25–35 % случаев [4].

Повышение уровня ПСА может сопровождать различные неонкологические патологические состояния предстательной железы, а прогрессирование низкодифференцированного РПЖ может не отражаться на уровне маркера. Трактовка клинического значения повышенного уровня ПСА нередко является сложной и нетривиальной проблемой.

Низкая специфичность ПСА в диагностике раннего РПЖ и отсутствие точных прогностических инструментов приводят к большому количеству ненужных биопсий предстательной железы, а также к чрезмерному (избыточному) лечению.

Существует необходимость поиска новых неинвазивных биомаркеров, с помощью которых можно более точно, чем с помощью ПСА, диагностировать РПЖ и прогнозировать его агрессивность для дальнейшего совершенствования алгоритма лечения.

В настоящее время в клиническую практику внедряются несколько новых методов, такие как *PCA3/DD3* и *TMPRSS2-ERG*. *PCA3* — некодирующая матричная РНК, уровень экспрессии которой в онкологической ткани предстательной железы более чем в 60 раз превышает уровень экспрессии в нормальной ткани. Различные авторы приводят широкий диапазон чувствительности (46,9–82,3 %) и специфичности (55,0–92,0 %) при определении данного маркера в моче при РПЖ, а включение *PCA3* в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 4,5–7,1 % [5]. Хи-мерный ген *TMPRSS2-ERG* является результатом процесса слияния андрогенрегулируемого гена *TMPRSS2* с наиболее часто встречающимся при РПЖ представителем онкогенного ETS-семейства факторов транскрипции *ERG*. Чувствительность и специфичность маркера в моче, по различным данным, составляют 37,0–69,0 и 83,0–93,0 % соответственно [6].

Сравнительный анализ этих методов представлен в ряде обзорных публикаций [7]. Несмотря на то что эти методы, по сравнению с ПСА-диагностикой, обладают большей диагностической точностью, даже при их применении процент ненужных биопсий остается довольно высоким, а их высокая относительно методов скрининговой диагностики стоимость не позволяет активно применять их в рутинной практике.

Одним из привлекательных новых методов молекулярно-генетической диагностики, который потенциально может быть использован для раннего выявления РПЖ, является определение микроРНК.

МикроРНК — малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 (в среднем 22) нуклеотидов, принимающие участие в регуляции экспрессии генов [8]. На сегодняшний день известно более 2500 микроРНК, определяемых у людей. Изменение экспрессии микроРНК может быть связано с различными заболеваниями, в том числе с онкологией.

В 2002 г. G.A. Calin и соавт. продемонстрировали, что экспрессия некоторых микроРНК значительно снижается при хроническом лимфолейкозе [9]. Впоследствии результаты исследований микроРНК показали, что они могут быть связаны с началом и прогрессированием онкологических заболеваний. Аномальная экспрессия микроРНК при раке связана с различными механизмами, в том числе с геномными мутациями,

эпигенетическими изменениями, хромосомными аномалиями и изменениями в биогенезе микроРНК [10].

В настоящее время известно, что микроРНК участвуют в канцерогенезе, ингибируя опухолевые гены-супрессоры или активируя онкогены [11]. Изучение профилей экспрессии микроРНК при раке является, по сути, инновационным способом выявления новых биомаркеров для диагностики и прогнозирования рака. С.Н. Lawrie и соавт. в 2008 г. впервые сообщили о том, что микроРНК, которые определяются в сыворотке крови, могут быть использованы как диагностический инструмент в онкологии [12]. С этого момента отмечается значительный рост исследований в данной области. Открытие микроРНК в других жидкостях организма, включая мочу, слюну и бронхиальный лаваж, усилило исследования использования микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров у пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций.

МикроРНК в тканях предстательной железы

Первое исследование экспрессии микроРНК в ткани предстательной железы описано S. Volinia и соавт. Был проведен анализ 228 микроРНК в 56 образцах ткани предстательной железы, взятых у пациентов с РПЖ, а также в 6 образцах ткани предстательной железы здоровых мужчин. Авторы сообщили, что в образцах с РПЖ экспрессия 39 микроРНК (miR-106a, -146, -17-5p и др.) была повышена, в то время как экспрессия 6 микроРНК (miR-218-2, -155 и др.) снижена [13]. Напротив, К.Р. Porkka и соавт. при сравнении 319 микроРНК в 9 образцах ткани РПЖ и 4 образцах ткани доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) выявили, что экспрессия 8 микроРНК была повышена, а 22 — снижена [14]. J. Carlsson и соавт., оценивая 667 микроРНК, обнаружили 9 микроРНК (miR-26A, 126*, -195, -30D, -29A и др.), которые последовательно различаются между опухолевой тканью предстательной железы и соседними нормальными тканями в каждом случае [15].

A. Srivastava и соавт. показали, что экспрессия miR-205, -214, -221 и -99b была значительно снижена в образцах ткани РПЖ по сравнению с соседними нормальными тканями. Площадь под кривой (AUC) составила 0,83; 0,92; 0,75 и 0,86 соответственно [16].

O.J. Hellwinkel и соавт. сообщили о 7 микроРНК, экспрессия которых отличалась при сравнении нормальной ткани пациентов с диагностированным РПЖ и нормальной ткани, взятой у пациентов с отрицательным результатом биопсии. Содержание 4 из этих микроРНК (miR-185, miR-16, let-7a и let-7b) в нормальной ткани предстательной железы существенно различалось при сравнении образцов ткани пациентов с РПЖ и пациентов с отрицательным результатом биопсии и высоким уровнем ПСА. Авторы предположили, что выявление этих характерных для рака паттернов микроРНК в морфологически неизменной

ткани предстательной железы поможет оценить риск развития РПЖ [17].

Интересно, что согласно имеющимся результатам, профили микроРНК позволяют классифицировать происхождение рака у человека. Высокотканеспецифичное происхождение микроРНК делает возможной эффективную идентификацию метастатического рака неизвестного первичного происхождения. R. Søkilde и соавт. проанализировав серии из 208 опухолей, представляющих 15 различных гистологических типов, включая РПЖ, показали, что профилирование экспрессии микроРНК может эффективно предсказать локализацию первичной опухоли. Авторы разработали новый алгоритм классификации микроРНК, получив общую точность 85 % (доверительный интервал 79–89 %). Когда алгоритм изучали на проверочной тестовой выборке из 48 образцов метастатических очагов, первичная локализация была правильно идентифицирована в 42 случаях (точность 88 %) [18].

МикроРНК в крови

В 2008 г. P.S. Mitchell и соавт. продемонстрировали, что микроРНК, происходящие из тканей РПЖ человека, могут быть идентифицированы в плазме. Кроме этого, авторы сообщили, что экспрессия miR-141 была значительно выше у пациентов с прогрессирующим РПЖ, чем у пациентов контрольной группы (AUC 0,907). В этом исследовании впервые опубликована информация о наличии микроРНК в сыворотке крови пациентов с РПЖ [19]. В дальнейшем в других работах показана потенциальная значимость циркулирующих микроРНК для выявления и прогнозирования РПЖ, что демонстрирует их присутствие в сыворотке и плазме крови.

В исследовании Z.H. Chen и соавт. первоначально оценили 1146 микроРНК в плазме крови 25 пациентов с диагностированным РПЖ (15 случаев неметастатического, 10 случаев метастатического рака) и 17 пациентов с ДГПЖ и на основании полученных данных отобрали панель из 5 микроРНК (miR-622, miR-1285, let-7e, let-7c и miR-30c), которые могут отличать РПЖ от ДГПЖ с высокой точностью (AUC 0,924). Кроме этого, в данной работе определялась точность сочетания микроРНК с обычным тестом на ПСА. У пациентов с уровнем ПСА ≥ 4 нг/мл miR-30c был особенно полезен (AUC 0,908), тогда как у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл AUC была 0,509. Аналогично диагностические показатели let-7e были лучше у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл (AUC 0,969), в то время как AUC при уровне ПСА ≥ 4 нг/мл составила 0,773 [20].

A. Srivastava и соавт. после анализа 667 микроРНК отобрали профиль из 3 микроРНК (miR-25, miR-101 и miR-628-5p). При проверке выбранных микроРНК были продемонстрированы хорошие показатели, что позволяет дифференцировать пациентов с РПЖ и здоровых лиц контрольной группы. Для miR-25, -101 и -628-5p AUC составила 0,66; 0,80 и 0,94 соответственно [21].

Прогностическая ценность микроРНК также была показана H.C. Nguyen и соавт. Изучая дифференциальную экспрессию 669 микроРНК в 84 образцах сыворотки крови от пациентов с РПЖ, авторы продемонстрировали, что экспрессия miR-375, -378 и -141 имела тенденцию к увеличению при прогрессировании заболевания, в то время как экспрессия miR-409-3p возрастала в группе высокого риска по сравнению с таковой в группе низкого риска, но значительно снижалась при метастатической форме заболевания. В этом исследовании также показано, что miR-375 и miR-141 были значительно экспрессированы в тканях опухоли предстательной железы, но не в мононуклеарных клетках периферической крови, что позволяет предположить, что их повышенная экспрессия в сыворотке пациентов с поздними стадиями РПЖ может быть результатом селективного экзоцитоза этих микроРНК из клеток РПЖ в систему кровообращения [22].

F. Moltzahn и соавт. после анализа 384 микроРНК посредством определения профиля экспрессии с помощью микрочипирования идентифицировали в сыворотке панель из 12 микроРНК. В ходе валидационного исследования было обнаружено, что miR-106a, -1274, -93, -223, R-874 и -1207 демонстрируют корреляцию с возрастом пациента, уровнем ПСА в сыворотке, клинической стадией опухоли, дифференцировкой по шкале Глисона и процентом положительных биопсийных столбиков (AUC 0,812–0,928) [23].

A. Watahiki и соавт. проанализировали 742 микроРНК в образцах плазмы от 50 пациентов с РПЖ. Концентрация 8 микроРНК была значительно повышена у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ по сравнению с таковой у пациентов с локализованным РПЖ, в то время как экспрессия 2 других молекул была снижена. Авторы предложили панель, включающую miR-141, -151-3p и -16 (AUC 0,944). Также они описали, что панель, включающая -141, -151-3p, -152 и -423-3p, позволяла выявить пациентов с плохим прогнозом и/или большей суммой баллов по шкале Глисона. Кроме этого, miR-141 и miR-152 идентифицировали пациентов с высокой вероятностью развития рецидива после радикальной простатэктомии [24].

J. Shen и соавт. предложили панель микроРНК, выделенных из плазмы крови, состоящую из miR-20a, -21, -145 и -221, которая позволяла предсказать агрессивность РПЖ, различая пациентов с низким и высоким риском РПЖ в соответствии с критериями D'Amico (AUC 0,824) [25].

S.Y. Wang и соавт. показали, что уровни miR-19, -345 и -519c-5p в сыворотке крови независимо предсказывают неблагоприятные патоморфологические данные у пациентов с РПЖ, у которых могла быть выбрана тактика динамического наблюдения. Дискриминационная способность различать пациентов с неблагоприятной патологией увеличилась с 0,77 до 0,94,

когда эти микроРНК были добавлены в модель, включающую возраст, уровень ПСА, клиническую стадию и количество положительных биопсийных столбиков. Исследование профиля микроРНК в плазме, по мнению авторов, может оптимизировать отбор больных РПЖ для динамического наблюдения [26].

МикроРНК в моче

Теоретически моча является перспективным субстратом для выявления новых маркеров РПЖ. Это обусловлено тем, что некоторые микроРНК выводятся вместе с мочой, а также анатомической локализацией предстательной железы по отношению к уретре и возможностью получать секретируемые предстательной железой продукты через ее протоковую систему.

Концентрация и количество детектируемых микроРНК в моче ниже, чем в плазме. Это указывает на то, что они могут не секретироваться почками или разрушаются в моче [27]. Тем не менее обогащение мочи простатическими клетками с помощью массажа предстательной железы является способом увеличения присутствия биомаркеров предстательной железы и повышения точности теста [28]. Кроме этого, содержание белков в моче меньше, чем в сыворотке и плазме крови, что снижает помехи при изолировании микроРНК [29]. Однако в связи с тем, что концентрация нуклеиновых кислот в моче ниже, чем в других жидкостях организма, исследование может быть затруднено.

В настоящее время в мире проведено небольшое количество исследований, посвященных изучению микроРНК в моче при РПЖ.

Так, A.I. Salido-Guadarrama и соавт. в работе, проведенной на выборке из 8 пациентов с локализованным РПЖ и 8 пациентов с ДГПЖ, а также на выборке из 78 пациентов с РПЖ и 70 пациентов с ДГПЖ для валидации, продемонстрировали, что miR-100 и miR-200b в сочетании с уровнями общего ПСА, свободного ПСА и данными пальцевого ректального исследования могут быть использованы для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ для мужчин с уровнем ПСА в «серой зоне» и улучшать диагностическую значимость этих показателей. К недостаткам работы авторов могут быть отнесены относительно небольшая выборка пациентов и отсутствие сопоставления результатов экспрессии микроРНК и клинических данных [30].

N. Korzeniewski и соавт. в своем исследовании, проведенном на основании данных анализа мочи 18 пациентов с отрицательными результатами биопсии и 70 пациентов с диагностированным РПЖ, сделали акцент на изучении корреляции экспрессии miR-483-5p, -1275 и -1290 в супернатанте мочи (при этом гиперэкспрессия данных молекул в ткани РПЖ ранее была установлена) с уровнем ПСА и данными патоморфологического заключения. При этом среди исследуемых микроРНК

в моче отмечалось повышение концентрации miR-483-5p, а достоверной корреляции ее с уровнем ПСА и суммой баллов по шкале Глисона не установлено. Таким образом, в данной работе подтверждено наличие повышенной экспрессии одной и той же микроРНК как в ткани предстательной железы, так и в моче. Это косвенным образом свидетельствует о частичном выведении циркулирующих микроРНК с мочой, однако при этом нет данных о количественных значениях микроРНК в крови. Также не проведен анализ микроРНК в осадочной фракции мочи [31].

I. Casanova-Salas и соавт. после сопоставления экспрессии микроРНК в биоптатах предстательной железы пациентов с РПЖ и пациентов с отрицательными результатами биопсии для дальнейшего анализа были отобраны miR-182 и -187. Экспрессию отобранных микроРНК проверяли в осадочной фракции мочи, полученной после пальцевого ректального исследования от 47 пациентов с верифицированным РПЖ и 45 пациентов с отрицательными результатами биопсии. Было установлено, что экспрессия miR-187 может иметь самостоятельное значение в диагностике РПЖ и достоверно коррелирует с количеством положительных биопсийных столбиков. При использовании данных экспрессии miR-187 в комбинации с данными о ПСА и *PCa3* специфичность в отношении выявления рака составила 88,6 %, а чувствительность — 50 % [32].

В исследовании S.J. Yun и соавт. продемонстрировано, что уровни экспрессии hsa-miR-615-3p, hsv1-miR-H18, hsv2-miR-H9-5p и hsa-miR-4316 значительно выше в образцах мочи пациентов с РПЖ, чем с ДГПЖ. Определение профиля hsv1-miR-H18 (AUC 0,772; чувствительность 66,5 %, специфичность 74,1 %) и hsv2-miR-H9-5p (AUC 0,777; чувствительность 70,2 %, специфичность 72,0 %) является более точным диагностическим тестом, чем определение значения общего ПСА для пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне». Исследованные в данной работе микроРНК ранее изучались при вирусных заболеваниях и не были описаны при онкологических патологиях. Повышение их экспрессии свидетельствует об изменении клеточного метаболизма и, скорее всего, не может быть использовано в качестве достоверного маркера, так как, предположительно, возникает при большом спектре заболеваний [33].

K. Stuopelyte и соавт. после предварительного анализа экспрессии 547 микроРНК в тканях предстательной железы отобрали miR-95, -21, -19a, -19b для дальнейшего изучения в моче. Установлено, что miR-21, -19a, -19b могут быть использованы для дифференциальной диагностики с ДГПЖ (AUC 0,75). Также отмечена корреляция экспрессии miR-95 с прогностическими группами РПЖ [34].

В исследовании R.J. Bryant и соавт. выявлены достоверные изменения концентрации miR-107 и miR-574-3p

в моче у пациентов с РПЖ, по сравнению с контрольной группой. При этом индекс конкордантности для обеих микроРНК был выше, чем для *PCa3* (0,66; 0,74 и 0,61 соответственно). Исследование проводилось на выборке из 70 пациентов с локализованным раком, 48 — с распространенным и 17 здоровых мужчин. Недостатками данного исследования являются небольшое количество изученных микроРНК и относительно небольшая контрольная группа [35].

По данным А. Srivastava и соавт., экспрессия *miR-205* и *miR-214* в моче при РПЖ достоверно снижается. Сочетанное использование этих 2 микроРНК улучшает обнаружение РПЖ (чувствительность 89 %, специфичность 80 %). Данная работа проводилась на относительно небольшой выборке (36 пациентов с РПЖ и 12 здоровых мужчин) и не позволяет достоверно охарактеризовать клиническую значимость повышения концентрации этих микроРНК, так как в качестве группы сравнения взяты образцы мочи здоровых мужчин, не имеющих заболеваний мочеполовой системы [16].

Исследование N. Sapre и соавт. ставило перед собой цель установить связь экспрессии микроРНК с группами риска РПЖ. По предварительным данным, при определении экспрессии *miR-16*, -21, -222 отмечалась ее корреляция с прогностической группой высокого риска (AUC 0,75), однако при валидации эта комбинация не показала достоверного прогностического результата (AUC 0,35). Исследование также выполнялось на относительно маленькой выборке пациентов, сбор мочи проводился с помощью уретрального катетера, что могло сказаться на достоверности данных [36].

В работе Т.А. Ная-Ахмад и соавт. в качестве основных исследуемых микроРНК были отобраны *miR-1825*, экспрессия которой повышалась при РПЖ по сравнению с ДГПЖ, и *miR-484*, экспрессия которой снижалась при РПЖ. При сравнительном анализе экспрессии этих микроРНК для диагностики РПЖ показано, что *miR-1825* обладает чувствительностью 60 % и специфичностью 69 %, а *miR-484* — 80 и 19 % соответственно.

При расчете их значимости в комбинации чувствительность составила 45 %, а специфичность — 75 % [37].

В работе Н. Lewis и соавт. показано, что гиперэкспрессия *miR-888* в моче ассоциирована с РПЖ высокого риска. В рамках данной работы не проводился анализ профиля других микроРНК, а также не была охарактеризована значимость *miR-888* в качестве раннего предиктора наличия заболевания [38].

Ж. Fredsøe и соавт. [39] провели анализ экспрессии 92 микроРНК в моче пациентов с РПЖ. На основании полученных отклонений были разработаны 2 диагностические модели. Первая из них — трехкомпонентная диагностическая модель *miR-222-3p*miR-24-3p/miR-30c-5p* (при валидации AUC 0,89) позволяет судить о наличии РПЖ у пациента. Вторая модель *miR-125b-5p*let-7a-5p/miR-151-5p* может иметь значение для прогноза времени до биохимического рецидива.

Данные по основным микроРНК, определяемым в моче пациентов с РПЖ, представлены в сводной таблице.

В настоящее время при анализе данных литературы можно констатировать отсутствие как консенсуса в отношении значимости исследованных в моче микроРНК, так и очевидных связей с результатами ранее проведенных исследований по определению экспрессии микроРНК в крови у больных РПЖ. Также следует отметить, что исследования, посвященные определению экспрессии микроРНК у пациентов с местно-распространенными формами, метастатическими поражениями, биохимическим рецидивом, а также в группах активного наблюдения, представлены лишь небольшими выборками либо не представлены вовсе.

Исследования по диагностической и прогностической значимости определения экспрессии микроРНК в моче находятся в начальной поисковой стадии, их результаты во многом являются неопределенными и противоречивыми. В то же время дальнейшие исследования и внедрение данного неинвазивного и перспективного метода диагностики являются актуальной задачей онкоурологии.

Основные микроРНК, определяемые в моче пациентов с РПЖ
Main microRNAs measured in urine of patients with PCa

Автор Author	Проанализиро- ванные микроРНК MicroRNAs analyzed	МикроРНК с повышенной экспрессией Upregulated microRNAs	Микро- РНК с пони- женной экспрес- сией Downregu- lated microRNAs	Материал Biomaterial	Выборка обследованных лиц Patients tested	Результат Result
S. Ahumada- Tamayo и соавт. [40] S. Ahumada- Tamayo et al. [40]	373 микроРНК 373 microRNAs	miR-196b, -574-3p, let-7b, -7c, -7d, -7e, -7f, miR-200b, -149, -20b, -17, -184, -20a, -106a, -671-3p, -148a, -429, -31, -100	miR-150, -328	Осадок мочи после массажа предстательной железы Urine sediment after prostate massage	9 пациентов с РПЖ 9 patients with PCa 9 patients with BPH	Разница при определении 21 микроРНК Difference in measuring 21 microRNAs
R.J. Bryant и соавт. [35] R.J. Bryant et al. [35]	miR-107, -141, -200b, -375, -574-3p	miR-107, -574-3p	—	Осадок мочи после ПРИ Urine sediment after DRE	17 лиц контрольной группы 70 пациентов с локализованным РПЖ 48 пациентов с распространенным РПЖ 17 controls 70 patients with localized PCa 48 patients with advanced PCa	Экспрессия miR-107 и -574-3p повышается при РПЖ miR-107 and -574-3p are upregulated in PCa
A. Srivastava и соавт. [16] A. Srivastava et al. [16]	miR-205, -214, -221, -99b	—	miR-205, -214	Моча Urine	36 пациентов с РПЖ 12 здоровых доноров 36 patients with PCa 12 healthy individuals	Комбинированное определение экспрессии miR-205 и miR-214 улучшает обнаружение РПЖ (чувствительность 89 %, специфичность 80 %) Simultaneous measurement of miR-205 and miR-214 expression improves the diagnosis of PCa (sensitivity 89 %, specificity 80 %)
N. Korzeniewski и соавт. [31] N. Korzeniewski et al. [31]	miR-483-5p, -1275, -1290	miR-483-5p	—	Очищенная от клеток моча Cell-free urine	18 пациентов с отрицательными результатами биопсии 70 пациентов с диагностированным РПЖ 18 patients with negative biopsy 70 patients with confirmed PCa	Не отмечена достоверная корреляция экспрессии miR-483 с уровнем ПСА и суммой баллов по шкале Глисона No significant correlation between miR-483 expression and PSA level, as well as Gleason score

N. Sapro и соавт. [36] [36]	miR-21, -20a, -375, -331, -205, -218, -16, -222, -221, -34a, -106b, -182, -145 Отобраны: miR-16, -21, -222 Selected: miR-16, -21, -222	Сравнивался РПЖ высокого риска и клинически незначимый miR-16, -20a, -21, -34a, -145, -106b, -182, -205, -221, -222, -331, -375 Экспрессия miR-16, -21, -222 была повышена при использова- нии панели Taqman и количест- венной полимеразной цепной реакции, но это не подтверди- лось при валидации High-risk PCa and clinically insignificant PCa were compared miR-16, -20a, -21, -34a, -145, -106b, -182, -205, -221, -222, -331, -375 Taqman assays and quantitative polymerase chain reaction demonstrated upregulated miR-16, -21, -222, but this was not confirmed during validation	—	Моча после ПРИ Urine after DRE	Исследовательская фаза: 33 пациента перед радикаль- ной простатэктомией Фаза валидации: 36 пациентов Research phase: 33 patients before radical prostatectomy Validation phase: 36 patients	Комбинированное определе- ние экспрессии miR-16, -21, -222 при валидации не показало достоверного результата Simultaneous measurement of miR-16, -21, -222 expression during validation gave no benefits
T.A. Haj- Ahmad и соавт. [37] T.A. Haj- Ahmad et al. [37]	Изучены 894 микроРНК Отобраны: miR-1234, -1238, -1913, -486-5p, -1825, -484, -483-5p Analyzed: 894 microRNAs Selected: miR-1234, -1238, -1913, -486-5p, -1825, -484, -483-5p	miR-1825	miR-484	Моча, собранная с помощью мочево- го презерватива Urine collected using condom catheters	9 пациентов с РПЖ 2 пациента с ДГПЖ 10 здоровых доноров 9 patients with PCa 2 patients with BPH 10 healthy individuals	Сравнение РПЖ с ДГПЖ: miR-1825 чувствительность 60 %, специфичность 69 %; miR-484 чувствительность 80 %, специфичность 19 %. Комбинированные чувстви- тельность и специфичность miR-1825 и -484 — 45 и 75 % соответственно Comparison of PCa and BPH; miR-1825 sensitivity 60 %, specificity 69 %; miR-484 sensitivity 80 %, specificity 19 %. Overall sensitivity and specificity of miR-1825 and -484 are 45 % and 75 % respectively
I. Casanova- Salas и соавт. [32] I. Casanova- Salas et al. [32]	miR-182, -187	—	miR-187	Осадок мочи после ПРИ Urine sediment after DRE	45 пациентов с отрицатель- ными результатами биопсии 47 пациентов с РПЖ 45 patients with negative biopsy 47 patients with PCa	miR-187 имеет самостоятель- ное значение в диагностике РПЖ. В комбинации с данными о ПСА и ПСА3 показывает специфичность 88,6 %, чувствительность 50 % miR-187 is an independent prognostic factor in the diagnosis of PCa. In combination with PSA and PСА3, it has specificity of 88.6 % and sensitivity of 50 %

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПРИ — пальцевое ректальное исследование; ПСА — простатический специфический антиген.

Note. PCa — prostate cancer; BPH — benign prostatic hyperplasia; DRE — digital rectal examination; PSA — prostate specific antigen.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (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, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Woolf S.H. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(3):275–304. DOI: 10.1017/s0266462301106021.
3. Schröder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817–23. DOI: 10.1093/jnci/90.23.1817.
4. Crawford E.D., Leewansangtong S., Goktas S. et al. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate* 1999;38(4):296–302. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19990301)38:4<296::aid-pros5>3.0.co;2-p.
5. Luo Y., Gou X., Huang P., Mou C. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. *Chin Med J* 2014;127(9):1768–74.
6. Cornu J.N., Cancel-Tassin G., Egrot C. et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):242–9. DOI: 10.1002/pros.22563.
7. Dijkstra S., Birker I.L., Smit F.P. et al. Prostate cancer biomarker profiles in urinary sediments and exosomes. *J Urol* 2014;191(4):1132–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.001.
8. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522–31. DOI: 10.1038/nrg1379. Erratum in: *Nat Rev Genet* 2004;5(8):631.
9. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
10. Cho W.C. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(8):1273–81. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.12.014.
11. Perge P., Nagy Z., Igaz I., Igaz P. Suggested roles for microRNA in tumors. *Biomol Concepts* 2015;6(2):149–55. DOI: 10.1515/bmc-2015-0002.
12. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141(5):672–5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
13. Volinia S., Calin G.A., Liu C.G. et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2257–61. DOI: 10.1073/pnas.0510565103.
14. Porkka K.P., Pfeiffer M.J., Waltering K.K. et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(13):6130–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0533.
15. Carlsson J., Davidsson S., Helenius G. et al. A miRNA expression signature that separates between normal and malignant prostate tissues. *Cancer Cell Int* 2011;11(1):14. DOI: 10.1186/1475-2867-11-14.
16. Srivastava A., Goldberger H., Dimtchev A. et al. MicroRNA profiling in prostate cancer – the diagnostic potential of urinary miR-205 and miR-214. *PLoS One* 2013;8(10):e76994. DOI: 10.1371/journal.pone.0076994.
17. Hellwinkel O.J., Sellier C., Sylvester Y.M. et al. A Cancer-indicative microRNA pattern in normal prostate tissue. *Int J Mol Sci* 2013;14(3):5239–49. DOI: 10.3390/ijms14035239.
18. Søkilde R., Vincent M., Møller A.K. et al. Efficient identification of miRNAs for classification of tumor origin. *J Mol Diagn* 2014;16(1):106–15. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.10.001.
19. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
20. Chen Z.H., Zhang G.L., Li H.R. et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1443–52. DOI: 10.1002/pros.22495.
21. Srivastava A., Goldberger H., Dimtchev A. et al. Circulatory miR-628-5p is downregulated in prostate cancer patients. *Tumour Biol* 2014;35(5):4867–73. DOI: 10.1007/s13277-014-1638-1.
22. Nguyen H.C., Xie W., Yang M. et al. Expression differences of circulating microRNAs in metastatic castration resistant prostate cancer and low-risk, localized prostate cancer. *Prostate* 2013;73(4):346–54. DOI: 10.1002/pros.22572.
23. Moltzahn F., Olshen A.B., Baehner L. et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 2011;71(2):550–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229.
24. Watahiki A., Macfarlane R.J., Gleave M.E. et al. Plasma miRNAs as biomarkers to identify patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):7757–70. DOI: 10.3390/ijms14047757.
25. Shen J., Hruby G.W., McKiernan J.M. et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1469–77. DOI: 10.1002/pros.22499.
26. Wang S.Y., Shiboski S., Belair C.D. et al. miR-19, miR-345, miR-519c-5p serum levels predict adverse pathology in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One* 2014;9(6):e98597. DOI: 10.1371/journal.pone.0098597.
27. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010;56(11):1733–41. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405.
28. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I. et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):8–15; discussion 15–6. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00201-x.
29. Mlcochova H., Hezova R., Stanik M., Slaby O. Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. *Urol Oncol* 2014;32(1):41.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.04.011.
30. Salido-Guadarrama A.I., Morales-Montor J.G., Rangel-Escareño C. et al. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. *Mol Med Rep* 2016;13(6):4549–60. DOI: 10.3892/mmr.2016.5095.
31. Korzeniewski N., Tosev G., Pahernik S. et al. Identification of cell-free microRNAs in the urine of patients with prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(1):16.e17–22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.015.
32. Casanova-Salas I., Rubio-Briones J., Calatrava A. et al. Identification of miR-187 and miR-182 as biomarkers

- of early diagnosis and prognosis in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):252–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.107.
33. Yun S.J., Jeong P., Kang H.W. et al. Urinary MicroRNAs of prostate cancer: virus-encoded hsv1-miRH18 and hsv2-miR-H9-5p could be valuable diagnostic markers. *Int Neurourol J* 2015;19(2):74–84. DOI: 10.5213/inj.2015.19.2.74.
 34. Stupelyte K., Daniunaite K., Bakavicius A. et al. The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;115(6):707–15. DOI: 10.1038/bjc.2016.233.
 35. Bryant R.J., Pawlowski T., Catto J.W. et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;106(4):768–74. DOI: 10.1038/bjc.2011.595.
 36. Sapre N., Hong M.K., Macintyre G. et al. Curated microRNAs in urine and blood fail to validate as predictive biomarkers for high-risk prostate cancer. *PLoS One* 2014;9(4):e91729. DOI: 10.1371/journal.pone.0091729.
 37. Haj-Ahmad T.A., Abdalla M.A., Haj-Ahmad Y. Potential urinary miRNA biomarker candidates for the accurate detection of prostate cancer among benign prostatic hyperplasia patients. *J Cancer* 2014;5(3):182–91. DOI: 10.7150/jca.6799.
 38. Lewis H., Lance R., Troyer D. et al. miR-888 is an expressed prostatic secretions-derived microRNA that promotes prostate cell growth and migration. *Cell Cycle* 2014;13(2):227–39. DOI: 10.4161/cc.26984.
 39. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Thomsen A.R. Diagnostic and prognostic microRNA biomarkers for prostate cancer in cell-free urine. *Eur Urol Focus* 2018;4(6):825–33. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.018.
 40. Ahumada-Tamayo S., Saavedra-Briones D., Cantellano-Orozco M. et al. MicroRNA determination in urine for prostate cancer detection in Mexican patients at the Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. *Rev Mex Urol* 2011;71:213–7.

Вклад авторов

Д.Р. Долотказин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

М.Ю. Шкурников: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста;

Б.Я. Алексеев: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста.

Authors' contributions

D.R. Dolotkazin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

M.Yu. Shkurnikov: developing the research design, scientific text editing;

B.Ya. Alekseev: idea и developing the research design, scientific text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Долотказин / D.R. Dolotkazin: <https://orcid.org/0000-0003-2863-9001>

М.Ю. Шкурников / M.Yu. Shkurnikov: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

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

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: 27.09.2020. Принята к публикации: 01.11.2020.

Article submitted: 27.09.2020. Accepted for publication: 01.11.2020.

Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании рака предстательной железы

Е.А. Черногубова¹, М.И. Коган^{1, 2}

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»;

Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Елена Александровна Черногубова eachernogubova@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению РПЖ является приоритетной задачей онкоурологии.

Ренин-ангиотензиновый каскад имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний в организме человека: тонуса сосудов, уровня артериального давления, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ключевых метаболических процессов. «Классическая» ось регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)/ангиотензин II/рецепторы ангиотензина II — хорошо известна. В последние годы были изучены и описаны новые элементы РАС: гомолог АПФ — АПФ2, изоформы ангиотензина I—7, аламандин и т. д. В связи с этим описано множество новых «альтернативных» осей регуляции РАС: АПФ2/ангиотензин I—7/MAS-рецептор, проренин/(про)рецептор ренина/MAP-киназа, ангиотензин A/аламандин/рецептор D (MrgD). Предстательная железа имеет локальную РАС, в тканях предстательной железы экспрессированы все основные компоненты РАС.

В обзоре проанализированы молекулярные механизмы проонкогенного влияния РАС, «классические» и «альтернативные» пути регуляции РАС при РПЖ. Приведены результаты исследования отдельных показателей РАС при РПЖ, которые подтверждают существование сложной сети между различными элементами локальной РАС и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы. Доказано, что РАС играет важную роль в процессах инициации и развития РПЖ.

Рассмотрены новые терапевтические мишени для лечения РПЖ, предполагаемые механизмы действия и перспективы применения ингибиторов РАС при терапии РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ренин-ангиотензиновая система, «классическая» ось регуляции, «альтернативная» ось регуляции, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин II, рецепторы ангиотензина II, ангиотензин I—7, MAS-рецептор, ангиотензин A, аламандин, рецептор D (MrgD)

Для цитирования: Черногубова Е.А., Коган М.И. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):181–90.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-181-190



Renin-angiotensin system: role in the development and progression of prostate cancer

E.A. Chernogubova¹, M.I. Kogan^{1, 2}

¹Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences;

41 Prospekt Chehova, Rostov-on-Don 344006, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Being the most common malignancy in men, prostate cancer (PCa) is a significant social and medical problem. The development of new approaches to the diagnosis, prognosis, and treatment of PCa is one of the most important tasks of current urological oncology.

The renin-angiotensin cascade plays a crucial role in the regulation of most physiological and pathophysiological conditions in the human organism, including vascular tone, blood pressure, development and progression of atherosclerosis, and key metabolic processes. The classical regulation axis of the renin-angiotensin system (RAS) is well known and includes angiotensin converting enzyme (ACE)/angiotensin II/angiotensin II receptors. Recently, new RAS elements have been found and described, such as ACE2 (homologue of ACE), angiotensin isoforms I—7, alamandin, etc. This resulted in the discovery of many new alternative axes of RAS regulation, including ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS receptor, prorenin/(pro)renin receptor/MAP kinase, and angiotensin A/alamandin/receptor D (MrgD). The prostate gland has a local RAS; all main components of RAS are expressed in prostate tissues.

This review analyzes molecular mechanisms underlying carcinogenic effects of RAS, as well as classical and alternative pathways of RAS regulation in PCa. We have described the results of studies evaluating individual RAS parameters in PCa, which confirm the existence of a complex network between various elements of local RAS and molecular and cellular mechanisms of prostate carcinogenesis. RAS has been proved to play an important role in PCa development and progression.

We have also covered new therapeutic targets for PCa treatment, presumable mechanisms of action, and prospects of using RAS inhibitors for PCa.

Key words: prostate cancer, renin-angiotensin system, classical regulation axis, alternative regulation axis, angiotensin converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptors, angiotensin-(1–7), MAS receptor, angiotensin A, alamandin, D receptor (MrgD)

For citation: Chernogubova E.A., Kogan M.I. Renin-angiotensin system: role in the development and progression of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):181–90. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему [1, 2]. Приоритетной задачей является разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению РПЖ.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — одна из наиболее сложноорганизованных гормональных, полипептидных систем организма человека. Ренин-ангиотензиновый каскад имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний в организме человека: тонуса сосудов, уровня артериального давления, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ключевых метаболических процессов [3, 4]. В последнее десятилетие получены принципиально новые знания о строении и функционировании РАС как в норме, так и при патологии. РАС привлекает внимание не только как система, выполняющая «классические» функции регуляции артериального давления, водно-солевого обмена, но и в связи с ее ролью в развитии неопластической трансформации и опухолевой прогрессии.

В настоящее время РАС рассматривается как двухступенчатая система, действующая не только эндокринным (на системном уровне), но и аутокринно-паракринным (на тканевом или локальном уровне) путем, в том числе при канцерогенезе [4, 5].

Ренин, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (АнгII) образуют РАС крови и тканей. На протяжении многих лет существовало классическое представление о РАС как об исключительно эндокринной системе, проявляющей свои эффекты через гормон АнгII, прогормон (предшественник) которого — ангиотензиноген — вырабатывается в клетках печени. Ангиотензиноген расщепляется почечным ренином с образованием неактивного декапептида ангиотензина I (АнгI), который в свою очередь в результате ферментативного воздействия АПФ теряет 2 аминокислоты и превращается в активный пептид АнгII, являющийся одним из самых мощных вазоконстрикторов. В последующем АнгII метаболизируется в ангиотензин III и ряд других

малоактивных пептидов ангиотензина 1–9 (Анг1–9) [6]. АПФ расщепляет Анг1–9 до ангиотензина 1–7 (Анг1–7), который является депрессором, вазодилатором, обладает апоптозной и антипролиферативной активностью [7]. Классические субстраты АПФ — АнгI и брадикинин, однако в последнее время были обнаружены новые субстраты АПФ, что открывает потенциальную его роль в ряде других физиологических и патофизиологических процессов.

«Классическая» ось регуляции РАС — АПФ/АнгII/рецепторы АнгII 1-го и 2-го типов (AT1-R и AT2-R) — хорошо известна. Однако в последние годы были изучены и описаны новые компоненты РАС: гомолог АПФ — ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), изоформы ангиотензина — Анг1–7 и Анг1–9, аламандин и т.д. В связи с этим идентифицированы новые «альтернативные» оси регуляции РАС: АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор, проренин/(про)рецептор ренина/MAP-киназа, ангиотензин A/аламандин/рецептор D (MrgD) [8].

Ангиотензинпревращающий фермент (КФ:3.4.15.1) — цинкзависимая С-концевая карбоксидипептидаза, участвующая в метаболизме ключевых вазоактивных пептидов РАС и калликреин-кининовой системы — АнгII и брадикинина. Помимо регуляции артериального давления АПФ вовлечен в обмен нейропептидов, репродуктивные процессы, защитные и иммунные реакции организма [9, 10]. АПФ является физиологическим регулятором гематопоезического пептида N-AcSer-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), влияющего на пролиферацию клеток [9, 11].

Идентифицированы 2 изоформы АПФ — соматическая и тестикулярная. Соматическая изоформа АПФ представляет собой одну полипептидную цепь с молекулярной массой 170 кДа и содержит 2 высокомолекулярных домена (N- и С-домены). Тестикулярная изоформа идентична С-домену соматической изоформы АПФ [9]. Соматическая изоформа АПФ встречается практически во всех органах организма. АПФ конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, эпителиальных и нейроэпителиальных клеток и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки) [12]. Тестикулярная изоформа АПФ продуцируется в семенниках, и ее физиологическая

роль недостаточно ясна. Известно лишь, что тестикулярная изоформа АПФ отвечает за процессинг пептидных гормонов, участвующих в оплодотворении, процессах сперматогенеза и овуляции [13, 14].

В организме АПФ представлен преимущественно в мембранно-ассоциированных формах. Растворимые формы соматического и тестикулярного АПФ освобождаются под действием протеолитического фермента секретазы (который не идентифицирован) в результате отщепления С-концевого якорного фрагмента или синтезируются внутри клетки [3, 15]. АПФ содержится в растворимой форме в биологических жидкостях, среди которых семенная жидкость является самой богатой по содержанию АПФ [16].

Ангиотензин II как биологически активный пептид РАС участвует в контроле артериального давления, ремоделировании тканей и ангиогенезе, а также в сосудистых и воспалительных реакциях. Необходимо отметить, что основные функции АнгII (воспаление, ангиогенез и миграция) связаны также с прогрессированием рака [17]. АнгII — противовоспалительный фактор, способен увеличивать проницаемость сосудов, активировать фактор транскрипции NF-κB (nuclear factor κB), запускаящий синтез противовоспалительных веществ, образовывать активные формы кислорода [18]. Таким образом, совершенно очевидно многофакторное участие РАС в развитии воспалительных процессов.

Ангиотензин II оказывает непосредственное воздействие на раковые клетки, способствуя росту опухоли, за счет влияния на адгезию, миграцию и подвижность клеток, ускоряя прогрессирование метастазирования [19]. Действие АнгII осуществляется по меньшей мере через 2 высокоаффинных рецептора — AT1-R и AT2-R [20]. Большинство эффектов АнгII реализуется через активацию AT1-R, тогда как AT2-R являются отрицательными регуляторами сигнальных путей, зависящих от AT1-R. Установлено, что AT2-R выполняют «полезные» функции, такие как вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей. Количество AT1-R в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов [21, 22]. В отличие от AT1-R внутриклеточные сигнальные каскады, активируемые AT2-R, мало изучены. Оказалось, что АнгI и АнгII могут подвергаться дальнейшему расщеплению с образованием таких биологически активных пептидов, как Анг1–7 и аламандин, которые взаимодействуют со своими специфическими рецепторами MAS и MrgD. Согласно данным нескольких исследовательских групп активация AT2-R, а также MAS и MrgD вызывает эффекты, противоположные тем, к которым приводит взаимодействие АнгII с AT1-R [23].

Ангиотензин II и его рецепторы влияют на уровень клеточной пролиферации, адгезии, неоваскуляризации и деградации соединительно-тканых структур при метастазировании опухолей [24, 25].

В различных злокачественных опухолях человека экспрессированы основные компоненты РАС — АПФ, АнгII и его рецепторы [10, 25–30].

В последнее время появились доказательства того, что компоненты РАС участвуют в развитии различных видов рака: гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, рака эндометрия, миеломы, рака легкого, РПЖ, меланомы, рака поджелудочной железы, миеломы, рака почки, лейомиомы, рака полости рта [31]. АПФ участвует в процессах клеточной пролиферации, миграции опухолевых клеток, ангиогенезе, метастазировании. AT1-R и Анг II оказывают провоспалительное, проангиогенное, пролиферативное, антиапоптотное, метастатическое и митогенное действие. AT2-R и Анг1–7 являются отрицательными регуляторами роста, индуцируют апоптоз, ослабление роста опухоли, коррелируют с безрецидивной выживаемостью [31].

Ренин-ангиотензиновая система представляет собой физиологический путь, способствующий пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезу и воспалительной реакции в опухолевой ткани. АнгII — ключевой пептид этого пути, индуцирует пролиферацию клеток за счет активации MAPK (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (phosphoinositide 3 kinases) протеинкиназных сигнальных каскадов. AT1-R увеличивает ангиогенез за счет повышения экспрессии ангиогенных факторов — фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и матриксных металлопептидаз. Локальная активация РАС увеличивает экспрессию генов *ICAM-1* (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), *VCAM-1* (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) и матриксных металлопептидаз, которые участвуют в поздних стадиях процесса метастазирования. Компоненты РАС экспрессируются в метастатических опухолях, в связи с чем полагают, что ингибиторы РАС могут использоваться для уменьшения метастазирования рака [32].

Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются приоритетными [10].

Далее нами анализируются молекулярные механизмы проонкогенного влияния РАС, «классические» и «альтернативные» пути регуляции РАС при РПЖ.

При РПЖ наиболее исследована «классическая» ось регуляции РАС — АПФ/АнгII/AT1-R. Предстательная железа имеет локальную РАС, в тканях предстательной железы экспрессированы все основные компоненты РАС. В предстательной железе экспрессируется значительное количество АПФ, в семенной жидкости содержится в 50 раз больше АПФ, чем в плазме

крови [16]. Замена высокоспециализированных эпителиальных клеток предстательной железы опухолевыми клетками при развитии РПЖ приводит к резкому снижению продукции АПФ в тканях предстательной железы [33].

Концепция конформационного фингерпринтинга АПФ позволила доказать тканевую специфичность АПФ и идентифицировать АПФ предстательной железы [34]. АПФ-фенотипирование биопсий предстательной железы может стать эффективным подходом для ранней диагностики РПЖ [34]. Активность АПФ, кинетические свойства и конформация молекул АПФ при РПЖ достоверно отличаются от таковых в здоровой ткани предстательной железы. В норме АПФ предстательной железы не попадает в кровь и определяется в эякуляте [34]. Конформационные перестройки в молекуле АПФ происходят под влиянием конкретного патологического процесса в предстательной железе, что позволяет при проведении биохимического анализа образцов ткани предстательной железы и плазмы крови пациентов идентифицировать различные специфические и патогномоничные формы соответствующего АПФ [34, 35]. Полученные данные дают основание предположить, что определение АПФ предстательной железы с использованием моноклональных антител может быть использовано в качестве потенциального маркера скрининга и прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ [35].

Результаты исследования активности АПФ в секрете предстательной железы показали, что при ДГПЖ и РПЖ отмечается активация фермента по сравнению с таковой у здоровых мужчин [36]. Установлено, что активность АПФ в секрете предстательной железы при ДГПЖ значительно выше, чем при РПЖ, что позволило использовать определение активности АПФ как дополнительный показатель для выполнения биопсии предстательной железы в целях дифференциальной диагностики [37].

В процессе онкогенной трансформации предстательной железы резко увеличивается экспрессия VEGF, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и, как следствие, к появлению АПФ предстательной железы в крови пациента. Этот факт объясняет возможные причины увеличения активности АПФ в крови при РПЖ [36].

Исследования взаимосвязи между полиморфизмом гена (I/D) и риском развития РПЖ дали противоречивые результаты. В метаанализе установлена связь полиморфизма гена АПФ I/D с риском развития РПЖ только для азиатов и латиноамериканцев [38].

В нормальной предстательной железе иммунореактивность АнгII локализована в базальном слое эпителия, а иммуноокрашивание AT1-R обнаружено преимущественно в гладких мышцах стромы, а также

в гладких мышцах простатических кровеносных сосудов. Предполагается, что АнгII может опосредовать паракринные функции в отношении роста клеток и тонуса гладких мышц в предстательной железе человека [12, 39]. При ДГПЖ иммунореактивность АнгII заметно увеличена в гиперпластических ацинусах по сравнению с ацинусами нормальной предстательной железы, а иммунореактивность AT1-R, напротив, значительно снижена. Подавление AT1-R при ДГПЖ возможно связано с гиперстимуляцией рецептора повышенными локальными уровнями АнгII [12, 39]. Действие АнгII осуществляется через соответствующие рецепторы, а при их отсутствии на поверхности клеток — через АПФ [40].

Необходимо отметить, что уровень АнгII существенно выше у пациентов с гормонорезистентным РПЖ по сравнению с гормончувствительным [41].

Проонкогенное влияние РАС связано также со стимуляцией ангиогенеза, который опосредуется преимущественно через АнгII-AT1-R-зависимый сигналинг: АнгII активирует AT1-R, которые стимулируют экспрессию проангиогенных факторов и факторов роста, включая VEGF [10, 42]. VEGF-сигналинг, индуцируемый AT1-R, является одним из ключевых регуляторов роста опухоли и опухолевого ангиогенеза при РПЖ [43]. Таким образом, в опухолевых и окружающих опухоль клетках АнгII-AT1-R-сигналинг направлен на ускорение процесса пролиферации и перехода к злокачественности, а также вовлечен в модулирование ангиогенеза, который рассматривается в качестве одного из основных механизмов проопухолевого влияния РАС.

В противоположность этому селективная стимуляция AT2-R вызывает торможение ангиогенеза [28]. Предполагается, что противоопухолевое действие ингибиторов АПФ связано не только с торможением АнгII-AT1-R-зависимого ангиогенеза, но и с блокированием АнгII-независимого действия АПФ в качестве трансмембранной протеазы, участвующей в деградация внеклеточного матрикса [44].

Ангиотензин II является цитокином, действующим как фактор роста. В ряде исследований показано, что АнгII способствует развитию окислительного стресса в клетках сосудов, в связи с чем была выдвинута гипотеза, что АнгII, генерируемый в предстательной железе, может быть причиной окислительного стресса, связанного с канцерогенезом предстательной железы [45].

Помимо синтеза и регуляторного воздействия на АнгII АПФ влияет на функциональную активность калликреин-кининовой системы. Основные компоненты калликреин-кининовой системы — калликреины, кининогены, киназы, брадикинин и специфические рецепторы для брадикинина на клеточных мембранах. Биологическое действие брадикинина

и остальных кининов в ткани предстательной железы заключается в стимуляции ангиогенеза путем усиления экспрессии основного фактора роста фибробластов и VEGF [46]. АПФ расщепляет брадикинин и другие кинины до неактивных пептидов. В экспериментах *in vitro* ингибирование активности АПФ приводило к подавлению опухолевого роста и неоваскуляризации, что только подтверждает роль данного белка как ключевого регулятора РАС и калликреин-кининовой системы [47]. Следует отметить, что АПФ — не единственное связующее звено между этими протеолитическими системами: α_1 -протеиназный ингибитор и α_2 -макроглобулин также вносят свой вклад в антагонистические взаимодействия этих 2 мультиферментных систем. Существование многоступенчатой и взаимосвязанной регуляции РАС и калликреин-кининовой системы косвенно подтверждает их вовлеченность в патофизиологию опухолевого роста [36].

Нарушение протеиназно-ингибиторного баланса калликреин-кининовой системы и РАС играет значительную роль в процессах онкогенной трансформации при РПЖ [36, 48]. Увеличение активности АПФ и калликреина в крови и секрете предстательной железы при РПЖ приводит к накоплению пептидных регуляторов клеточной пролиферации и ангиогенеза — АнгII и брадикинина [48]. В связи с этим сделан вывод о возможном использовании ангиотензиновых и брадикининовых рецепторов как мишеней для таргетной терапии РПЖ [49]. Этот вывод подтверждается данными об экспрессии AT2-R в ядрах эпителиальных клеток при ДГПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии и в опухолевых клетках при РПЖ. Отмечена обратная пропорциональная зависимость между суммой баллов по шкале Глисона и уровнем экспрессии AT2-R [50].

Накапливаются данные, подтверждающие теорию последовательного канцерогенеза в ткани предстательной железы. При утяжелении степени хронического воспаления и фиброза нарастает степень дисплазии в ткани предстательной железы [51].

Все эти данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между различными компонентами РАС и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы.

Обратная взаимосвязь между использованием ингибиторов РАС и риском РПЖ является биологически вероятной. Обсуждаются данные о низкой распространенности РПЖ среди пациентов с гипотензией, принимавших блокаторы АПФ и рецепторы АнгII, что подтверждает участие РАС в развитии РПЖ [41, 52].

Ангиотензин II активирует пролиферацию клеток стромы предстательной железы и раковых клеток. АнгII оказывает как прямое митогенное действие на клетки эндотелия, стромы и эпителия предстательной железы, так и опосредованное действие путем стимуляции синтеза или потенцирования действия факторов

роста и цитокинов, в частности интерлейкина 6 и интерлейкина 8 [41]. Предполагаемый механизм действия блокаторов рецепторов АнгII при РПЖ связан со способностью блокаторов рецепторов АнгII тормозить пролиферацию стромы, индуцированную АнгII, фактором некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α) или эпидермальным фактором роста (epidermal growth factor, EGF) в предстательной железе. Блокаторы рецепторов АнгII подавляют фосфорилирование MAPK. Кроме этого, они ингибируют секрецию стромальными клетками факторов роста или цитокинов. В целом блокаторы рецепторов АнгII, как предполагается, влияют на несколько сайтов в стромальных и раковых клетках предстательной железы, что приводит к модуляции роста опухоли [41]. Таким образом, молекулярные механизмы подавления пролиферации клеток РПЖ блокаторами рецепторов АнгII связаны с действием на внутриклеточные сигнальные пути MAPK. Сигнальные пути MAPK — группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митогенактивируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Блокаторы рецепторов АнгII снижают активность митогенактивируемой протеинкиназы MAPK или сигнального белка — активатора транскрипции из семейства белков STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) — либо блокируют рецептор EGF (EGFR), а также связывание АнгII с AT1-R [41].

Блокаторы рецепторов АнгII ингибируют клеточную пролиферацию эндотелиальных, стромальных и раковых клеток предстательной железы, индуцированную АнгII, подавляя фосфорилирование MAPK и STAT3. Кроме этого, блокаторы рецепторов АнгII, вероятно, подавляют васкуляризацию путем ингибирования образования VEGF в клетках РПЖ. Таким образом, ингибиторы рецепторов АнгII действуют на несколько сайтов в опухолевой ткани предстательной железы, что приводит к модуляции роста опухоли [41].

Блокада AT1-R при гормонорезистентном РПЖ приводит к ингибированию фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α), и Ets-1 (protein C-ets-1) и, как следствие, к подавлению ангиогенеза, что подтверждает целесообразность использования блокаторов рецепторов АнгII как ингибиторов ангиогенеза [53].

Экспрессия AT2R снижается при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 6 и выше. Уменьшение количества неопухолевых клеток предстательной железы при селективном ингибировании AT2-R свидетельствует о том, что AT2-R может играть защитную роль в развитии РПЖ. Лечение селективным агонистом AT2-R может представлять собой новый подход к профилактике РПЖ или для пациентов, находящихся под активным наблюдением [32, 54].

Развитие рецидива РПЖ после хирургического лечения и гормонотерапии ассоциировано с активацией АПФ в крови, причем его активность начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива по данным мониторинга простатического специфического антигена. Увеличение активности АПФ на ранних этапах развития рецидива РПЖ приводит к накоплению АнгII, при этом наличие AT2-R, по-видимому, является лимитирующим фактором развития агрессивных форм РПЖ [49, 55]. Снижение экспрессии AT2-R в ткани предстательной железы до начала гормонотерапии отмечается у пациентов с последующим развитием биохимического рецидива, следовательно, дефицит AT2-R ассоциирован с клинически агрессивными формами РПЖ. Это факт позволяет предполагать, что AT2-R обладают протективными свойствами при рецидиве РПЖ [49, 55]. Анализ частоты и риска развития биохимического рецидива у мужчин, принимавших ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов АнгII после гормонотерапии, показал, что прием ингибиторов РАС связан со снижением риска развития биохимического рецидива и метастатического потенциала опухоли [56, 57].

Концепция раковых стволовых клеток (cancer stem cell, CSC) объясняет многие молекулярные характеристики онкологических заболеваний — тенденцию к рецидиву, метастазированию и развитию устойчивости к традиционным методам лечения. Существование CSC дает теоретическое объяснение многих неопределенностей в отношении РПЖ: устойчивости к лечению, прогрессирования заболевания после достижения клинического излечения. Терапия, нацеленная на CSC, может быть более эффективным методом лечения рака [58]. Компоненты РАС выделяют у CSC, поддерживая гипотезу о роли «паракринной» РАС в регулировании CSC [32]. Таким образом, CSC могут стать новой терапевтической мишенью при лечении РПЖ путем модуляции РАС.

«Альтернативные» оси регуляции РАС — АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор и ангиотензин А/аламандин/MrgD — менее исследованы при РПЖ.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (КФ:3.4.17.23) — мембранный белок, карбоксипептидаза, гомолог АПФ [58]. Активность АПФ2 не подавляется ингибиторами АПФ [59, 60]. Основным субстратом для АПФ2, по-видимому, является АнгII, хотя другие пептиды с более низким сродством также могут расщепляться. АПФ2 катализирует превращение АнгI в Анг1–9 и АнгII в Анг1–7 [61, 62]. В 2020 г. к АПФ2 привлечено особое внимание исследователей, так как он является рецептором и точкой входа в клетку некоторых коронавирусов, в том числе SARS-CoV и SARS-CoV-2 [63]. АПФ2 обнаружен как в растворимых, так и в мембранно-ассоциированных формах в ряде тканей, включая почку, сердце, мозг, легкое и яички [64]. АПФ2 высокоэкспрессируется в органах

мужской мочеполовой системы, включая предстательную железу, что, возможно, является причиной того, что пациенты с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [65]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что действительно существует перекрестное взаимодействие между COVID-19 и РПЖ на субклеточном генетическом уровне. Высокая экспрессия TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) и его роль в патогенезе обоих заболеваний открывают путь для выявления новых терапевтических подходов к лечению COVID-19, основанных на подавлении андрогенов и ингибировании TMPRSS2 [66].

Ангиотензин 1–7 — эндогенный биоактивный компонент РАС. Анг1–7 образуется из АнгI под действием АПФ, пролилэндопептидазы и нейтральной эндопептидазы или из АнгII под действием АПФ2, пролилэндопептидазы и нейтральной эндопептидазы. Необходимо отметить, что Анг1–7 проявляет слабое сродство к классическим рецепторам ангиотензина AT1-R и AT2-R [67]. Анг1–7 и аламандин имеют свои специфические рецепторы MAS и MrgD соответственно. Эти рецепторы оказывают эффекты, аналогичные эффектам АнгII через AT2-R. Поэтому взаимосвязи Анг1–7/MAS и аламандин/MrgD также называют защитными ветвями РАС [23].

Таким образом, ось регуляции РАС АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор противодействует оси АПФ/АнгII/AT1-R. Таким образом, РАС представляет собой систему с двойной функцией, в которой сосуживающее/пролиферативное и сосуживающее/антипролиферативное действия обусловлены балансом между АнгII и Анг1–7 соответственно [68].

Ангиотензин II — вазоконстриктор, митоген и ангиогенный фактор, тогда как Анг1–7 обладает сосуживающими, антипролиферативными и антиангиогенными свойствами. Анг1–7 модулирует молекулярные и клеточные процессы, являющиеся центральными при РПЖ [69]. В эксперименте на клеточных линиях РПЖ показано, что Анг1–7 эффективно снижает пролиферацию клеток андрогеннезависимой линии DU-145 и вызывает значительное снижение экспрессии клеточного маркера пролиферации MKI-67 (marker of proliferation Ki-67) в андрогенчувствительной линии клеток РПЖ LNCaP [69]. Таким образом, Анг1–7 модулирует молекулярные и клеточные процессы, лежащие в основе патогенеза РПЖ.

Противоположное влияние на биологические свойства клеток предстательной железы *in vitro* оказывают Анг1–9 и Анг3–7. По-видимому, Анг1–9 стимулирует канцерогенез благодаря способности вызывать деление клеток, улучшать их подвижность, стимулируя экспрессию VEGF, факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1 α , виментин), и c-REL-протоонкоген, субъединицу транскрипционного фактора NF- κ B. Напротив,

Анг3–7 не проявляет никакой митогенной активности. Кроме того, данный пептидный гормон ограничивает миграцию эпителиальных клеток предстательной железы человека PNT1A, вероятно, путем подавления экспрессии VEGF и виментина. Наконец, стоит отметить, что оба ангиотензина обладают способностью модулировать экспрессию генов рецепторов ангиотензина. К сожалению, не удалось однозначно определить тип рецептора ангиотензина, ответственного за путь передачи сигнала, участвующего в выживании и пролиферации клеток PNT1A [70].

Каскад ангиотензин А/аламандин/MrgD связывает патологические и защитные ветви РАС [71]. Открытие этого пути позволило по-новому взглянуть на роль РАС в канцерогенезе. Ангиотензин А — октапептид, производный от АнгII, отличающийся от него только одной аминокислотой — аланином [72]. Ангиотензин А находится на «перекрестке» в этой системе, так как он либо вызывает прямое сосудосуживающее и пролиферативное действие, либо далее метаболизируется до аламандина, вызывая противоположные эффекты. Таким образом, аламандин является одним из защитных звеньев РАС. Аламандин — центральная молекула этого каскада, может генерироваться как из «вредного» ангиотензина А, так и из «защитного» АнгI–7. Аламандин — эндогенный лиганд рецептора MrgD, сопряженного с G-белком. Необходимо отметить, что этот рецептор до последнего времени изучался на нейронах, идентификация экспрессии рецептора MrgD в ненейрональной ткани позволила

выявить неизвестные до сих пор эффекты, опосредованные MrgD [73]. Рецепторы MrgD были идентифицированы в артериях, матке, коже, мозжечке, трахее, тимусе, сердце, легком, скелетных мышцах, яичках, мочевом пузыре, предстательной железе, семенных пузырьках, а также в белой и бурой жировой ткани [71].

Данные об участии оси регуляции РАС ангиотензин А/аламандин/MrgD в развитии РПЖ немногочисленны. Показано, что аламандин не оказывал заметного пролиферативного или антипролиферативного действия на линии опухолевых клеток человека DU-145 [74]. Однако, учитывая биологическую роль этой оси регуляции РАС, аламандин и MrgD являются, по-видимому, многообещающими новыми лекарственными мишенями при РПЖ.

Таким образом, РАС играет важную роль в процессах инициации и развития РПЖ. Анализ результатов исследования отдельных показателей РАС при РПЖ подтверждает существование сложной сети между различными элементами локальной РАС и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы.

Определение ключевых факторов РАС в целях поиска маркеров ранней диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в предстательной железе представляется своевременным, оправданным и перспективным. Также можно ожидать появления новых эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели РАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Междисциплинарные проблемы в онкоурологии. Урология 2019;4(прил.):19–24. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Urologiya = Urology 2019;4(Suppl.):19–24. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.4(Suppl.).19-24.
3. Елисеева Ю.Е. Ангиотензинпревращающий фермент, его физиологическая роль. Вопросы медицинской химии 2001;1:43–54. [Eliseeva Yu.E. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role. Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of Medical Chemistry 2001;1:43–54. (In Russ.)].
4. Lavoie J.L., Sigmund C.D., Minireview: overview of the renin-angiotensin system — an endocrine and paracrine system. Endocrinology 2003;144(6):2179–83. DOI: 10.1210/en.2003-0150.
5. Paul M., Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev 2006;86:747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
6. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция). Сахарный диабет 2010;3:14–9. [Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. Sakharный диабет = Diabetes 2010;3:14–9. (In Russ.)].
7. Ager E.I., Neo J., Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. Carcinogenesis 2008;29:1675–84. DOI: 10.1093/carcin/bgn171.
8. Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T. et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2019;316(5):H958–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
9. Кугаевская Е.В. Ангиотензинпревращающий фермент. Доменная структура и свойства. Биомедицинская химия 2005;51(6):567–80. [Kugaevskaya E.V. Angiotensin converting enzyme. Domain structure and properties. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2005;51(6):567–80. (In Russ.)].
10. Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Ангиотензинпревращающий фермент: антигенные свойства доменов, роль в метаболизме пептида бета-амилоида и опухолевой прогрессии. Биомедицинская химия 2015;61(3):301–11. [Kugaevskaya E.V., Timoshenko O.S., Solovyeva N.I. Angiotensin converting enzyme: the antigenic properties of the domain, role in alzheimer's disease and tumor progression. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2015;61(3):301–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20156103301.

11. Rieger K.J., Saez-Servent N., Papet M.P. et al. Involvement of human plasma angiotensin I-converting enzyme in the degradation of the haemoregulatory peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysylproline. *Biochem J* 1993;296:373–8. DOI: 10.1042/bj2960373.
12. Dinh D.T., Frauman A.G., Somers G.R. et al. Evidence for activation of the renin-angiotensin system in the human prostate: increased angiotensin II and reduced AT(1) receptor expression in benign prostatic hyperplasia. *J Pathol* 2002;196(2):213–9. DOI: 10.1002/path.1021.
13. Isaac R.E., Williams T.A., Sajid M. et al. Cleavage of arginyl-arginine and lysyl-arginine from the C-terminus of pro-hormone peptides by human germinal angiotensin I-converting enzyme (ACE) and the C-domain of human somatic ACE. *Biochem J* 1997;328:587–91. DOI: 10.1042/bj3280587.
14. Ehlers M.R., Fox E.A., Strydom D.J., Riordan J.F. Molecular cloning of human testicular angiotensin-converting enzyme: the testis isozyme is identical to the C-terminal half of endothelial angiotensin-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7741–5. DOI: 10.1073/pnas.86.20.7741.
15. Sugimura K., Tian X.L., Hoffmann S. et al. Alternative splicing of the mRNA coding for the human endothelial angiotensin-converting enzyme: a new mechanism for solubilization. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:466–72. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8813.
16. Kryukova O.V., Tikhomirova V.E., Golukhova E.Z. et al. Tissue specificity of human angiotensin I-converting enzyme. *PLoS One* 2015;10(11):e0143455. DOI: 10.1371/journal.pone.0143455.
17. Deshayes F., Nahmias C. Angiotensin II receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metabol* 2005;16(7):293–9. DOI: 10.1016/j.tem.2005.07.009.
18. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):881–900. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00271-6.
19. Rodrigues-Ferreira S., Abdelkarim M., Dillenburg-Pilla P. et al. Angiotensin II facilitates breast cancer cell migration and metastasis. *PLoS One* 2012;7(4):e35667. DOI: 10.1371/journal.pone.0035667.
20. Kaschin E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood* 2003;12(2):70–88. DOI: 10.1080/08037050310001057.
21. AbdAlla S., Lothar H., Abdel-tawab A.M., Quitterer U. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001;276(43):39721–6. DOI: 10.1074/jbc.M105253200.
22. Singh K.D., Karnik S. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *J Cell Signal* 2016;1(2):111. DOI: 10.4172/jcs.1000111.
23. Carey R.M. Newly discovered components and actions of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2013;62(5):818–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01111.
24. Puddefoot J.R., Udeozo U.K., Barker S., Vinson G.P. The role of angiotensin II in the regulation of breast cancer cell adhesion and invasion. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:895–903. DOI: 10.1677/erc.1.01136.
25. Munro M.J., Wickremesekera A., Davis P. et al. Renin-angiotensin system and cancer: a review. *Integr Cancer Sci Ther* 2017;4(2):1–6. DOI: 10.15761/ICST.1000231.
26. Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А. и др. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология* 2019;15(3):143–9. [Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A. et al. The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):143–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
27. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10:745–59. DOI: 10.1038/nrc2945.
28. Carbajo-Lozoya J., Lutz S., Feng Y. et al. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal* 2012;24(6):1261–9. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.02.005.
29. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Coron J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;6(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
30. Delforce S.J., Lumbers E.R., de Meaultsart C.C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. *Endocrine Connect* 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
31. Wolgast M.D.C.G.M., Correa S.A.A., Breuel P.A.F. et al. Renin angiotensin system components and cancer: reports of association. *JBM* 2016;4:65–75. DOI: 10.4236/jbm.2016.45007.
32. Hashemzadeh M., Beheshtib F., Hassaniand S.M. et al. Therapeutic potential of renin angiotensin system inhibitors in cancer cells metastasis. *Pathol Res Pract* 2020;216(7):153010. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153010.
33. Danilov S.M., Kadrev A.V., Kurilova O.V. et al. Tissue ACE phenotyping in prostate cancer. *Oncotarget* 2019;10(59):6349–61. DOI: 10.18632/oncotarget.27276.
34. Данилов С.М. Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител (на примере ангиотензин-превращающего фермента – АПФ). *Молекулярная биология* 2017;51(6):1046–61. [Danilov S.M. Conformational fingerprinting using monoclonal antibodies (on the example of Angiotensin I-Converting Enzyme-ACE). *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2017;51(6):1046–61. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898417060155.
35. Камалов А.А., Самоходская Л.М., Карпов В.К. и др. Маркеры рака предстательной железы и потенциал использования АПФ, вырабатываемого простатой, в диагностике рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2019;2:73–81. [Kamalov A.A., Samokhodskaya L.M., Karpov V.K. et al. Biomarkers of prostate cancer and potential for using ace produced in prostate gland for diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urology* 2019;2:73–81. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.2.73-81.
36. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Матишов Д.Г. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в секрете простаты при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы. *Онкоурология* 2011;7(2):46–51. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B., Matishov D.G. The activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the secretion of the prostate in its benign hyperplasia and cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;7(2):46–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-2-46-51.
37. Коган М.И., Чибичян М.Б., Черногубова Е.А. Способ определения показателя для биопсии предстательной железы. Патент на изобретение № 2406446. 20.12.2010. БИПМ № 35. [Kogan M.I., Chibichyan M.B., Chernogubova E.A. Method for establishing indications for prostate biopsy. Patent for invention No. 2406446. 20.12.2010 BIUM. 35. (In Russ.)].
38. Wang Z.Y., Li H.Y., Jiang Z.P., Zhou T.B. Relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and prostate cancer susceptibility. *J Can Res Ther* 2018;14(S2):375–80. DOI: 10.4103/0973-1482.171366.
39. Chow L., Rezmanna L., Catt K.J. et al. Role of the renin-angiotensin system in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302(2):219–29. DOI: 10.1016/j.mce.2008.08.032.
40. Guimarães P.B., Alvarenga E.C., Siqueira P.D. et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling. *Hypertension* 2011;57(5):965–72. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171.
41. Uemura H., Kubota Y. Application of angiotensin II receptor blocker in prostate cancer. *Nippon Rinsho* 2009;67(4):807–11.

42. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20:953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536.
43. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest* 2007;87:189–98. DOI: 10.1038/labinvest.3700504.
44. Bauvois B. Transmembrane proteases in cell growth and invasion: new contributors to angiogenesis? *Oncogene* 2004;23(2):317–29. DOI: 10.1038/sj.onc.1207124.
45. Uemura H., Ishiguro H., Ishiguro Y. et al. Angiotensin II induces oxidative stress in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2008;6(2):250–8. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0289.
46. Colman R.W. Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. *Curr Pharm Des* 2006;12(21):2599–607. DOI: 10.2174/138161206777698710.
47. Fujita M., Hayashi I., Yamashina S. et al. Blockade of angiotensin AT1 receptor signaling reduces tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:441–7. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00496-5.
48. Kogan M., Chibichyan M., Ilyash A. et al. Angiotensin-converting enzyme and kallikrein as a new concept in the study of prostate cancer. *Urology* 2012;80 (Suppl 3A):S81–2.
49. Чибичян М.Б., Коган М.И., Черногубова Е.А. и др. Роль рецепторов ангиотензина II второго типа в прогнозировании биохимического рецидива при терапии рака предстательной железы. *Урология* 2016;6:89–94. [Chibichyan M.B., Kogan M.I., Chernogubova E.A. et al. Role of angiotensin II receptor type 2 in predicting biochemical recurrence in the treatment of prostate cancer. *Urologiya* = *Urology* 2016;6:89–94. (In Russ.)].
50. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. *Урология* 2015;(3):50–4. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B. et al. The role of kallikrein-kinin and angiotensin systems in the pathogenesis of prostate cancer. *Urologiya* = *Urology* 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
51. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. Современные технологии в медицине 2011;(1):79–83. [Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors of the prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* = *Modern Technologies in Medicine* 2011;(1):79–83. (In Russ.)].
52. Mao Y., Xu X., Wang X. et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget* 2016;7:6765–73. DOI: 10.18632/oncotarget.6837.
53. Kosaka T., Miyajima A., Shirotake S. et al. Phosphorylated Akt up-regulates angiotensin II type-1 receptor expression in castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2011;71(14):1510–7. DOI: 10.1002/pros.21367.
54. Dolomatov S., Zukow W., Novikov N. et al. Expression of the renin-angiotensin system components in oncologic diseases. *Acta Clin Croat* 2019;58(2):354–64. DOI: 10.20471/acc.2019.58.02.21.
55. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Матишов Д.Г. Ангиотензинпревращающий фермент – новый прогностический маркер рецидива при терапии рака предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(4):87–93. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B., Matishov D.G. Angiotensin converting enzyme – a new prognostic marker of recurrence in the treatment of prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2016;12(4):87–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93.
56. Alashkham A., Paterson C., Windsor P. et al. The incidence and risk of biochemical recurrence following radical radiotherapy for prostate cancer in men on angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs). *Clin Genitour Cancer* 2016;14(5):398–405. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.03.009.
57. Ishikane S., Takahashi-Yanaga F. The role of angiotensin II in cancer metastasis: potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis. *Biochem Pharmacol* 2018;151:96–103. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.008.
58. Leão R., Domingos C., Figueiredo A. et al. Cancer Stem cells in prostate cancer: implications for targeted therapy. *Urol Int* 2017;99(2):125–36. DOI: 10.1159/000455160.
59. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012;2012:256294. DOI: 10.1155/2012/256294.
60. Singh Y., Gupta G., Sharma R. et al. Embarking effect of ACE2-angiotensin 1-7/Mas receptor axis in benign prostate hyperplasia. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2018;28(2):115–24. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018021364.
61. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
62. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovasc Res* 2007;73(3):463–9. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
63. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562–9. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
64. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z. et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006;168(18):1808–20. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051091.
65. Wu Z.S., Zhang Z.Q., Wu S. Focus on the crosstalk between COVID-19 and urogenital systems. *J Urol* 2020;204:7–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068.
66. Bahmad H.F., Abou-Kheir W. Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(4):561–3. DOI: 10.1038/s41391-020-0262-y. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41391-020-0262-y.pdf>.
67. Cambados N., Walthers T., Nahmod K. et al. Angiotensin-(1–7) counteracts the transforming effects triggered by angiotensin II in breast cancer cells. *Oncotarget* 2017;8(51):88475–87. DOI: 10.18632/oncotarget.19290.
68. Gonzaga A.L.A.C.P., Palmeira V.A., Ribeiro T.F.S. et al. ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis in human cancer: potential role for pediatric tumors. *Curr Drug Targets* 2020;21(9):892–901. DOI: 10.2174/1389450121666200210124217.
69. Domińska K., Okla P., Kowalska K. et al. Angiotensin 1–7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):15772. DOI: 10.1038/s41598-018-34049-8.
70. Domińska K., Kowalska K., Habrowska-Górczyńska D.E. et al. The opposite effects of angiotensin 1–9 and angiotensin 3–7 in prostate epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;519(4):868–73. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.079.
71. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
72. Jankowski V., Vanholder R., van der Giet M. et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f.

73. Schleifenbaum J. Alamandine and its receptor MrgD pair up to join the protective arm of the renin-angiotensin system. *Front Med* 2019;6:107. DOI: 10.3389/fmed.2019.00107.
74. Lautner R.Q., Villela D.C., Fraga-Silva R.A. et al. Discovery and characterization of alamandine A novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2013;112(8):1104–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077.

Вклад авторов

Е.А. Черногубова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
М.И. Коган: разработка концепции обзора, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.A. Chernogubova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
M.I. Kogan: concept development review, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Черногубова / E.A. Chernogubova: <https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>
М.И. Коган / M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального исследовательского центра Южный научный центр Российской академии наук (номер государственной регистрации 01201363192).

Financing. The work was performed as part of the State assignment of the Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number 01201363192).

Статья поступила: 03.09.2020. **Принята к публикации:** 24.10.2020.
Article submitted: 03.09.2020. **Accepted for publication:** 24.10.2020.

Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы

К.М. Ньюшко¹, В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Андроген-депривационная терапия является одним из основных методов лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком предстательной железы. Она направлена на снижение уровня тестостерона. Несмотря на появление в последние годы новых эффективных препаратов, в качестве андроген-депривационной терапии чаще применяют агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона. Одним из наиболее часто используемых препаратов 1-й линии является трипторелин (диферелин®). В России трипторелин применяется в лекарственных формах с замедленным высвобождением с частотой введения 1 раз в 1, 3 мес при внутримышечных инъекциях, а также при подкожных инъекциях с частотой введения 1 раз в 3 мес, при этом результат применения разных лекарственных форм сопоставим между собой. Трипторелин эффективно обеспечивает и поддерживает уровень тестостерона в сыворотке крови ниже 20 нг/дл, что увеличивает время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы, увеличивает общую выживаемость больных при комбинированной терапии с применением лучевого лечения, а также снижает степень тяжести симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей. Трипторелин имеет известный профиль безопасности и в целом хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: андроген-депривационная терапия, кастрация, агонист лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона, трипторелин, рак предстательной железы

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):191–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-191-196



Diferelin® as an effective chemical castration agent for patients with prostate cancer

К.М. Nyushko¹, V.M. Perepukhov¹, B. Ya. Alekseev^{1, 2}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Androgen deprivation therapy (ADT) is one of the main treatments for patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. ADT decreases the level of testosterone. Despite the development of new effective drugs in recent years, luteinizing gonadotropin-releasing hormone agonists are frequently administered as ADT. One of the most commonly used first-line drugs is triptorelin (Diferelin®). In Russia, patients usually receive slow-release triptorelin administered once every month or every 3 months (intramuscular injections) and once every 3 months (subcutaneous injections); the result of using different dosage forms is comparable. Triptorelin effectively keeps serum testosterone level below 20 ng/dL, thereby increasing the time to development of castration-resistant prostate cancer, overall survival of patients receiving combination treatment with radiotherapy, and reduces the severity of symptoms from the lower urinary tract. Triptorelin has a good safety profile and is generally well tolerated by patients.

Key words: androgen deprivation therapy, castration, luteinizing gonadotropin-releasing hormone agonist, triptorelin, prostate cancer

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B. Ya. Diferelin® as an effective chemical castration agent for patients with prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):191–6. (In Russ.).

Введение

В России под наблюдением с диагнозом рака предстательной железы (РПЖ) к окончанию 2019 г. находились 258 794 больных, а число вновь выявленных случаев заболевания составило 40 986 [1]. В 1941 г. С. Huggins

и C.V. Hodges описали влияние хирургической кастрации на РПЖ [2]. В 1980-х годах в качестве препаратов для химической кастрации — андроген-депривационной терапии (АДТ) — появились агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) [3].

В настоящее время с появлением результатов крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших более высокую эффективность комбинированной терапии с применением методов, направленных на супрессию нативного тестостерона посредством медикаментозной или хирургической кастрации, совместно с доцетакселом или антиандрогенными препаратами нового поколения (абиратерон, энзалутамид, апалутамид), комбинированная терапия легла в основу как стандартный подход к лекарственному лечению больных метастатическим РПЖ.

Несмотря на появление в последние годы новых препаратов для АДТ, таких абиратерон, апалутамид и энзалутамид, аЛГРГ остаются препаратами 1-й линии для лечения РПЖ и успешно применяются во всем мире. Одним из препаратов АДТ, направленной на снижение уровня нативного тестостерона в организме больного, является трипторелин (диферелин®). АДТ направлена на снижение уровня тестостерона до уровней, достигаемых при хирургической кастрации, — 50 нг/дл (1,7 нмоль/л), более клинически значимый уровень — 20 нг/дл [4]. АДТ рекомендуется пациентам с метастатическим РПЖ, которым планируется проведение лучевой терапии, а также больным метастатическим РПЖ как компонент комбинированной терапии [4].

Наиболее часто применяемые аЛГРГ — трипторелин, гозерелин и лейпролид. Они стимулируют выработку гонадотропинов передней доли гипофиза, что в свою очередь повышает выработку тестостерона у мужчин. Продолжающееся введение препаратов вызывает снижение чувствительности рецепторов к аЛГРГ в гипофизе (феномен даун-регуляции питуицитов), что быстро приводит к подавлению продукции гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) с последующим снижением уровня тестостерона [5–7].

Значение уровня тестостерона при андрогенной депривации

Уровень тестостерона ниже 50 нг/дл (1,7 нмоль/л) является стандартным кастрационным уровнем на протяжении более 40 лет [8]. Этот порог одобрен

при лечении РПЖ Национальной сетью по борьбе с раком (NCCN) [9]. Европейская ассоциация урологов (EAU) также признает пороговое значение 50 нг/дл, однако считает уровень 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) более предпочтительным [10]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что применение трипторелина позволяет достичь минимальных значений тестостерона в сыворотке крови <20 нг/дл [11–13].

В исследовании J. Vreul и соавт., в котором целевым уровнем тестостерона был ≤20 нг/дл, описана эффективность действия трипторелина. В исследование вошли данные по лечению 920 пациентов с РПЖ из Европы и Южной Америки препаратами трипторелина с различной лекарственной формой применения (1 раз в месяц, 1 раз в 3 мес). Через 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения соответственно у 79, 92, 93, 90 и 91 % пациентов был достигнут уровень тестостерона <20 нг/дл [11].

Снижение уровня тестостерона <20 нг/дл было достигнуто при применении разных лекарственных форм трипторелина (см. таблицу). У подавляющего большинства пациентов (89,7 %) сохранялся стабильно низкий уровень тестостерона (<20 нг/дл) в 2 последовательных измерениях в сыворотке крови. Средний уровень тестостерона (10 нг/дл) был достигнут в течение 1–6 и 1–9 мес при применении препаратов с кратностью 1 раз в месяц и 1 раз в 3 мес соответственно. Уровень тестостерона продолжал снижаться в течение 1–2 мес, а средние значения составляли <10 нг/дл в течение 2–6 и 2–9 мес соответственно. В конце исследований медиана уровня сывороточного тестостерона составила 2,9 (2,9–6,5) и 5,0 (2,9–8,7) нг/дл соответственно (см. таблицу). У подавляющего большинства пациентов, получавших трипторелин, был достигнут и поддерживался уровень тестостерона <20 нг/дл [11].

В ретроспективном анализе, включившем 125 больных РПЖ, принимавших разные варианты аЛГРГ в качестве АДТ, показаны неоспоримые преимущества трипторелина перед другими препаратами. Гозерелин принимали 59 пациентов, трипторелин — 44, лейпролид — 22. Использовались лекарственные формы

Снижение уровня тестостерона при применении препарата трипторелин

Decrease in testosterone levels in response to triptorelin

Кратность введения трипторелина Frequency of triptorelin administration	Число пациентов, % Number of patients, %	Время до достижения уровня сывороточного тестостерона около 10 нг/дл, мес Time to achieve serum testosterone level ~10 ng/dL, months	Медиана уровня сывороточного тестостерона в конце исследований, нг/дл Median serum testosterone level in the end of the study, ng/dL
1 раз в 30 дней (3,75 мг) Once every 30 days (3.75 mg)	За 2 мес — 80, за 6 мес — 92 For 2 months — 80, for 6 months — 92	2–6	2,9 (2,9–6,5)
1 раз в 3 мес Once every 3 months	За 2 мес — 83, за 9 мес — 93 For 2 months — 83, for 9 months — 93	2–9	5,0 (2,9–8,7)

препаратов с 3-месячным режимом дозирования. Все режимы продемонстрировали сопоставимую эффективность в плане достижения уровня тестостерона <20 нг/дл, в то же время трипторелин оказался наиболее эффективным аЛГРГ в отношении снижения уровня тестостерона до <10 нг/дл ($p < 0,001$). Через 9 мес после начала терапии аЛГРГ у 54,2 % пациентов был достигнут уровень тестостерона <10 нг/дл при применении гозерилина, у 86,4 % — при применении лейпрорелина, у 93,2 % — при применении трипторелина [13].

В японском исследовании с участием 225 больных РПЖ, получавших комбинированную андрогенную блокаду и наблюдавшихся в течение 45,8 мес, многофакторный анализ показал, что уровень тестостерона <20 нг/дл является наиболее значимым прогностическим фактором общей выживаемости [12].

В крупнейшем и обладающим наиболее продолжительным периодом наблюдения ретроспективном исследовании с участием 626 больных РПЖ, получавших АДТ в среднем в течение 8 лет, установлено, что уровень тестостерона <20 нг/дл связан с более длительным временем до прогрессирования заболевания [14]. Напротив, пациенты со средним уровнем тестостерона >20 нг/дл имели значительно более высокий риск развития кастрационно-резистентного РПЖ. Уровень тестостерона ≥ 50 нг/дл (23 % пациентов) был ассоциирован со значительно более высокой скоростью развития кастрационно-резистентного РПЖ по сравнению с пациентами с максимальным уровнем тестостерона <20 нг/дл (27 %). Пациенты с уровнем тестостерона 50 нг/дл (1 %) имели значительно более высокий риск опухолевоспецифической смерти по сравнению с пациентами с надиром тестостерона 20–50 нг/дл (21 %) и <20 нг/дл (78 %) [14].

В 2 проспективных исследованиях выявлены преимущества снижения уровня сывороточного тестостерона. В исследовании с участием 32 пациентов с РПЖ, наблюдавшихся около 2 лет, время до развития кастрационной резистентности было значительно больше у больных, у которых в течение 9 мес уровень тестостерона в сыворотке составлял <32 нг/дл, по сравнению с теми, у кого уровень тестостерона был >32 нг/дл. Однако не было выявлено дополнительной прогностической ценности для больных с уровнем тестостерона <20 нг/дл [15]. В другом исследовании 153 пациента с прогрессирующим РПЖ получали аЛГРГ в течение 65 мес. Уровень тестостерона <20 нг/дл через 6 мес коррелировал со значительно меньшим риском смерти и тенденцией к снижению риска прогрессирования заболевания по сравнению с уровнем >20 нг/дл [16].

Применение трипторелина (диферелина®) в качестве андроген-депривационной терапии

Одним из наиболее широко используемых в качестве препаратов 1-й линии лечения как местно-распростра-

ненного, так и метастатического РПЖ является трипторелин (Decareptyl, Pamorelin, Diphereline, Arvekap). Клиническая разработка трипторелина началась в 1982 г. [17], и в 1986 г. он был зарегистрирован как первый в мире аЛГРГ с пролонгированным действием.

Для лечения РПЖ трипторелин назначают в форме солей ацетата или памоата. Применяют лекарственные формы с замедленным высвобождением с кратностью 1 мес (3 мг или 3,75 мг), 3 мес (11,25 мг) [17–19].

Устойчивое подавление тестостерона препаратом трипторелин приводит к снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА). Результаты исследования С.Ф. Heuyns и соавт. продемонстрировали, что препарат трипторелин в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц снизил медианный уровень ПСА с 46,8 нг/мл до начала терапии до 1,3 нг/мл через 9 мес у 140 мужчин с распространенным РПЖ [20]. Аналогичным образом уровень ПСА снижает препарат трипторелин в дозе 11,25 мг 1 раз в 3 мес [21, 22].

Механизм действия и фармакокинетика

После внутривенного болюсного введения трипторелин распределяется и выводится печенью или почками по трехкомпонентной модели, которая соответствует периодам полураспада в плазме 6, 45 мин и 3 ч [18]. Внутримышечное введение трипторелина с пролонгированным высвобождением препарата в виде депо-формы стимулирует секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов с последующей выработкой тестостерона. Примерно через 2 нед после введения препарата возникает феномен даун-регуляции питуитарной гипоталамуса в ответ на повышенную продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к угнетению активности клеток аденогипофиза и снижению синтеза данных гормонов и, как следствие, к снижению концентрации тестостерона [18]. Исследования биоэквивалентности предполагают максимальное повышение уровня тестостерона примерно через 4 дня после введения трипторелина. Уровни тестостерона постепенно снижаются после этого первоначального повышения при постоянном приеме трипторелина [18]. Е. Romero и соавт. разработали фармакокинетическую/фармакодинамическую модель, показывающую, что 95 % пациентов со стабильной концентрацией трипторелина (C_{min}) выше 0,0609 нг/мл оставались кастрированными [23].

Трипторелин (диферелин®) обычно вводят внутримышечно. После первого месяца средний уровень трипторелина в сыворотке был стабильным и составил 0,06 нг/мл в течение примерно 12 нед после однократной внутримышечной инъекции 3-месячного состава трипторелина памоата со средним значением C_{max} 35,7 нг/мл (стандартное отклонение 18,3 нг/мл) и C_{min} 0,063 (0,021–0,174) нг/мл [24].

Помимо лекарственных форм трипторелина для внутримышечных введений существует препарат для подкожных инъекций [25]. Внутримышечный способ введения может не подходить для некоторых пациентов (например, риск кровотечения или развития гематом у тех, кто принимает антикоагулянты) [26], поэтому подкожные инъекции являются альтернативным вариантом доставки. Ключевые фармакокинетические параметры, такие как C_{max} и C_{min} , при подкожной инъекции препарата трипторелина памоата 11,25 мг с 3-месячным интервалом введения сопоставимы с таковыми у препарата с внутримышечным введением [24, 25].

Влияние трипторелина (диферелина®) на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей

В крупном многоцентровом международном исследовании с участием 2701 пациента изучалось влияние трипторелина на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) [27]. Тяжесть СНМП измеряли с помощью Международной шкалы оценки простатических симптомов (IPSS) [28, 29]. Пациенты были разделены на группы по тяжести СНМП: легкие СНМП (IPSS ≤ 7), умеренные (IPSS 8–19), тяжелые (IPSS ≥ 20). Качество жизни оценивали с помощью одного вопроса по IPSS, в котором пациентам предлагалось оценить свое состояние по шкале от 0 до 6. Трипторелин получал 1851 пациент с умеренными или тяжелыми СНМП на исходном уровне (IPSS > 7). Доля пациентов с умеренными или тяжелыми СНМП снизилась с 75,9 % на 24-й неделе до 67,2 % от исходного уровня на 48-й неделе ($p < 0,001$).

Из 1106 пациентов с умеренными СНМП степень тяжести уменьшилась (в основном до легкой) примерно у 30 % пациентов через 24 нед и почти у 40 % пациентов через 48 нед лечения. Из 745 пациентов с тяжелыми СНМП на исходном уровне через 24 нед лечения трипторелином тяжесть симптомов снизилась почти у 75 % пациентов и через 48 нед — у более чем 80 %. Примерно у 23 % мужчин степень тяжести СНМП снизилась с тяжелой до легкой или же симптомы полностью исчезли после 48 нед лечения.

Качество жизни, связанное с СНМП, значительно улучшилось со среднего значения 3,7 на исходном уровне до скорректированных средних значений 2,5 и 2,1 на 24-й и 48-й неделе соответственно ($p < 0,001$). Средний уровень ПСА снизился с 158,8 нг/мл на исходном уровне до 11,5 и 16,0 нг/мл на 24-й и 48-й неделе соответственно [27].

Побочные эффекты кастрационной терапии

При проведении терапии, направленной на супрессию тестостерона, возникают общие побочные эффекты гормональной терапии, такие как снижение

либидо, эректильная дисфункция, приливы, кроме того возможны местные реакции в зоне введения препарата. Реакции в месте инъекции являются одними из основных побочных эффектов аЛГРГ [30–32]. Приливы возникают приблизительно у 80 % пациентов, получающих аЛГРГ [31, 33–35], уменьшение уровня тестостерона приводит к снижению либидо и эректильной дисфункции у пациентов [33–36]. Низкие уровни андрогенов коррелируют со снижением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Низкий уровень общего тестостерона в плазме также связан с распределением жировых отложений в брюшной полости [38], что, в свою очередь, изменяет метаболизм углеводов и липидов [39]. АДТ связывают со снижением чувствительности к инсулину [40], диабетом [41, 42]. Применение аЛГРГ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [43–46]. Наибольшему риску подвержены мужчины с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [44, 47, 48]. Результаты исследований, анализирующих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во время проведения АДТ, показали, что частота возникновения инсульта, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца была увеличена у пациентов, принимавших аЛГРГ [41, 49], особенно в течение первого года от начала лечения [44, 49–51]. Тем не менее тщательный мониторинг за больными, получающими кастрационную терапию, позволяет существенно снизить риски развития данных осложнений.

Заключение

Андроген-депривационная терапия продолжает использоваться в клинической практике более 75 лет, предоставляя больным РПЖ возможность индивидуального, длительного лечения, продлевающего жизнь. С помощью трипторелина (диферелина®) удастся достичь снижения уровня сывороточного тестостерона ниже 20 нг/дл, который дает лучшие, по сравнению с пороговым значением < 50 нг/дл, онкологические результаты. Уровень андрогенной депривации у разных лекарственных форм трипторелина (диферелина®) сопоставим, при этом наличие препаратов с различной кратностью и способами введения дает гибкость в выборе вариантов лечения. Помимо онкологических результатов лечение трипторелином (диферелином®) демонстрирует также положительные функциональные результаты — значимое снижение степени тяжести СНМП. Трипторелин (диферелин®) с замедленным высвобождением имеет доказанный в клинических испытаниях профиль эффективности и безопасности. При этом наблюдения из повседневной практики указывают на то, что удовлетворенность пациентов в проводимой терапии подтверждает достоверность данных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;19:293–7.
3. Crawford E.D. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 7):S3–11.
4. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. 2016. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. Tunn U.W., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1):83–7. DOI: 10.1038/pcan.2008.52.
6. Lundstrom E.A., Rencken R.K., van Wyk J.H. et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig* 2009;29(12):757–65. DOI: 10.2165/11319690-000000000-00000.
7. Akaza H., Hinotsu S., Usami M. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115(15):3437–45. DOI: 10.1002/cncr.24395.
8. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021–4. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00793-7.
9. NCCN. Guidelines for treatment of cancer by site: prostate cancer. National comprehensive cancer network (NCCN), 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
10. European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
11. Breul J., Lundström E., Purcea D. et al. Efficacy of testosterone suppression with sustained-release triptorelin in advanced prostate cancer. *Adv Ther* 2017;34(2):513–23. DOI: 10.1007/s12325-016-0466-7.
12. Kamada S., Sakamoto S., Ando K. et al. Nadir testosterone after long-term followup predicts prognosis in patients with prostate cancer treated with combined androgen blockade. *J Urol* 2015;194(5):1264–70. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.120.
13. Shim M., Bang W.J., Oh C.Y. et al. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: goserelin *versus* triptorelin *versus* leuprolide. *Investig Clin Urol* 2019;60(4):244–50. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.244.
14. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
15. Dason S., Allard C.B., Tong J., Shayegan B. Defining a new testosterone threshold for medical castration: results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5–6):E263–7. DOI: 10.5489/auaj.471.
16. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):325–30. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.01.002.
17. Helgstrand J.T., Berg K.D., Lippert S. et al. Systematic review: does endocrine therapy prolong survival in patients with prostate cancer? *Scand J Urol* 2016;50(3):135–43. DOI: 10.3109/21681805.2016.1142472.
18. Ipsen Ltd. Decapeptyl SR. 3 mg. Summary of product characteristics. 2015. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/868>.
19. Ipsen Ltd. Decapeptyl SR. 11.25 mg. Summary of product characteristics. 2015. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/13851>.
20. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosur P. et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226–31. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04308.x.
21. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(4):397–403.
22. Kao C.C., Chang Y.H., Wu T. et al. Open, multi-center, phase IV study to assess the efficacy and tolerability of triptorelin in Taiwanese patients with advanced prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2012;75(6):255–61. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.04.010.
23. Romero E., Velez de Mendizabal N., Cendros J.M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the testosterone effects of triptorelin administered in sustained release formulations in patients with prostate cancer. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342(3):788–98. DOI: 10.1124/jpet.112.195560.
24. Bouchot O., Soret J.Y., Jacqmin D. et al. Three-month sustained-release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. *Horm Res* 1998;50(2):89–93. DOI: 10.1159/000023241.
25. Lebre T., Rouanne M., Hublarov O. et al. Efficacy of triptorelin pamoate 11.25 mg administered subcutaneously for achieving medical castration levels of testosterone in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2015;7(3):125–34. DOI: 10.1177/1756287215577329.
26. Lee C.R. Thrombosis and anti-thrombotic therapy. In: Wintrobe's clinical hematology. 9th edn. Eds.: G.R. Lee, T.C. Bithell, J. Foerster et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1993. 1533 p.
27. Gil T., Aoun F., Cabri P. et al. Triptorelin for the relief of lower urinary tract symptoms in men with advanced prostate cancer: results of a prospective, observational, grouped-analysis study. *Ther Adv Urol* 2017;9(7):179–90. DOI: 10.1177/1756287217712379.
28. Gil T., Aoun F., Cabri P. et al. A prospective, observational grouped analysis to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2015;7(3):116–24. DOI: 10.1177/1756287215574480.
29. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46(5):547–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
30. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083.

31. Geiges G., Harms T., Rodemer G. et al. Degarelix therapy for prostate cancer in a real-world setting: experience from the German IQUO (Association for Uro-Oncological Quality Assurance) Firmagon (R) registry. *BMC Urol* 2015;15:122. DOI: 10.1186/s12894-015-0116-4.
32. Mason M., Maldonado Pijoan X., Steidle C. et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix *versus* goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol* 2013;25(3):190–6. DOI: 10.1016/j.clon.2012.09.010.
33. Garnick M.B., Mottet N. New treatment paradigm for prostate cancer: abarelix initiation therapy for immediate testosterone suppression followed by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *BJU Int* 2012;110(4):499–504. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10708.x.
34. Iversen P., Damber J.E., Malmberg A. et al. Degarelix monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists plus anti-androgen flare protection in advanced prostate cancer: an analysis of two randomized controlled trials. *Ther Adv Urol* 2016;8:75–82.
35. Ahmadi H., Taari K., Ala-Opas M. et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:63–70. DOI: 10.2147/PROM.S52788.
36. Salonen A.J., Taari K., Ala-Opas M. et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63(1):111–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.040.
37. Garcia-Cruz E., Leibar-Tamayo A., Romero J. et al. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10(10):2529–38. DOI: 10.1111/jsm.12265.
38. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2(5):675–82. DOI: 10.1016/1047-2797(92)90012-f.
39. Pouliot M.C., Despres J.P., Nadeau A. et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41(7):826–34. DOI: 10.2337/diab.41.7.826.
40. Bradley M.C., Zhou Y., Freedman A.N. et al. Risk of diabetes complications among those with diabetes receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2018;29(8):785–91. DOI: 10.1007/s10552-018-1050-z.
41. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46. DOI: 10.1093/jnci/djp404.
42. Wang H., Sun X., Zhao L. et al. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: evidence from meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016;7(4):629–36. DOI: 10.1111/jdi.12472.
43. Nguyen P.L., Je Y., Schutz F.A. et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306(21):2359–66. DOI: 10.1001/jama.2011.1745.
44. O'Farrell S., Garmo H., Holmberg L. et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243–51. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1792.
45. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):386–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.039.
46. Gandaglia G., Sun M., Popa I. et al. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(3):e123–30. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.003.
47. Nanda A., Chen M.H., Braccioforte M.H. et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302(8):866–73. DOI: 10.1001/jama.2009.1137.
48. Hedlund P.O., Johansson R., Damber J.E. et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):346–53. DOI: 10.3109/00365599.2011.585820.
49. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–56. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
50. D'Amico A.V., Denham J.W., Crook J. et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2420–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3369.
51. Kintzel P.E., Chase S.L., Schultz L.M., O'Rourke T.J. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardio-vascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2008;28(12):1511–22. DOI: 10.1592/phco.28.12.1511.

Вклад авторов

К.М. Ньюшко, В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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: 18.11.2020. Принята к публикации: 12.12.2020.

Article submitted: 18.11.2020. Accepted for publication: 12.12.2020.

Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы

В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова

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

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

В представленном обзоре литературы рассмотрена проблема лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы и его связь с соматическими и герминальными мутациями генов, отвечающих за репарацию путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR). В августе 2020 г. олапариб был одобрен в России в качестве монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, после прогрессирования на фоне терапии новыми гормональными препаратами. Мы представили обзор основных клинических исследований эффективности, безопасности и переносимости олапариба при терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, HRR-мутации, BRCA, олапариб

Для цитирования: Матвеев В.Б., Халмурзаев О.А., Евсюкова О.И. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2020;16(4):197–206.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206



International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review

V.B. Matveev, O.A. Khalmurzaev, O.I. Evsyukova

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

The following review presents a problem of metastatic castration-resistant prostate cancer and its association with germline or somatic mutations in homologous recombination repair (HRR). In 2020, olaparib was approved in the Russian Federation as a monotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer with germline or somatic mutations of genes involved in DNA repair by homologous recombination, after progression on therapy with new hormonal drugs. We describe a review of the main olaparib clinical trials assessing its efficacy, safety and tolerance in metastatic castration-resistant prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, HRR mutations, BRCA, olaparib

For citation: Matveev V.B., Khalmurzaev O.A., Evsyukova O.I. International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):197–206. (In Russ.).

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин [1]. По данным А.Д. Каприна и соавт., распространенность РПЖ с 2009 по 2019 г. возросла с 68,1 до 176,3 случая на 100 тыс. населения, при этом удельный вес случаев РПЖ, выявленных на I–II стадии, за эти годы также несколько вырос (с 44,8 до 59,7 %) [2]. При этом если увеличение распространенности данного заболевания, вероятнее всего, обусловлено улучшением диагностики, то сохраняющийся малый охват пациентов с РПЖ ранних стадий вызывает опасения [1]. Из приведенной

статистики следует, что почти в 40 % случаев РПЖ выявляют на поздних стадиях, что существенно осложняет лечение и ухудшает прогноз для пациентов. Стоит отметить, что смертность от РПЖ за период с 2008 по 2018 г. увеличилась почти на 30 % [2].

Наибольшие трудности в лечении представляет кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), особенно его метастатическая форма (МКРРПЖ). Согласно результатам последних исследований у больных МКРРПЖ чаще, чем у пациентов с неметастатической формой РПЖ, обнаруживают мутации генов репарации повреждений ДНК путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR). Данные гены при отсутствии

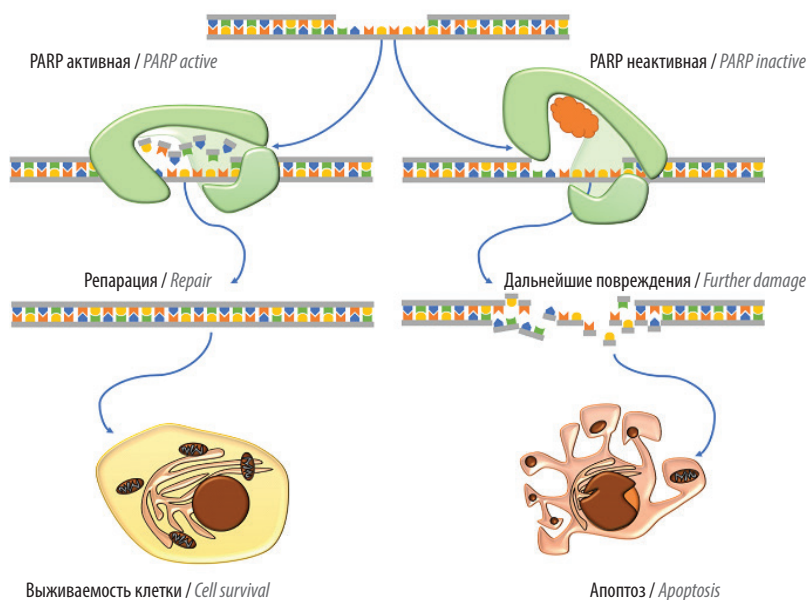
в них мутации обеспечивают высокоточный процесс репарации, который является ключевым для восстановления потенциально летальных двуцепочечных разрывов ДНК. Мутации ключевых генов, вовлеченных в процесс репарации (*BRCA2*, *BRCA1*, *CDK12*, *ATM*, *FANCD2*, *RAD51C*), обнаруживали у 20–30 % пациентов с мКРРПЖ [3, 4]. При этом у почти 3/4 пациентов с мКРРПЖ и выявленными мутациями отсутствует семейный анамнез РПЖ [5, 6]. В более раннем исследовании Е. Castro и соавт. проанализировали особенности опухолей и клинические исходы у 2019 пациентов с РПЖ (18 носителей мутаций *BRCA1*, 61 носитель мутаций *BRCA2* и 1940 пациентов без мутаций). Исследователи обнаружили, что у носителей мутаций *BRCA1/2* значительно чаще, чем у пациентов без мутаций, выявляли более агрессивно протекающий фенотип РПЖ: наличие данной мутации было ассоциировано с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 ($p = 0,00003$), прогрессированием до стадии Т3/Т4 ($p = 0,003$), вовлечением лимфатических узлов ($p = 0,00005$), а также с формированием отдаленных метастазов ($p = 0,005$). Авторы также установили, что мутации *BRCA* связаны с низкой выживаемостью больных на фоне стандартной терапии РПЖ: медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов без мутаций составила 12,9 года, в то время как у носителей мутаций — 8,1 года ($p = 1 \times 10^{-7}$) [7]. Сопоставимые результаты были получены и в более поздних исследованиях этих авторов [6, 8].

В связи с выявлением роли нарушения процесса репарации ДНК путем гомологичной репарации в развитии РПЖ был начат поиск соответствующей

таргетной терапии. Одним из ключевых ферментов, участвующих в процессе репарации, является поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимераза (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP), а именно ее изоформы PARP-1, -2 и -3. Изоформы PARP играют полифункциональную роль в различных клеточных процессах, в частности в процессах транскрипции, репликации и репарации ДНК, модификации структуры хроматина, клеточной пролиферации, рекомбинации, транскрипции, а также апоптоза. PARP прочно связывается с местами разрывов на цепи ДНК, катализирует реакцию аутополиАДФ-риболизирования, после чего отсоединяется от ДНК, предоставляя доступ другим ферментам репарации к месту разрыва для завершения репарации поврежденного участка (см. рисунок) [9, 10]. В связи с этим изучение ингибиторов PARP как потенциальных противоопухолевых препаратов приобрело большой научный интерес, в том числе при мКРРПЖ [11].

Олапариб является мощным ингибитором PARP-1, -2 и -3 человека. Связываясь с активным участком PARP, который уже присоединен с ДНК, олапариб предотвращает отсоединение фермента, тем самым блокируя доступ ферментов, осуществляющих репарацию путем удаления одиночных азотистых оснований, к месту разрыва цепи и, соответственно, блокируя ошибочную репарацию [12, 13].

Олапариб был впервые одобрен для клинического применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов



Роль поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP) в регуляции репарации поврежденных ДНК, выживаемости клеток и апоптоза
Role of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) in the regulation of DNA repair, cell survival, and apoptosis

США (Food and Drug Administration, FDA) [14] и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в конце 2014 г. [15], в России препарат применяется с 2016 г. [12].

Цель обзора — рассмотрение наиболее тяжелой с точки зрения лечения и неблагоприятной по прогнозу формы РПЖ — мКРППЖ — и обобщение результатов исследований эффективности, безопасности и переносимости противоопухолевого препарата олапариб в терапии данной патологии.

Мировой опыт применения олапариба в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Сведения об основных регистрационных клинических исследованиях олапариба, в ходе которых подробно изучали его профиль эффективности и безопасности, обобщены в таблице. Эффективность олапариба изучали в лечении не только РПЖ, но и других *BRCA*-ассоциированных ЗНО.

Проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование II фазы Study 42 — первое исследование эффективности препарата. В нем оценили эффективность монотерапии олапарибом в лечении распространенных рецидивирующих ЗНО с подтвержденными герминальными мутациями *BRCA1/2*. В исследовании приняли участие 298 пациентов в возрасте 29–79 лет (медиана возраста 56 лет) с различными ЗНО: раком яичников ($n = 178$), фаллопиевых труб ($n = 4$), первичным раком брюшины ($n = 11$), раком молочной железы ($n = 61$), грудной железы ($n = 1$), поджелудочной железы ($n = 23$), РПЖ ($n = 8$) и раком других локализаций ($n = 12$). Больным назначали непрерывную терапию 28-дневными курсами олапариба в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально. Терапию продолжали до прогрессирования заболевания. В случае токсичности дозу препарата могли снижать до 200 или 100 мг 2 раза в сутки или временно приостанавливать лечение. Первичной конечной точкой считали ответ опухоли в соответствии с критериями ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), при этом ответ должен был сохраняться не менее 28 сут. Оценку опухоли проводили до начала лечения и далее через каждые 2 цикла терапии. Вторичными конечными точками служили объективный ответ (у пациентов с измеримыми очагами при скрининге), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и длительность ответа [16].

Среди пациентов с РПЖ медиана количества предшествующих линий терапии составляла 2 курса, при этом у всех больных на фоне предшествующего гормонального лечения наблюдали прогрессию опухоли. Ответ опухоли на лечение олапарибом зарегистрировали у 4 (50 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 15,7–84,3) пациентов, при этом во всех случаях

отмечали частичный ответ. Стабилизацию заболевания в течение ≥ 8 нед наблюдали у 2 (25 %) мужчин, прогрессирование — у 2 (25 %) [16].

В последствии для оценки противоопухолевой активности олапариба в отношении мКРППЖ была проведена серия открытых многоцентровых, инициированных исследователями клинических исследований II фазы TOPARP-A и TOPARP-B, основной целью которых стало выявление предиктивных биомаркеров ответа на лечение ингибитором PARP у больных мКРППЖ [4, 17].

В проспективное исследование в одной группе TOPARP-A включали пациентов с гистологически подтвержденным мКРППЖ (у которых опухоль прогрессировала после 1 или 2 линий химиотерапии). В рамках данного исследования все больные получали олапариб в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Лечение продолжали до радиологического прогрессирования, явной клинической прогрессии опухоли, непереносимых побочных эффектов, отзыва согласия или смерти. В случае развития токсичности была предусмотрена возможность коррекции дозы. Первичной конечной точкой служила частота объективного ответа, которым считали любое из следующих событий: снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на ≥ 50 % от исходного или снижение количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с ≥ 5 на 7,5 мл крови исходно до < 5 на 7,5 мл крови во время лечения и сохранение результата по меньшей мере в течение 4 нед после терапии. Вторичными конечными точками были радиологическая ВБП (время до появления 2 новых очагов по данным скинтиграфии в сочетании с 2 дополнительными очагами при подтверждающем обследовании согласно критериям Рабочей группы по раку предстательной железы версии 2 (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2); время до прогрессирования согласно критериям RECIST версии 1.1 или смерти), ВБП, ОВ, время до увеличения уровня ПСА на ≥ 25 %, возрастание уровня ЦОК, безопасность олапариба. Оценку эффективности проводимого лечения выполняли каждые 12 нед с помощью данных компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии всего тела, а также измерения уровней ПСА и ЦОК. Для выявления потенциальных биомаркеров ответа на лечение проводили секвенирование ДНК свежих биопсийных образцов опухоли на наличие мутаций в генах репарации ДНК [4].

Всего в исследование были включены 50 пациентов в возрасте 40–79 лет (медиана возраста 67,5 года), у которых медиана времени с момента диагностики РПЖ составляла 5 лет. Все пациенты получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, однако 1 больной был потерян для дальнейшего наблюдения через 1 нед от начала лечения. Всем пациентам ранее была проведена хирургическая или медикаментозная кастрация, 50 % — радикальная простатэктомия или лучевая терапия. Наиболее распространенными химиотерапевтическими

средствами, получаемыми в ходе предшествующих курсов химиотерапии, были доцетаксел (100 %), абиратерона ацетат (96 %) и кабазитаксел (58 %). Объективный ответ на терапию олапарибом зарегистрировали у 33 % (95 % ДИ 20–48) пациентов, медиана продолжительности лечения олапарибом у данных больных составила ≥ 40 нед. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % отметили у 11 (22 %) из 49 мужчин. Медиана уровня ЦОК у пациентов до начала терапии составляла 37 клеток на 7,5 мл крови, на фоне проводимого лечения целевого снижения уровня ЦОК достигли 14 (29 %) из 49 больных. До начала лечения измеряемые образования по критериям RECIST версии 1.1 отмечали у 32 (65 %) мужчин, у 6 (19 %) из них терапия олапарибом привела к подтвержденному частичному ответу по данным рентгенологического обследования. Наиболее распространенными НЯ III или IV степени токсичности были анемия (20 %), усталость (12 %), лейкопения (6 %), тромбоцитопения (4 %) и нейтропения (4 %). Снижение дозы до 300 мг 2 раза в сутки по причине токсичности потребовалось 12 (26 %) пациентам, причем наиболее распространенным НЯ, которое стало поводом для коррекции дозы, была анемия. Временное прекращение лечения олапарибом из-за НЯ потребовалось 3 (6 %) мужчинам [4].

До начала лечения и в ходе него проводили биопсию опухоли у всех пациентов, при этом у 28 больных были взяты образцы опухоли из кости, у 22 — из метастазов в лимфатических узлах или внутренних органах. У 43 из 49 пациентов полученные образцы опухоли были пригодны для секвенирования. Аберрации в генах HRR выявляли приблизительно у 33 % пациентов [4].

Исследователи обнаружили, что у пациентов с выявленными аберрациями в генах HRR объективный ответ на терапию олапарибом был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов без аберраций, и составил 88 % (14 из 16 пациентов) против 5 % (2 из 33 пациентов). Медиана радиологической ВБП была статистически значимо больше у носителей мутации (9,8 мес против 2,7 мес; $p < 0,001$), как и медиана ОВ (13,8 мес против 7,5 мес; $p = 0,05$). У всех 7 пациентов с делецией *BRCA2* зарегистрировали снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, среди этих 7 пациентов измеряемые образования до начала лечения отмечали у 5 мужчин, и у всех них на фоне терапии олапарибом наблюдали частичный радиологический ответ. Среди 5 пациентов с мутациями *ATM* ответ на терапию олапарибом зафиксирован у 4 больных. Ответ на терапию также зарегистрировали у пациента с сочетанной мутацией *BRCA1* и *FANCA*, у пациента с биаллельной аберрацией *PALB2* и у пациента с биаллельной аберрацией *HDAC2* [4].

Исследование TOPARP-B, в отличие от TOPARP-A, являлось рандомизированным. Всего в период с апреля 2015 г. по август 2018 г. в исследование скринировали 711

пациентов в 17 исследовательских центрах Великобритании, из которых включили 98 мужчин с мКРРПЖ и вероятной патогенной мутацией или гомозиготной делецией в генах, отвечающих за репарацию повреждений ДНК путем гомологичной рекомбинации. Пациенты до начала исследования получили ранее 1–2 линии химиотерапии таксанами. Кроме того, критериями включения в исследование были уровень ЦОК ≥ 5 на 7,5 мл крови (за исключением пациентов с исходно измеримыми образованиями диаметром ≥ 2 см по данным компьютерной томографии) и уровень ПСА ≥ 2 нг/мл. В зависимости от назначенной дозы олапариба пациентов в соотношении 1:1 рандомизировали на 2 группы: пациенты 1-й группы получали препарат в дозе 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы — 400 мг 2 раза в сутки. Длительность одного цикла составляла 4 нед. Терапию продолжали до радиологического прогрессирования (определяли по критериям RECIST версии 1.1 для опухолей мягких тканей, при очагах в костях прогрессию диагностировали при появлении ≥ 2 очагов), непереносимой токсичности (по мнению исследователя) или отзыва согласия. Первичная конечная точка являлась составной и включала следующие исходы: объективный радиологический ответ (по критериям RECIST версии 1.1, модифицированным PCWG2), снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, снижение (конверсия) уровня ЦОК с ≥ 5 до < 5 на 7,5 мл крови [17].

Медианная продолжительность наблюдения в рамках исследования составила 24,8 мес. В обеих группах преобладали пациенты с аберрациями гена *BRCA1/2* (15 и 17 пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно), *ATM* (10 и 11 пациентов), *CDK15* (15 и 6 пациентов) и *PALB2* (3 и 4 пациента). Первичная конечная точка поддавалась оценке у 92 мужчин (по 46 пациентов в каждой группе), при этом у 70 (76 %) мужчин была возможна оценка по критериям RECIST, у 89 (97 %) — оценка динамики уровня ПСА, у 55 (60 %) — оценка уровня ЦОК. Достижение комбинированной первичной конечной точки зарегистрировали у 18 (39,1 %; 95 % ДИ 25,1–54,6) из 46 пациентов 1-й группы и у 25 (54,3 %; 95 % ДИ 39–69,1) из 46 пациентов 2-й группы, однако межгрупповое различие отсутствовало ($p = 0,14$). Объективный ответ по критериям RECIST отметили у 6 (16,2 %; 95 % ДИ 6,2–32,0) из 37 мужчин 1-й группы и у 8 (24,2 %; 95 % ДИ 11,1–42,3) из 33 мужчин 2-й группы, снижение уровня ПСА на ≥ 50 % — у 13 (30,2 %; 95 % ДИ 17,2–46,1) из 43 и у 17 (37,0 %; 95 % ДИ 23,2–52,5) из 46, конверсию уровня ЦОК — у 13 (48,1 %; 95 % ДИ 28,7–68,1) из 27 и у 15 (53,6 %; 95 % ДИ 33,9–72,5) из 28 пациентов соответственно. При анализе в подгруппах в зависимости от типа мутаций исследователи обнаружили, что наилучший ответ на терапию (при оценке составной первичной конечной точки и отдельных ее

компонентов, а также радиологической ВБП) был у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*. Среди 19 пациентов с мутациями *ATM* имели ответ на терапию 7 мужчин, среди 7 пациентов с мутациями *PALB2* — 4 [17].

Таким образом, результаты клинических исследований II фазы TOPARP-A и TOPARP-B подтвердили высокую противоопухолевую активность олапариба у больных мКРПЖ с мутацией в генах *HRR* [4, 17]. Полученные результаты согласуются с данными, которые опубликовали Y. Ma и соавт. [18].

В ходе другого клинического исследования II фазы Study 08, которое по дизайну являлось двойным слепым, изучали эффективность комбинации олапариба и абиратерона. Его проводили в 41 исследовательском центре в 11 странах, в том числе в России. В период с ноября 2014 г. по июль 2015 г. в исследование были включены 142 пациента с мКРПЖ, которых рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 71$; медиана возраста 70 (65–75) лет) получали лечение комбинацией абиратерона в дозе 1000 мг 1 раз в сутки и олапариба 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы ($n = 71$; медиана возраста 67 (62–74) лет) — монотерапию абиратероном 1000 мг 1 раз в сутки (с плацебо олапариба). Оба препарата принимали внутрь. Первичной конечной точкой в данном исследовании служила радиологическая ВБП, которую рассчитывали от момента рандомизации до момента радиологического прогрессирования по критериям RECIST версии 1.1 для мягких тканей и PCWG2 для очагов в костях. Кроме этого, изучали наличие мутаций в следующих генах: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L* [19].

Медиана времени наблюдения составила 15,6 мес в 1-й группе и 24,5 мес во 2-й. За указанный период радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 46 (65 %) и 54 (76 %) мужчин 1-й и 2-й групп соответственно. Медиана радиологической ВБП у пациентов 1-й группы составила 13,8 мес (95 % ДИ 10,8–20,4), у пациентов 2-й группы — 8,2 мес (95 % ДИ 5,5–9,7), межгрупповое различие достигло статистической значимости (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % ДИ 0,44–0,97; $p = 0,034$) [19].

Наличие мутации *HRR* выявили у 11 (15 %) и 10 (14 %) мужчин 1-й и 2-й групп соответственно. В 1-й группе обнаружили мутации *ATM* ($n = 3$), *BRCA2* ($n = 2$), *CDK12* ($n = 2$), *CHEK2* ($n = 2$), *BRIP1* ($n = 1$) и *CHEK1* ($n = 1$), во 2-й — *ATM* ($n = 4$), *BRCA2* ($n = 4$), *CDK12* ($n = 1$) и *PALB2* ($n = 1$). Исследователи провели дополнительный анализ в подгруппах пациентов с мутациями *HRR* и определили, что радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 8 (73 %) из 11 пациентов 1-й группы и у 7 (70 %) из 10 пациентов 2-й группы, при этом медиана радиологической ВБП составила 17,8 мес (95 % ДИ 2,9–27,6)

и 6,5 мес (95 % ДИ 2,7 — не достигнут) у мужчин 1-й и 2-й групп соответственно [19].

Таким образом, по результатам проведенного исследования авторы заключили, что комбинация олапариба и абиратерона более эффективна в лечении мКРПЖ, чем монотерапия абиратероном, что проявляется в первую очередь более длительной радиологической ВБП. Однако данная схема лечения характеризуется более высокой токсичностью [19].

Поскольку в предшествующем исследовании Study 08 [19] высокую эффективность сочетанного применения олапариба и абиратерона обнаружили и у пациентов с мКРПЖ без мутаций *HRR*, данную комбинацию продолжили изучать в исследовании III фазы (PROpel, NCT01972217) [20, 21]. Проводимое в настоящий момент исследование по дизайну также является двойным слепым, плацебоконтролируемым, международным (около 200 исследовательских центров в 20 странах). В исследование планируется включение приблизительно 720 пациентов с мКРПЖ, которые ранее не получали химио- или гормонотерапию по поводу данного заболевания. Больных рандомизируют в соотношении 1:1 на 2 группы: пациенты 1-й группы будут получать олапариб в дозе 300 мг 2 раза/сут + абиратерон 1000 мг 1 раз/сут, пациенты 2-й группы — плацебо олапариба + абиратерон по аналогичной схеме. Кроме этого, мужчины обеих групп будут получать преднизон/преднизолон 5 мг 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой в данном исследовании также является радиологическая ВБП. Показатель рассчитывают как время от рандомизации до момента радиологического прогрессирования по критериям RECIST версии 1.1 для мягких тканей и PCWG3 для очагов в костях или до момента смерти от любой причины (в зависимости от того, что произойдет первым). В ходе исследования изучают целый ряд вторичных конечных точек, включая время до появления болевых ощущений (в том числе до появления потребности в использовании опиоидных анальгетиков), ОВ и др. В исследовании также планируется изучение *HRR*-статуса пациентов и фармакокинетических взаимодействий абиратерона и олапариба [20, 21].

Результаты последнего проведенного клинического исследования олапариба были опубликованы в 2020 г. J. de Bono и соавт. представили результаты проспективного рандомизированного открытого клинического исследования III фазы PROfound (NCT02987543) по сравнению эффективности энзалутамида, абиратерона и олапариба в лечении пациентов с мКРПЖ и альтерацией генов *HRR*. В исследовании приняли участие 387 пациентов, которых в зависимости от типа выявленных мутаций распределили в 2 когорты. В когорту А включили 245 больных с альтерациями в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*, в когорту В — 142 пациентов с наличием 1 альтерации в других генах *HRR* (*BRIP1*, *BARD1*,

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
Study 42, II фаза, проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование [16] Study 42, phase II, prospective multicenter non-randomized [16]	298 пациентов с различными распространенными рецидивирующими злокачественными новообразованиями, 8 из которых с РПЖ 298 patients with various advanced recurrent malignancies; 8 of them with PCa	Герминальные мутации <i>BRCA1/2</i> – 100 % Germline mutations in the <i>BRCA1/2</i> genes – 100 %	Все больные получали непрерывную терапию 28-дневными курсами олапарибы в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально до прогрессирования заболевания All patients received 400 mg of oral olaparib 2 times a day given in 28-day courses until disease progression	Ответ опухоли на лечение зарегистрировали у 4 (50 %) пациентов с РПЖ Partial response to treatment was observed in 4 (50 %) patients with PCa
TOPARP-A (NCT01682772), II фаза, открытое многоцентровое нерандомизированное иницированное исследование исследователем [4] TOPARP-A (NCT01682772), phase II, open-label multicenter non-randomized investigator-driven [4]	50 пациентов с мКРПЖ 50 patients with mCRPC	Аберрации в генах репарации ДНК выявили у 16 (33 %) пациентов: аберрации в гене <i>BRCA2</i> – у 7 (14 %), в гене <i>ATM</i> – у 5 (10 %). Также выявили единичные случаи мутаций в генах <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> и <i>HDAC2</i> Aberations in the DNA repair genes were detected in 16 patients (33 %), including aberrations in the <i>BRCA2</i> gene in 7 patients (14 %) and in the <i>ATM</i> gene in 5 patients (10 %). There were also few patients with mutations in the <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> , and <i>HDAC2</i> genes	Все больные получали олапариб в дозе 400 мг 2 раза в сутки All patients received 400 mg of olaparib 2 times a day	Объективный ответ на терапию олапарибом зарегистрировали у 33 % пациентов. Уменьшение уровня ПСА на ≥ 50 % – у 11 (22 %) из 49 мужчин. У пациентов с выявленными аберрациями объективный ответ на терапию олапарибом был значимо ($p < 0,001$) лучше, чем у пациентов без аберраций, и составил 88 % (14 из 16 пациентов) против 5 % (2 из 33 пациентов) Objective response to olaparib was registered in 33 % of patients. PSA decrease ≥ 50 % was observed in 11 out of 49 men (22 %). In patients with identified aberrations, the objective response rate to olaparib was significantly higher than that in patients without aberrations; 88 % (14 out of 16 patients) versus 5 % (2 out of 33 patients) ($p < 0,001$)
TOPARP-B, II фаза, открытое многоцентровое нерандомизированное иницированное исследование [17] TOPARP-B, phase II, open-label multicenter randomized investigator-driven [17]	98 пациентов с мКРПЖ и патогенной мутацией или гомозиготной делецией в генах HRR 98 patients with mCRPC and pathogenic mutation or homozygous deletion in HRR genes	Мутации <i>BRCA1/2</i> – 30,6 и 34,7 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно; <i>ATM</i> – 20,4 и 22,4 % пациентов; <i>CDK15</i> – 30,6 и 12,2 % пациентов; <i>PALB2</i> – 6,1 и 2,0 % пациентов соответственно <i>BRCA1/2</i> mutations were identified in 30,6 % and 34,7 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>ATM</i> mutations were identified in 20,4 % and 22,4 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>CDK15</i> mutations were identified in 30,6 % and 12,2 % of patients in groups 1 and 2 respectively; <i>PALB2</i> mutations were identified in 6,1 % and 2,0 % of patients in groups 1 and 2 respectively;	Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали олапариб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы – 400 мг 2 раза в сутки. Терапию продолжали до радиологического прогрессирования, непереносимой токсичности или отзыва согласия Patients were randomized in two groups with a ratio of 1:1 to receive 300 mg of olaparib 2 times a day (group 1) or 400 mg of olaparib 2 times a day (group 2). Therapy was continued until radiological progression, intolerant toxicity, or withdrawal of consent	Первичная конечная точка являлась составной и включала следующие исходы: объективный радиологический ответ, снижение уровня ПСА на ≥ 50 % от исходного, снижение (конверсия) уровня циркулирующих опухолевых клеток с ≥ 5 до < 5 на 7,5 мл крови. Достижение комбинированной первичной конечной точки зарегистрировали у 18 (39,1 %) из 46 пациентов 1-й группы и у 25 (54,3 %) из 46 пациентов 2-й группы, межгрупповое различие отсутствовало ($p = 0,14$) The primary endpoint was a composite of objective radiological response, PSA decrease ≥ 50 % from baseline, decrease (conversion) in the level of circulating tumor cells from ≥ 5 to < 5 cells per 7,5 mL. The primary endpoint was achieved in 18 out of 46 patients from group 1 (39,1 %) and 25 out of 46 patients from group 2 (54,3 %) with no significant difference between the groups ($p = 0,14$)

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
Study 08 (NCT01972217), II фаза, многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое [19] Study 08 (NCT01972217), phase II, multicenter double-blind randomized placebo-controlled [19]	142 пациента с мКРПЖ 142 patients with mCRPC	Наличие мутаций HRR выявили у 15 и 14 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно; <i>BRCA2</i> – 2,8 и 5,6 % пациентов; <i>ATM</i> – 4,2 и 5,6 % пациентов; <i>CDK12</i> – 2,8 и 1,4 % пациентов соответственно. Также в 1-й группе у 2,8 % пациентов обнаружили мутацию <i>CHEK2</i>, по 1,4 % – мутации <i>BRIP1</i> и <i>CHEK1</i>. Во 2-й группе также зарегистрировали мутацию <i>PALB2</i> у 1,4 % пациентов HRR gene mutations were detected in 15 % and 14 % of patients from groups 1 and 2, respectively. <i>BRCA2</i> mutations were found in 2.8 % and 5.6 % of patients; <i>ATM</i> mutations were found in 4.2 % and 5.6 % of patients; <i>CDK12</i> mutations were found in 2.8 % and 1.4 % of patients, respectively. In group 1, 2.8 % of patients had <i>CHEK2</i> mutations; 1.4 % of patients had <i>BRIP1</i> mutations; and 1.4 % had <i>CHEK1</i> mutations. In group 2, 1.4 % of patients had <i>PALB2</i> mutations	Пациентов рандомизировали на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 71$) получали лечение комбинацией абиратерона 1000 мг 1 раз в сутки и олапариба 300 мг 2 раза в сутки, пациенты 2-й группы ($n = 71$) – монотерапию абиратероном 1000 мг 1 раз в сутки (с плацебо олапариба) Patients were randomized in two groups to receive 1000 mg of abiraterone once a day plus 300 mg of olaparib twice a day (group 1; $n = 71$) or 1000 mg of abiraterone once a day plus placebo (instead of olaparib; group 2; $n = 71$)	Радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 46 (65 %) и 54 (76 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Медиана радиологической ВБП у пациентов 1-й группы составила 13,8 мес (95 % ДИ 10,8–20,4), у пациентов 2-й группы – 8,2 мес (95 % ДИ 5,5–9,7). При анализе в подгруппах пациентов с мутациями HRR определили, что радиологическое прогрессирование или смерть зарегистрировали у 8 (73 %) из 11 пациентов 1-й группы и у 7 (70 %) из 10 пациентов 2-й группы, при этом медиана радиологической ВБП составила 17,8 мес у пациентов 1-й группы и 6,5 мес у пациентов 2-й группы Radiological progression or death was registered in 46 (65 %) and 54 (76 %) patients of groups 1 and 2, respectively. Median radiological PFS was 13.8 months in patients from group 1 (95 % CI 10.8–20.4 months) and 8.2 months (95 % CI 5.5–9.7 months) in patients from group 2. Among patients with HRR mutations, radiological progression or death was registered in 8 out of 11 patients from group 1 (73 %) and in 7 out of 10 patients from group 2 (70 %); median radiological PFS was 17.8 months in group 1 and 6.5 months in group 2
PROfound (NCT02987543), III фаза, перекрестное рандомизированное открытое [22] PROfound (NCT02987543), phase III, prospective randomized open-label [22]	387 пациентов с мКРПЖ и альтерациями генов HRR 387 patients with mCRPC and HRR gene alterations	В когорту А включили 245 больных с альтерациями в генах <i>BRCA1</i> (5 % от общего числа в когорте), <i>BRCA2</i> (49 %) или <i>ATM</i> (37 %), в когорту В – 142 пациента с наличием 1 альтерации в других генах HRR (<i>BRIP1</i>, <i>BAIRD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> или <i>RAD54L</i>) Cohort A included 245 patients with <i>BRCA1</i> (5 % from the total number of patients in this cohort), <i>BRCA2</i> (49 %) or <i>ATM</i> (37 %) gene alterations. Cohort B included 142 patients with 1 alteration in other genes (<i>BRIP1</i>, <i>BAIRD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i>, or <i>RAD54L</i>)	Пациенты 1-й группы получали олапариб 300 мг 2 раза в сутки (162 больных когорты А и 94 больных когорты В), пациентам 2-й группы по усмотрению лечащего врача назначали или энзалутамид 160 мг/сут, или абиратерон 1000 мг/сут + преднизолон 5 мг 2 раза в сутки Patients from group 1 received 300 mg of olaparib 2 times a day (162 patients of cohort A and 94 patients of cohort B); patients from group 2 received either 160 of enzalutamide daily or 1000 mg abiraterone daily + 5 mg of prednisone 2 times a day (investigator choice)	Среди носителей <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> или <i>ATM</i> (когорта А) лечение олапарибом было ассоциировано со значительным более высокой выживаемостью ($p < 0,001$), чем лечение энзалутамидом или абиратероном: медиана ВБП в 1-й и 2-й группах составила 7,4 и 3,6 мес соответственно, а доля пациентов с зарегистрированной ВБП через 12 мес от начала лечения – 28,11 и 9,4 % соответственно Объективный ответ на терапию зарегистрировали у 33 % пациентов 1-й группы и только у 2 % пациентов 2-й группы. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % произошло у 43 % пациентов 1-й группы и у 8 % больных 2-й группы. Медиана общей выживаемости была также выше у пациентов 1-й группы: 18,5 мес против 15,1 мес ($p = 0,02$) In carriers of <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> or <i>ATM</i> mutations (cohort A), olaparib ensured significantly higher survival ($p < 0.001$) than enzalutamide or abiraterone: median PFS in groups 1 and 2 was 7.4 and 3.6 months, respectively; 12-month PFS rate was 28.11 % and 9.4 % in groups 1 and 2, respectively. Objective response to therapy was registered in 33 % of patients from group 1 and only in 2 % of patients from group 2. PSA decrease ≥ 50 % was observed in 43 % of patients from group 1 and 8 % of patients from group 2. Median overall survival was also higher in group 1 than in group 2: 18.5 months versus 15.1 months ($p = 0.02$)

Исследование, фаза, дизайн, ссылка Study, phase, design, reference	Популяция Study population	Статус HRR HRR status	Терапия Therapy	Основные результаты Main results
PROpel (NCT01972217), III фаза, двойное слепое плацебо-контролируемое международное. Проводится в настоящее время PROpel (NCT01972217), phase III, double-blind placebo-controlled international. In progress	В исследование планируется включение приблизительно 720 пациентов с мКРРПЖ It is planned to enroll approximately 720 patients with mCRPC	Изучение HRR-статуса будет проводиться в рамках исследования HRR status will be analyzed in this trial	Больных рандомизируют на 2 группы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы будут получать олапариб 300 мг 2 раза в сутки + абиратерон 1000 мг 1 раз в сутки, пациенты 2-й группы – плацебо олапариба + абиратерон по аналогичной схеме Patients will be randomized in two groups with a ratio of 1:1 to receive 300 mg of olaparib 2 times a day plus 1000 mg of abiraterone once a day (group 1) or 1000 mg of abiraterone once a day plus placebo (instead of olaparib)	Исследование проводится в настоящий момент The trial is in progress

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал.

Note. PCa – prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate specific antigen; PFS – progression-free survival; CI – confidence interval.

CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В зависимости от назначенного лечения больных рандомизировали в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали олапариб 300 мг 2 раза в сутки (162 больных когорты А и 94 больных когорты В), пациентам 2-й группы по усмотрению лечащего врача назначали или энзалутамид 160 мг/сут, или абиратерон 1000 мг/сут + преднизолон 5 мг 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой считали ВБП (по критериям RECIST версии 1.1), подтвержденную рентгенологически, при централизованной оценке независимым заслепленным экспертом [22].

Исследователи выявили, что среди носителей *BRCA1, BRCA2* или *ATM* (когорты А) лечение олапарибом было ассоциировано со значительно более высокой выживаемостью ($p < 0,0014$; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,47), чем лечение энзалутамидом или абиратероном: медиана ВБП в 1-й и 2-й группах составила 7,4 и 3,6 мес, а доля пациентов с зарегистрированной ВБП через 12 мес от начала лечения – 28,11 и 9,4 % соответственно. При этом при сравнении совокупности данных по обоим когортам (т.е. пациентам с любой мутацией HRR) различие также оставалось статистически значимым в пользу олапариба ($p < 0,0001$). Объективный ответ на терапию зарегистрировали у 33 % пациентов 1-й группы и только у 2 % больных 2-й группы. Снижение уровня ПСА на ≥ 50 % произошло у 43 % пациентов 1-й группы и у 8 % больных 2-й группы. Медиана ОВ была также выше у пациентов 1-й группы: 18,5 мес против 15,1 мес (ОР смерти 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,97; $p = 0,02$) [22].

Заключение

Рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием, при этом у пациентов с мКРРПЖ наиболее часто выявляют мутации генов, отвечающие за репарацию путем гомологичной рекомбинации (HRR), особенно мутации *BRCA1/2*. В связи с этим было предположено, что препараты, дополнительно блокирующие механизмы репарации, могут быть эффективны в лечении таких пациентов. Олапариб – мощный ингибитор PARP – фермента, контролирующего репарацию ДНК. При связывании с ДНК он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем гомологичной рекомбинации (за счет инактивации генов, прямо или косвенно участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, таких как *BRCA1, BRCA2, ATM, CDK12* и др.), двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с внесением

в ДНК большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких циклов репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, которые изначально несут большую мутационную нагрузку по сравнению с нормальными клетками.

В ряде клинических исследований II–III фазы олапариб продемонстрировал высокую эффективность в лечении мКРППЖ, особенно при наличии подтвержденных мутаций HRR.

По результатам исследования Study 42, серий исследований TOPARP и исследования PROfound доказана высокая эффективность монотерапии олапарибом при лечении пациентов с мКРППЖ и альтерацией генов HRR. В августе 2020 г. олапариб был одобрен в России

в качестве монотерапии мКРППЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, после прогрессирования на фоне терапии новыми гормональными препаратами [23]. Проводимое в настоящее время исследование PROpel расширит спектр знаний об олапарибе. Предполагается, что комбинация олапариба с абиратероном может быть также высокоэффективна в лечении пациентов с мКРППЖ без носительства мутаций HRR, что в первую очередь будет выражаться в улучшении клинических исходов у данных пациентов, способствовать более длительному периоду ВБП и увеличению ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество онкоурологов, Российское общество клинической онкологии. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. [Prostate cancer. Clinical guideline. Russian Society of Urologists, Russian Association of Oncologists, Russian Association of Oncological Urology, Russian Society of Clinical Oncology. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Mateo J., Carreira S., Seed G. et al. Genomic profiling of primary prostate tumors from patients who develop metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). American Society of Clinical Oncology, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5013.
4. Mateo J., Boysen G., Barbieri C.E. et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. Eur Urol 2017;71(3):417–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.037.
5. Nicolosi P., Ledet E., Yang S. et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. JAMA Oncol 2019;5(4):523–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6760.
6. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358.
7. Castro E., Goh C., Olmos D. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
8. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. Eur Urol 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
9. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы. Русский медицинский журнал 2017;25(16):1172–4. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravcov I.B., Fastovec S.V. PARP inhibitors are a new area in the treatment of breast cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2017;25(16):1172–4. (In Russ.)].
10. Morales J.C., Li L., Fattah F.J. et al. Review of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2014;24(1):15–28. DOI: 10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2013006875.
11. Dziadkowiec K.N., Gąsiorowska E., Nowak-Markwitz E., Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. Prz Menopauzalny 2016;15(4):215–9. DOI: 10.5114/pm.2016.65667.
12. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 Линпарза® (олапариб), капсулы, 50 мг, производства AstraZeneca UK (Великобритания) [Internet]. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b450c3e5-ff97-4d8d-b490-f12cc9c240a5&t=. [Registration certificate LP-003716 dated 11.07.2016 for Lynparza® (olaparib), 50-mg capsules, manufactured by AstraZeneca UK (UK) [Internet]. State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b450c3e5-ff97-4d8d-b490-f12cc9c240a5&t=. (In Russ.)].
13. AstraZeneca Canada Inc. Product monograph. Lynparza®. Olaparib Tablets, 100 mg and 150 mg, oral [Internet]. 2020. Available at: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/lynpazra-tablets-product-monograph-en.pdf>.
14. Olaparib (Professional Patient Advice) [Internet]. Drugs.com. Available at: <https://www.drugs.com/ppa/olaparib.html>.
15. EMA. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). 2018.
16. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib

- monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
17. Mateo J., Porta N., Bianchini D., McGovern U. et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
 18. Ma Y., He L., Huang Q. et al. Response to olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer with germline *BRCA2* mutation: a case report. *BMC Med Gen* 2018;19(1):185. DOI: 10.1186/s12881-018-0703-9.
 19. Clarke N., Wiechno P., Alekseev B. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6.
 20. Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A. et al. PROpel: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(7):suppl.
 21. Study on olaparib plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer [Internet]. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>.
 22. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
 23. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изменения 2 от 03.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Linparza, film-coated tablets, 100 and 150 mg (ЛП-005941 dated 11.26.2019), taking into account change 2 dated 11.03.2020. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, О.А. Халмурзаев, О.И. Евсюкова: планирование, поиск литературы, написание обзора.

Authors' contributions

V.B. Matveev, O.A. Khalmurzaev, O.I. Evsyukova: planning, literature search, and writing of this review.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>

О.И. Евсюкова / O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>

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: 16.11.2020. Принята к публикации: 17.12.2020.

Article submitted: 16.11.2020. Accepted for publication: 17.12.2020.

Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы

С.А. Рева¹, А.А. Люблинская¹, Д.Г. Прохоров², К.Г. Пыгамов¹, А.Г. Тюрин¹, А.М. Сычева¹, 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;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Алена Алексеевна Люблинская 7505898@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире у мужчин. Наиболее часто РПЖ метастазирует в лимфатические узлы и кости. Тестикулярный метастаз в большинстве случаев обнаруживается случайно при хирургической кастрации.

В настоящей статье представлен первый в отечественной литературе клинический случай симптомного метастаза РПЖ в яичко с поражением контралатерального придатка яичка у пациента 62 лет. Пациенту была выполнена орхофуникулэктомия справа и орхэктомия слева. Гистологическое заключение показало макрометастаз РПЖ в правое яичко и левый придаток яичка. Метастатическое поражение яичек и придатков яичек при РПЖ нетипично. В случае прогрессирования после радикального лечения распространенного процесса необходимо помнить о возможности тестикулярного метастазирования РПЖ. Динамическое наблюдение за пациентом с РПЖ должно включать обязательный осмотр органов мошонки.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестикулярный метастаз, метастаз в придаток яичка

Для цитирования: Рева С.А., Люблинская А.А., Прохоров Д.Г. и др. Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2020;16(4):207–12.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-207-212



Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review

S.A. Reva¹, A.A. Lyublinskaya¹, D.G. Prokhorov², K.G. Pygamov¹, A.G. Tyurin¹, A.M. Sycheva¹, 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;

²Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granova, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer (PCa) is a second of the most commonly diagnosed carcinoma in the male population. Usually sites of secondary lesions are lymph nodes and bones. Most cases of testicular metastases are incidentally diagnosed after orchiectomy.

We present a case of 62-year-old man with metastatic castration-resistant PCa and symptomatic testicular metastasis with contralateral epididymal metastasis. Right site radical orchiectomy and left site orchiectomy was performed. The pathology report identified PCa metastases in the right testis and in the left epididymis.

Testicular and epididymal metastases are uncommon in PCa. Therefore, a testicular physical examination is necessary for patients with PCa. Physicians have to keep in mind the possibility of testicular metastasis in cases of biochemical recurrence and progression of the disease.

Key words: prostate cancer, testicular metastases, epididymal metastases

For citation: Reva S.A., Lyublinskaya A.A., Prokhorov D.G. et al. Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):207–12. (In Russ.).

Введение

Аденокарцинома предстательной железы является одной из наиболее распространенных опухолей у мужского населения. Наиболее часто рак предстательной железы

(РПЖ) метастазирует в лимфатические узлы и кости, реже — в легкие, печень и надпочечники [1]. Метастазы РПЖ в яичко встречаются редко, в литературе описано около 200 таких случаев [2]. Еще более редкими

ситуациями являются метастатический процесс в придатке и симультанное поражение яичка и придатка [3].

Мы сообщаем о случае сочетанного симптомного тестикулярного метастаза с контралатеральным поражением придатка яичка у пациента с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ через 4 года после радикальной простатэктомии. Ранее в отечественной литературе подобных сообщений представлено не было.

Клинический случай

Пациент, 62 лет, поступил в Научно-исследовательский центр урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова первично, до этого находился на лечении в различных медицинских учреждениях г. Санкт-Петербурга. При поступлении больной предъявлял жалобы на чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, затрудненное мочеиспускание, периодическую примесь крови в моче, увеличение и болезненность правого яичка на протяжении полугода.

Из анамнеза известно, что с октября 2015 г. пациент наблюдался у уролога по поводу дизурических явлений при исходном уровне общего простатического специфического антигена (ПСА) 3,6 нг/мл. В феврале 2016 г. в связи с повышением уровня ПСА до 9 нг/мл и пальпируемым ректально узловым образованием была выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение: ацинарная аденокарцинома предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). По результатам предоперационного обследования данных о наличии местнораспространенного процесса, регионарных и отдаленных метастазов не получено. Установлена II стадия заболевания cT2bN0M0. В апреле 2016 г. пациенту была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия со стандартной лимфодиссекцией. Послеоперационный диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT3aN1M0R1, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5). По результатам молекулярно-генетического тестирования (BRCA15383 insC, BRCA14153delA, BRCA1185delAG, BRCA1 G1706E, BRCA1 C61G, BRCA12080delA, BRCA13875del4, BRCA2617delT) мутаций не обнаружено. В послеоперационном периоде уровень ПСА превышал 0,2 нг/мл. При остеосцинтиграфии через 1 мес после операции выявлено метастатическое поражение скелета, начата андроген-депривационная терапия препаратами группы агонистов лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона.

В 2018 г. на фоне кастрационного уровня тестостерона у больного было отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения уровня ПСА до 7,7 нг/мл, обнаружения местного рецидива и поражения тазовых лимфатических узлов по результатам магнитно-резонансной томографии, а также очагов в легких, вероятно вторичного генеза, по данным компьютерной томографии. Диагностирован этап кастрационной резистентности, начата 1-я линия терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ по схеме

доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед + преднизолон 10 мг/сут перорально ежедневно на фоне постоянной андроген-депривационной терапии. Было проведено 10 циклов терапии, отмечены снижение уровня ПСА до 0,9 нг/мл, стабилизация метастатических очагов по результатам остеосцинтиграфии и компьютерной томографии. В январе 2020 г. при очередном контрольном обследовании у пациента были выявлены новый очаг в Th11 по данным остеосцинтиграфии и увеличение шейных, надключичных и забрюшинных лимфатических узлов на фоне возрастания уровня ПСА до 6,6 нг/мл.

Пациент поступил в Научно-исследовательский центр урологии в целях купирования макрогематурии и выполнения хирургической кастрации.

При пальцевом ректальном исследовании у больного определяется очаг хрящевидной плотности в ложе удаленной предстательной железы. При обследовании органов мошонки обнаружено, что правое яичко увеличено в размере, плотное, незначительно болезненное, без очагов флуктуации; гиперемии кожи мошонки нет. Левое яичко уменьшено в размере, обычной консистенции. При ультразвуковом исследовании органов мошонки в правом яичке выявлено гипэхогенное образование размером 31 × 22 мм с усиленным кровотоком. Уровни альфа-фетопротеина, лактатдегидрогеназы и хорионического гонадотропина человека в пределах референсных значений. С гемостатической целью в марте 2020 г. пациенту были выполнены паллиативная трансуретральная резекция ткани в зоне везикуретрального анастомоза (рис. 1), правосторонняя орхофуникулэктомия и левосторонняя орхэктомия (рис. 2). Последняя была

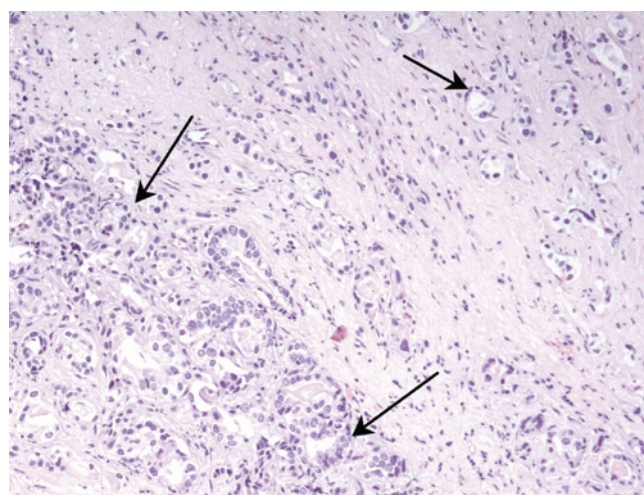


Рис. 1. Микропрепарат ткани после трансуретральной резекции опухоли в области везикуретрального анастомоза: в фиброзной ткани определяются опухолевые структуры, типичные для ацинарной карциномы предстательной железы (показаны стрелками) (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 1. Microslide. Tissue after transurethral resection of vesicourethral anastomosis: tumor elements in fibrosis tissue typical for adenocarcinoma of prostate (black arrows) (hematoxylin and eosin, ×100)

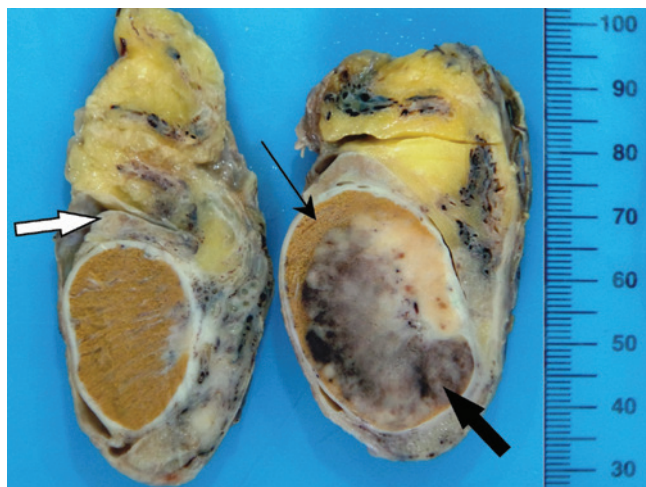


Рис. 2. Макропрепарат: справа правое яичко с опухолевым узлом (толстая черная стрелка), субтотально замещающим ткань органа (тонкая черная стрелка); слева левое яичко обычного строения, в области придатка определяется опухолевый узел (толстая белая стрелка)

Fig. 2. Macrodrug. On the right right testis with tumor (thick black arrow), normal tissue of testis (thin black arrow). On the left normal left testis, epididymis with cancer nodule (thick white arrow)

проведена в целях хирургической кастрации. При гистологическом исследовании образования в правом яичке (рис. 3а) и придатке левого яичка (рис. 4а) выявлены структуры, характерные для ацинарной карциномы предстательной железы, — построенные из клеток с эозинофильной, местами зернистой цитоплазмой и умеренно выраженным ядерным полиморфизмом. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия специфического маркера α -метилацил-КоА-рацемазы (AMACR), реакция с антителами к плацентарной щелочной фосфатазе (PLAP) в клетках опухоли отсутствует (рис. 3б, в, 4б, в). Морфология и иммунофенотип опухолевых узлов в правом яичке и придатке левого яичка соответствуют вторичному (метастатическому) поражению.

В настоящее время у пациента начата 2-я линия лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ.

Обзор литературы

Проведенный нами анализ базы данных PubMed выявил 43 публикации с описанием метастатического поражения яичка при РПЖ, из них 4 статьи о сочетанном

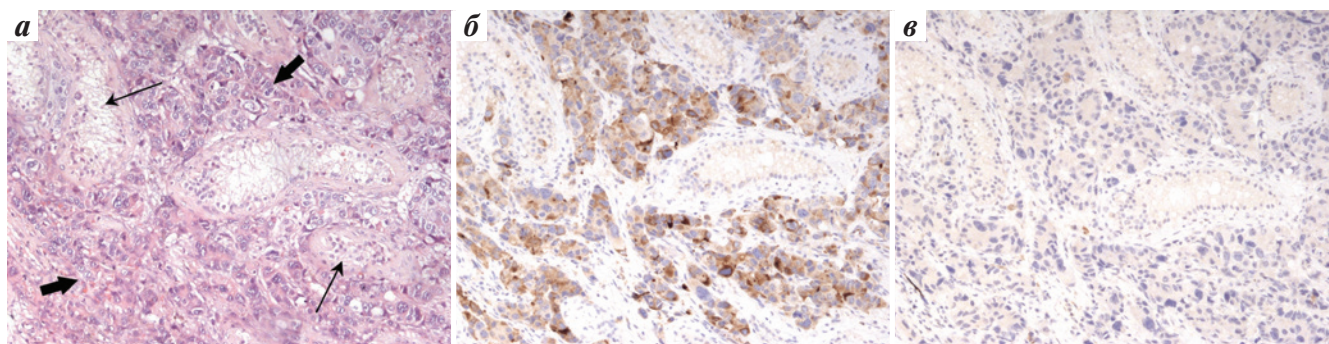


Рис. 3. Микропрепараты правого яичка. Среди солидных структур метастаза рака предстательной железы (толстые стрелки) остатки ткани яичка представлены семенными канальцами с явлениями атрофии без признаков сперматогенеза (тонкие стрелки). Окраска гематоксилином и эозином (а), иммуногистохимические реакции с антителами к AMACR (б), PLAP (в), $\times 100$

Fig. 3. Microslides right testis. Metastasis of adenocarcinoma from the prostate (thick arrows), normal tissue presented by atrophic seminiferous tubules without spermatogenesis. Hematoxylin and eosin (a), immunohistochemically positive for AMACR (b), negative for PLAP (c), $\times 100$

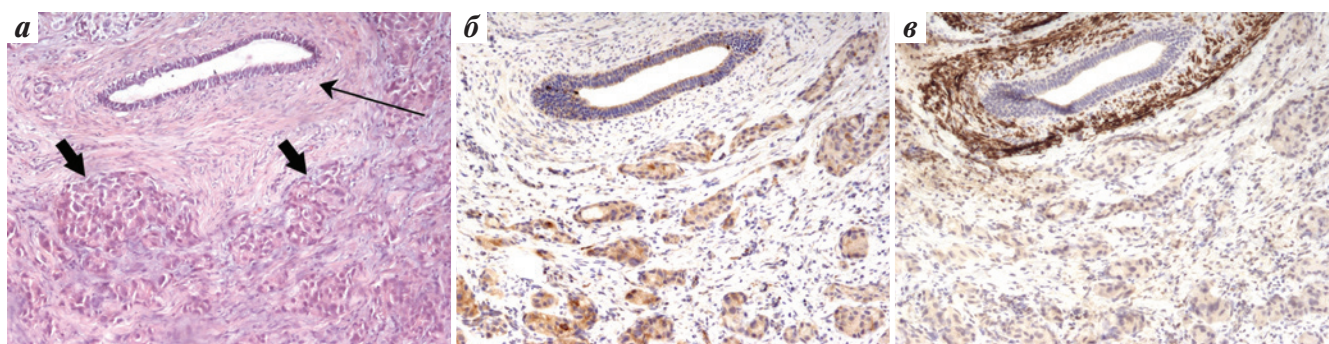


Рис. 4. Микропрепараты придатка левого яичка. Структуры макрометастаза ацинарной карциномы предстательной железы (толстые стрелки), структуры придатка (тонкая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином (а), иммуногистохимические реакции с антителами к AMACR (б), PLAP (в), $\times 100$

Fig. 4. Microslides left epididymis. Tissue of adenocarcinoma from the prostate (thick arrows), normal tissue (thin arrow). Hematoxylin and eosin (a), immunohistochemically positive for AMACR (b), negative for PLAP (c), $\times 100$

поражении яичка и придатка и 3 статьи об изолированном поражении придатка яичка. Большинство статей были англоязычными.

Метастатическое поражение яичек встречается редко, чаще — у мужчин старше 60–70 лет с распространенными формами РПЖ и, как правило, является случайной находкой после двусторонней орхэктомии, выполненной в целях хирургической кастрации [4–22]. Ряд авторов описали симптоматические формы заболевания в виде увеличения, уплотнения мошонки и появления болезненности яичек [23–33]. Имеется описание двустороннего поражения яичек [6, 11, 15, 21, 34].

Первое сообщение о поражении яичка при РПЖ у пациента 83 лет, обнаруженном при аутопсии, было сделано J. H. Semans в 1938 г. [35]. При аутопсии метастазы в яичках выявляются в 0,06 % случаев. Наиболее часто в яичко метастазирует РПЖ, рак легкого, почки и толстой кишки [36]. L. Bubendorf и соавт. представили результаты 1589 аутопсий у мужчин старше 40 лет с РПЖ, по которым метастатическое поражение яичка выявлено в 0,5 % случаев [1]. Редкую частоту встречаемости метастазов в яичках O. Bauduceau и соавт. объясняют более низкой температурой в мошонке по отношению к внутренним органам, что ограничивает диссеминацию процесса именно в эту область [4].

Об изолированном метастатическом поражении яичка сообщено в небольшом количестве статей [5, 11, 30–33]. По данным авторов, у пациентов после удаления метастатического очага отмечался стабильно низкий уровень ПСА и отсутствовали другие проявления заболевания в течение года и более [30–32].

Пути распространения метастазов в яичко остаются дискуссионными. Большинство авторов ссылаются на данные E. Pienkos и L. Bubendorf, которые предположили ретроградный венозный и лимфогенный пути метастазирования, а также артериальную эмболию и ретроградный путь через семявыносящий проток.

R. Talbot и соавт. в 1979 г. сообщили о вторичном поражении яичка и придатка яичка у больного через 5 лет после выполнения простатэктомии и двусторонней вазэктомии по поводу гиперплазии предстательной железы, что исключает внутрипротоковый путь распространения [18]. Авторы отметили, что при РПЖ наиболее вероятны гематогенный и лимфогенный пути метастазирования. Тем не менее A. Benchekroun и соавт. заявили, что главный путь метастазирования при изолированном поражении яичка ретроградный, через семявыносящий проток, отметив при этом, что поражение придатка яичка является подтверждением именно этого пути распространения [20].

Ряд авторов сообщили, что при протоковой форме аденокарциномы предстательной железы с вовлечением простатической части уретры риск метастазирования в яичко увеличивается [7, 37, 38].

В статье A. Heidrich и соавт. описан случай метастаза аденокарциномы предстательной железы в правой половине мошонки у мужчины 75 лет через 2 года после субкапсулярной орхидэктомии [29].

Метастазирование РПЖ в придаток яичка встречается крайне редко. В литературе имеются статьи о сочетанном метастазировании в яичко и придаток [3, 14, 18, 20] и единичные сообщения об изолированном поражении придатка яичка [34, 39, 40]. S. Santos-Lopes и соавт. доложили об успешном применении позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном для диагностики изолированного поражения придатка яичка [41]. T. Hsieh и соавт. также сообщили об использовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике метастаза в яичке [5].

Как правило, метастатическое поражение яичка при РПЖ является признаком распространенного заболевания [28]. К неблагоприятным факторам развития тестикулярного метастаза можно отнести высокий уровень ПСА и большую сумму баллов по шкале Глисона [21]. О выживаемости пациентов с вторичным поражением яичка при РПЖ подробно рассказано в статье S. Weitzner 1973 г. Автор проанализировал 15 случаев метастатического поражения яичка и высказал мнение о том, что выживаемость не зависит от возраста пациента, длительности заболевания, наличия или отсутствия других метастазов, а также от того, было ли выявление метастаза в яичко случайным при орхэктомии или связано с клинической манифестацией. По данным S. Weitzner, продолжительность жизни пациентов после выявления тестикулярного метастаза составила менее 1 года [42]. A. Bordes и соавт. сообщили о 7 случаях метастатического поражения яичка при РПЖ. В первые 2 года после орхэктомии умерли 6 пациентов [43]. В литературе представлены отдельные случаи выявления поражения яичка, в большинстве своем без сообщений о дальнейшей судьбе пациента.

Дифференциальный диагноз тестикулярного метастаза проводят с такими заболеваниями, как лимфома, меланома, семинома и орхоэпидидимит. У пожилых пациентов с обструкцией мочевых путей увеличение одного из яичек в большинстве случаев имеет инфекционную природу [23]. Инфекция попадает в яичко ретроградно из уретры. Пациенты могут предъявлять жалобы на увеличение и болезненность яичка, покраснение кожи мошонки, дизурию и лихорадку. При хронических формах воспаления клиническая картина может быть невыраженной.

Первичная тестикулярная лимфома, как и вторичная лимфома, наиболее характерна для пожилых пациентов (60–80 лет) и встречается в 2 % случаев всех опухолей яичка [19]. Меланома известна своей способностью

широко метастазировать и имитировать все виды опухолей. О метастатической меланоме нужно помнить, проводя дифференциальный диагноз образований яичка [19].

Также следует помнить о герминогенных опухолях, часто встречающихся у пациентов более молодого возраста.

Заключение

Наличие у пациента в анамнезе РПЖ и характерных жалоб должно натолкнуть на мысль о возможном

метастатическом поражении яичка. При недостаточной информативности гистологического исследования иммуногистохимическое исследование поможет поставить верный диагноз в спорных случаях, что описано в большинстве изученных статей.

Таким образом, при динамическом наблюдении за пациентом с РПЖ необходимо проводить осмотр органов мошонки. При биохимическом рецидиве после радикального лечения и прогрессировании при лечении распространенного процесса необходимо помнить о возможности тестикулярного метастазирования РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bubendorf L., Schopfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology* 2000;31(5):78–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698.
2. Schneider A., Kollias A., Woziwodzki J., Stauch G. Hodenmetastase eines metachronen kleinzelligen neuroendokrinen Prostatakarzinoms nach Hormontherapie eines Adenokarzinoms der Prostata. *Der Urologe* 2006;45(1):75–80. DOI: 10.1007/s00120-005-0945-y.
3. Thon W., Mohr W., Altwien J.A. Testicular and epididymal metastasis of prostate cancer. Case reports. *Am Res J Urol* 1985;24(5):287–90.
4. Bauduceau O., Védrine L., Chargari C. et al. Metastase testiculaire d'un adenocarcinoma prostatique: a propos d'un cas. *Progres Urol* 2007;17:251–2. DOI: 10.1016/s1166-7087(07)92274-5.
5. Hsieh T.C., Lin C.C., Kao C.H. et al. Asymptomatic solitary metastasis to the testis from prostate carcinoma detected by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:86–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001004.
6. Giannakopoulos X., Bai M., Grammeniatas E. et al. Bilateral testicular metastasis of an adenocarcinoma of the prostate. *Annal Urol Res* 1994;28(5):274–6.
7. Mortensen M.A., Engvad B., Greertsen L. et al. Metastasis in testis from prostate cancer. *Ugeskr Laeger* 2014;176(13):V10130632.
8. Deb P., Chander Y., Rai R.S. Testicular metastasis from carcinoma of prostate: report of two cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):202–4. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500942.
9. Moskovitz B., Kerner H., Levin D.R. Testicular metastasis from carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1987;42:79–80. DOI: 10.1159/000281859.
10. Sampathrajan S., Garga G., Gupta S. et al. Incidentally detected testicular metastasis in a case of prostatic adenocarcinoma. *J Clin Diagn Res* 2015;9(12):ED03–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15849.6884.
11. Kim S.O., Choi Y.D., Jung S. et al. Prostate cancer with solitary metastases to the bilateral testis. *Yonsei Med J* 2011;52(2):362–4. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.2.362.
12. Gao Q., Chen J., Dai Y. Prostate cancer involving bilateral seminal vesicles along with bone and testicular metastases: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):72. DOI: 10.1186/s13256-017-1551-5.
13. Baykal K., Yildirim S., Inal H. et al. Metastasis of prostate adenocarcinoma to testis. *Int J Urol* 1997;4:104–5. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1997.tb00153.x.
14. Zhang J., Dong M., Hu X. et al. Prostatic adenocarcinoma presenting with metastases to the testis and epididymis: a case report. *Oncol Lett* 2016;11(1):792–4. DOI: 10/3892/ol.2015.3920.
15. Menon S., Gujral S., Bakshi G., Tongaonkar H.B. Bilateral testicular metastasis from prostatic adenocarcinoma mimicking an intertubular pattern of seminoma and expressing Rhamm. *J Cancer Res Ther* 2010;6(1):97–9. DOI: 10.4103/0973-1482.63560.
16. Zrara I., Touiti D., Rimani M. et al. Testicular metastasis of prostatic adenocarcinoma: report of 2 cases. *Ann Urol* 2000;34(3):200–2.
17. Baydar D.E., Kosemehmetoglu K., Akdogan B., Ozen H. Prostatic adenocarcinoma metastasizing to testis. *Sci World J* 2006;6:2491–4. DOI: 10.1100/tswurol.2006.388.
18. Talbot R.W., McCann B.G. Secondary prostatic tumour of the spermatic cord and epididymis 5 years after prostatectomy and vasectomy. *Br J Urol* 1979;51:48. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1979.tb04246.x.
19. Haupt B., Ro J.Y., Ayala A.G., Zhai J. Metastatic prostatic carcinoma to testis: histological features mimicking lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(1):104–7.
20. Bencheikroun A., Kasmaoui E.H., Ghadouane M. et al. Metastase testiculaire d'un adenocarcinoma prostatique: a propos d'un cas. *Ann d'Urol* 2001;35:234–6. DOI: 10.1016/s0003-4401(01)00010-9.
21. Su J., Aslim E.J., Aydin H. et al. A rare case of isolated castrate resistant bilateral testicular metastases in advanced prostate cancer. *Asian J Urol* 2018;5(2):127–30. DOI: 10.1016/2017.03.001.
22. Lyngdorf P., Nielsen K. Prostatic cancer with metastasis to the testis. *Urol Int* 1987;42:77–8. DOI: 10.1159/000281858.
23. Upchurch E.A., Khan F., Okeke A. Symptomatic bilateral testicular metastasis from carcinoma of the prostate. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009008. DOI: 10.1136/bcr-2013-009008.
24. Rahardjo H.E., Umbas R., Sutisna H. Testicular metastases from prostate carcinoma. *Asian J Surg* 2010;33(3):154–6. DOI: 10.1016/S1015-9584(10)60026-7.
25. Kusaka A., Koie T., Yamamoto H. et al. Testicular metastasis of prostate cancer: a case report. *Case Rep Oncol* 2014;7:643–7. DOI: 10.1159/000367779.
26. Grignon D.J., Shum D.T., Hayman W.P. Metastatic tumours of the testes. Case reports. *Canad J Surg* 1986;29(5):359–61.
27. Inaba Y., Okamoto M., Harada M. et al. Prostatic carcinoma with bilateral testicular metastasis: a case report. *Hinyokika Kiyo* 1994;40(3):249–52.
28. Campara Z., Simic D., Aleksic P. et al. Metastasis of prostate adenocarcinoma to the testis. *Med Arch* 2016;70(4):318–20. DOI: 10.5455/medarch.2016.70.318-320.
29. Heidrich A., Bollman R., Knipper A. Testicular metastasis of prostatic carcinoma 3 years after subcapsular orchiectomy. A case report. *Urologe A* 1999;38(3):279–81. DOI: 10.1007/s001200050282.
30. Menchini-Fabris F., Giannarini G., Pomara G. et al. Case report. Testicular metastasis as isolated recurrence after radical prostatectomy. A first case. *Int J Impot Res* 2017;19:108–9. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901460.
31. Janssen S., Bernhards J., Aristotelis G., Bruns F. Solitary testicular metastasis from

- prostate cancer: a rare case of isolated recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2010;30(5):1747–9.
32. Bonetta A., Generali D., Corona S.P. et al. Isolated testicular metastasis from prostate cancer. *American J Case Rep* 2017;18:887–9. DOI: 10.12659/AJCR.904521.
 33. Dahiru A., Raheem N., Nggada H.A. et al. Isolate testicular metastasis from prostatic adenocarcinoma. *Annal African Med* 2019;18(3):173–5. DOI: 10.4103/aam.aam_60_18. DOI: 10.4103/aam.aam_60_18.
 34. Manikanda R., Nathaniel C., Reeve N., Brough R.J. Bilateral testicular metastases from prostatic carcinoma. Case report. *Int J Urol* 2006;13:476–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01329.x.
 35. Semans J.H. Carcinoma of the prostate with metastasis in the testis. *J Urol* 1938;40(4):524–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)71794-6.
 36. Pienkos E.J., Jablow K.R. Secondary testicular tumors. *Cancer* 1972;30:481–5. DOI: 10.1002/1097-0142(197208)30:2<481::aid-cnrcr2820300228>3.0.co;2-x.
 37. Tu S.M., Reyes A., Maa A. et al. Prostate carcinoma with testicular or penile metastases. Clinical, pathologic, and immunohistochemical features. *Cancer* 2002;94(10):2610–7. DOI: 10.1002/cncr.10546.
 38. Anila K.R., Somanathan T., Mathews A., Jayasree K. An unusual variant of prostatic adenocarcinoma with metastasis to testis. A case report. *Abstract. Gulf J Oncolog* 2012;(12):73–6.
 39. Rizk C.C., Scholes J., Chen S.K. et al. Epididymal metastasis from prostatic adenocarcinoma mimicking adenomatoid tumor. *Urology* 1990;36(6):526–30. DOI: 10.1016/0090-4295(90)80194-r.
 40. Addonizio J.C., Thelmo W. Epididymal metastasis from prostatic carcinoma. *Urology* 1981;18(5):490–1. DOI: 10.1016/0090-4295(81)90299-5.
 41. Santos-Lopes S., Lobo J., Henrique R., Oliveira J. Epididymal metastasis from prostate adenocarcinoma: an unusual and challenging diagnosis suspected in gallium-68 prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography and histologically confirmed. *Ann Urol Res* 2017;9(1):89–91. DOI: 10.4103/0974-7796.198886.
 42. Weitzner S. Survival of patients with secondary carcinoma of prostate in the testis. *Cancer* 1973;32(2):447–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<447::aid-cnrcr2820320223>3.0.co;2-l.
 43. Bordes A.R., Gonzalez M.M., Algaba-Arrea H.V. Carcinoma metastático testicular. *Monografico cancer de testiculo. Arch Espan Urol* 2000;53(6):469–71.

Вклад авторов

С.А. Рева: редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи;
 А.А. Люблинская: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статьи, анализ данных, написание текста рукописи;
 Д.Г. Прохоров: получение данных для статьи, редактирование статьи;
 К.Г. Пыгамов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статьи;
 А.Г. Тюрин, А.М. Сычева: получение данных для статьи;
 С.Б. Петров: одобрение окончательной версии статьи.

Authors' contributions

S.A. Reva: article editing, approval of the final version of the article;
 A.A. Lyublinskaya: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data, analysis of data, article writing;
 D.G. Prokhorov: obtaining data, article editing;
 K.G. Pygamo: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data;
 A.G. Tyurin, A.M. Sycheva: obtaining data;
 S.B. Petrov: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
 А.А. Люблинская / A.A. Lyublinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3592-3107>
 Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>
 К.Г. Пыгамов / K.G. Pygamo: <https://orcid.org/0000-0002-1904-5108>

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: 21.04.2020. **Принята к публикации:** 22.10.2020.
Article submitted: 21.04.2020. **Accepted for publication:** 22.10.2020.

Рецензия на статью «Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы»

Review of the article “Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review”

Авторы статьи обратились к интересной, но редко встречающейся проблеме в онкоурологии — метастазы рака предстательной железы (РПЖ) в яичко и его придатки. С учетом высокой заболеваемости РПЖ (40 785 случаев на 100 тыс. населения России в 2017 г.) с приростом на 70,61 % за 10 лет (2007–2017 гг.; 1-е место у мужчин), а также запущенности процесса (у 19,1 % больных изначально диагностируют IV стадию, у 15,5 % — III стадию) метастатическое поражение данной патологии приобретает большую актуальность. Чаще всего при РПЖ выявляют метастазы в регионарные лимфатические узлы и кости. Тестикулярные метастазы встречаются редко (в мире описано порядка 200 наблюдений), еще реже — изолированные метастазы в яички. Как правило, метастазом поражается одно яичко.

В статье представлен довольно интересный случай наблюдения больного РПЖ с метастазом в яичко. Проведен тщательный анализ небольшого количества публикаций с единичными наблюдениями данной патологии.

Статья, безусловно, заслуживает внимания, и хотелось бы обратить внимание авторов на некоторые моменты.

Авторы не указали (или не проводили) данные об адъювантной лучевой терапии в качестве комплексного лечения после выполненной простатэктомии. При получении морфологического заключения после хирургического вмешательства (ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT3aN1M0R1, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5)) необходимо было уточнить следующие моменты:

- имеется ли выход опухолевых клеток за пределы капсулы лимфатических узлов (при pN1);
- возникал ли вопрос о проведении адъювантной лучевой терапии (безотлагательной или отсроченной).

С учетом того что у таких больных кроме тестикулярного метастаза, как правило, уже имеются отдаленные метастазы других локализаций (чаще всего кости), пациенты нуждаются в пожизненной антидепривационной терапии. Следовательно, абсолютно обоснованным является выполнение двусторонней орхэктомии, что и было выполнено авторами в представленном клиническом примере. При этом, поскольку в пораженном яичке нельзя исключить опухоль второй локализации (у возрастных

больных чаще семинома или лимфома и др.), то выполнение орхофуникулэктомии считается обязательным условием. Данное вмешательство носит лечебно-диагностический характер, практически не влияет на риски операции. В представленном случае подобное необходимое вмешательство также было выполнено.

Проводимое дальнейшее медикаментозное противоопухолевое лечение соответствует стандартам, в том числе с учетом молекулярно-генетического тестирования.

Отрадно отметить, что авторы представили интересное клиническое наблюдение больного РПЖ с метастазом в яичко и предложили тактику ведения таких больных, которая практически позволяет моментально решить диагностические и лечебные вопросы у этой категории пациентов. Данный подход должен применяться у всех больных с подобными ситуациями как одно из основных руководств к действию и тактике.

Можем также констатировать, что в нашей онкоурологической практике за период с 1997 по 2019 г. включительно мы наблюдали 4 пациентов с морфологически доказанным метастазом РПЖ в яичко.

Вопросы к обсуждению

Интересно узнать мнение авторов о необходимости проведения адъювантной лучевой терапии в приведенном клиническом наблюдении при указанной стадии заболевания (ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT3aN1M0R1, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5)). Если таковая выполнялась, то интересным представляются ее результаты.

Хотелось бы узнать об отношении авторов к безотлагательной и отсроченной адъювантной лучевой терапии после простатэктомии (показания к ней, сроки проведения и дозы, объем полей облучения).

Таким образом, статья представляет большой интерес для онкологов, урологов и онкоурологов.

В.И. Ширококорд, д.м.н.

(ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»)

Ответ на рецензию к статье «Метастатическое поражение яичка и придатка яичка при распространенном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы»

Reply to review of the article "Metastatic testicular and epididymal lesions in a patient with advanced prostate cancer: a case report and literature review"

Глубокоуважаемые коллеги, мы признательны за рецензию нашей рукописи.

Касательно замечаний и вопросов. Назначение адъювантной лучевой терапии (ЛТ) при раке предстательной железы до сих пор остается спорным. В исследованиях SWOG 8794, EORTC 22911 и ARO 96-020 получены противоречивые результаты применения адъювантной ЛТ. Так, в исследовании ARO 96-020 адъювантная ЛТ продемонстрировала преимущества по сравнению с выжидательной тактикой у пациентов с pT3N0, но при уровне простатического специфического антигена (ПСА) $<0,1$ нг/мл.

Более того, в недавнем исследовании RADICALS-RT показано отсутствие преимуществ адъювантной ЛТ после радикальной простатэктомии по сравнению со спасительной (отсроченной) ЛТ в лечении рака предстательной железы.

Мы в своей практике назначаем адъювантную ЛТ при стадии рака предстательной железы pT3a и выше, сумме баллов по шкале Глисона ≥ 8 , положительном хирургическом крае без признаков поражения лимфатических

узлов и уровне ПСА $<0,1$ нг/мл. Спасительная ЛТ выполняется при уровне ПСА $<0,5$ нг/мл.

Адъювантная ЛТ проводится в сроки от 6 до 12 нед после оперативного лечения в дозе от 60 до 72 Гр на ложе предстательной железы.

В представленном клиническом случае показаний к выполнению адъювантной и спасительной ЛТ не было ввиду высокого уровня ПСА после хирургического вмешательства и выявленных пораженных лимфатических узлов. Высокий уровень ПСА после проведения радикальной простатэктомии вызвал подозрение на наличие метастатического процесса, не выявленного до операции, что было подтверждено при обследовании. В таком случае лечение пациента продолжалось по варианту распространенного рака.

Коллектив авторов

(Отделение онкоурологии ФГБОУ ВО

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России)

Лейомиома мочевого пузыря большого размера: клинический случай

О.А. Маилян¹, М.П. Головащенко², К.Ю. Канукоев², В.С. Суркова², В.А. Буракова², Н.В. Воробьев¹,
А.А. Крашенинников², А.С. Калпинский², Б.Я. Алексеев^{2,3}, А.Д. Каприн²

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 радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых
производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Овсен Араратович Маилян oskarmailyan@mail.ru

Частота встречаемости мезенхимальных опухолей мочевого пузыря составляет 1–5 %, из них лейомиома мочевого пузыря — 0,43 %. Определение тактики лечения в первую очередь зависит от размера и анатомического расположения новообразования. Небольшие эндовезикальные лейомиомы можно удалить с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря, в свою очередь лапароскопическая резекция более эффективна при интрамуральных или экстравезикальных лейомиомах большого размера (>5 см). В статье представлен клинический случай лейомиомы (>7 см) мочевого пузыря. Пациентке 28 лет в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение в объеме лапароскопической резекции мочевого пузыря.

Ключевые слова: опухоль мочевого пузыря, лейомиома мочевого пузыря, доброкачественная опухоль мочевого пузыря, большая лейомиома мочевого пузыря, хирургическое лечение лейомиомы мочевого пузыря

Для цитирования: Маилян О.А., Головащенко М.П., Канукоев К.Ю. и др. Лейомиома мочевого пузыря большого размера: клинический случай. Онкоурология 2020;16(4):215–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-215-219

CC BY 4.0

Large bladder leiomyoma: a case report

O.A. Mailyan¹, M.P. Golovashchenko², K.Yu. Kanukoev², V.S. Surkova², V.A. Burakova², N.V. Vorobyev¹, A.A. Krashennikov²,
A.S. Kalpinskiy², B.Ya. Alekseev^{2,3}, A.D. Kaprin²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;
8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

The incidence of mesenchymal bladder tumors is 1–5 %; of them, 0.43 % are bladder leiomyomas. The choice of treatment strategy primarily depends on the size and location of the tumor. Small endovesical leiomyomas can be removed by transurethral resection of the bladder, while in case of large (>5 cm) intramural or extravesical leiomyomas, laparoscopic resection is more effective. In this article, we report a case of large (>7 cm) bladder leiomyoma in a 28-year-old female patient. The patient has undergone laparoscopic resection of the bladder at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute.

Key words: bladder tumor, bladder leiomyoma, benign bladder tumor, large bladder leiomyoma, surgical treatment of bladder leiomyoma

For citation: Mailyan O.A., Golovashchenko M.P., Kanukoev K.Yu. et al. Large bladder leiomyoma: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):215–9. (In Russ.).

Введение

Большинство опухолей мочевого пузыря являются злокачественными, представленными переходно-клеточным эпителием [1]. Мезенхимальные опухоли составляют 1–5 % всех опухолей мочевого пузыря [2], из них

лейомиома мочевого пузыря (ЛМП) — 0,43 % [3, 4]. Впервые клинический случай ЛМП описал Н.Л. Кретсхмер в 1931 г. [5]. Большинство опубликованных случаев (85 %) касается женщин в возрасте 20–60 лет [6]. Чаще у пациентов наблюдают обструктивные симптомы (49 %),

симптомы нижних мочевых путей (38 %), гематурию (11 %). Цистоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ) могут использоваться для диагностики данного заболевания. Определение тактики лечения в первую очередь зависит от размера и анатомического расположения новообразования. Небольшие эндометриальные лейомиомы можно удалить с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря, в свою очередь лапароскопическая резекция более эффективна при интрамуральных или экстравезикальных лейомиомах большого размера (>5 см) [7, 8]. Их масса может колебаться от нескольких граммов до 9 кг; размер — от нескольких миллиметров до 30 см [9]. Также стоит отметить важность гистопатологического исследования для подтверждения диагноза и исключения такого злокачественного новообразования, как лейомиосаркома [10]. Иммуногистохимически большинство ЛМП имеют диффузную иммунореактивность на актин гладких мышц, мышечный специфический актин, десмин и виментин и обычно отрицательны на цитокератин и белок S100 [11]. A. Scott и соавт. сообщили об иммунопозитивности к CD34 в 3 из 10 опухолей [12].

Наиболее крупная работа была представлена в госпитале Santo António в Португалии. Авторами был проведен анализ 90 клинических случаев ЛМП, из них 68 (75,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 45,4 (19–85) года. Симптом наполнения встречался в 50 % случаев, симптомы нижних мочевых путей — в 24,4 %. Жалоб не предъявляли 24 (26,7 %) пациента. Размер опухоли варьировался от 1 до 25 см (средний размер 5,3 см). Лапаротомия с энуклеацией была выполнена 29 (32,2 %) пациентам, трансуретральная резекция — 27 (30,0 %), резекция мочевого пузыря — 25 (27,8 %), трансвагинальная резекция — 5 (5,6 %), радикальная цистэктомия — 2 (2,2 %). Консервативное лечение предпочли 2 пациента. Среднее время наблюдения составило 46 (2–244) мес. Злокачественной трансформации опухоли не выявлено ни у одного пациента [13].

J.W. Park и соавт. в период с 1994 по 2007 г. провели ретроспективный анализ данных 9 женщин с ЛМП. Средний возраст составил 43,6 (24–64) года. Опухоль была выявлена при диспансеризации у 3 пациенток (бессимптомное течение заболевания), у 5 больных опухоль обнаружена после дообследования в связи с симптомами нижних мочевых путей, у 1 пациентки наблюдали макрогематурию. Средний размер опухоли составил 4,2 (2,4–7) см. Трансуретральную резекцию мочевого пузыря выполнили в 6 случаях, открытую резекцию мочевого пузыря — в 2, энуклеацию — в 1. Среднее время наблюдения составило 26,2 (1–77) мес. Рецидив был выявлен у 2 пациенток, в связи с чем им провели повторное хирургическое лечение [14].

Клинический случай

Пациентка Ф., 1992 года рождения (28 лет), обратилась в отделение онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена.

Из анамнеза известно, что при плановом осмотре у гинеколога по месту жительства в феврале 2020 г. по данным ультразвукового исследования выявлено образование в проекции мочевого пузыря. В марте 2020 г. пациентке выполнена МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (рис. 1).

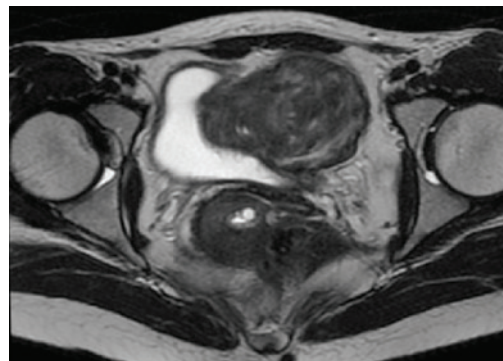


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the pelvis

По данным МРТ в полости малого таза определяется объемное образование, вовлекающее переднюю и левую стенку мочевого пузыря, с достаточно четким, бугристым контуром неоднородной структуры, размером 7,3 × 7,0 см, распространяющееся каудально вплоть до уровня шейки мочевого пузыря, с выраженной деформацией его контура. Правый мочеточник не изменен, левый достоверно не определяется. Измененные лимфатические узлы не выявлены.

В связи с эпидемиологической ситуацией, связанной с пандемией COVID-19, пациентка решила отсрочить свое лечение.

В сентябре 2020 г. она вновь обратилась к врачу по месту жительства, который ее направил в МНИОИ им. П.А. Герцена для определения дальнейшей тактики лечения.

Данные цистоскопии (от сентября 2020 г.): слизистая оболочка мочевого пузыря ровная, гладкая, деформированная, отмечается давление извне, контур смещен. Устье правого мочеточника щелевидное, расположено типично. Устье левого мочеточника не визуализируется за счет объемного образования.

Пациентке была выполнена толстоигольная биопсия образования мочевого пузыря под ультразвуковым контролем (трансабдоминально). Результат гистологического заключения: фрагменты мышечной стенки с наличием гладкомышечного малоклеточного новообразования. Заключение: морфологическая картина вероятнее всего соответствует лейомиоме.

В октябре 2020 г. больной было проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопической резекции мочевого пузыря (рис. 2–5).

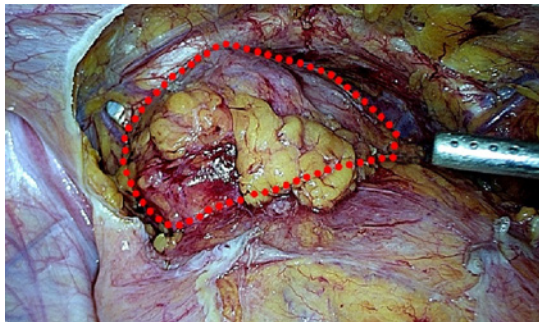


Рис. 2. Интраоперационное определение границ опухоли

Fig. 2. Intraoperative identification of tumor margins

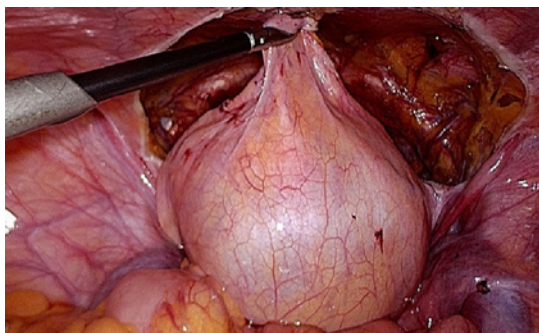


Рис. 3. Визуальное определение объема мочевого пузыря

Fig. 3. Visual assessment of bladder volume



Рис. 4. Стентирование левого мочеточника

Fig. 4. Stenting of the left ureter

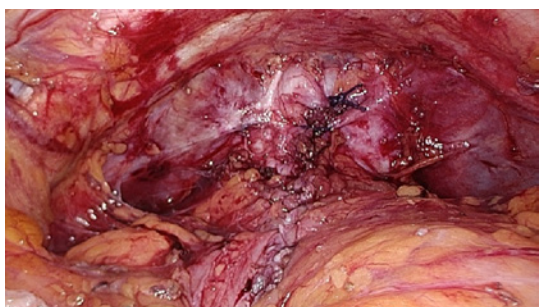


Рис. 5. Конечный вид резецированного мочевого пузыря

Fig. 5. Resected bladder: final view

Послеоперационный дренаж удален на 1-е сутки после хирургического лечения, уретральный катетер — на 7-е сутки, восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

Результат гистологического заключения: плотный опухолевый узел размером $7,5 \times 5,7$ см с обрывками жировой клетчатки и мышечных волокон, крупнобугристого вида. На разрезе серо-белого цвета, волокнистого вида (рис. 6, 7).



Рис. 6. Удаленный опухолевый узел

Fig. 6. Removed tumor node

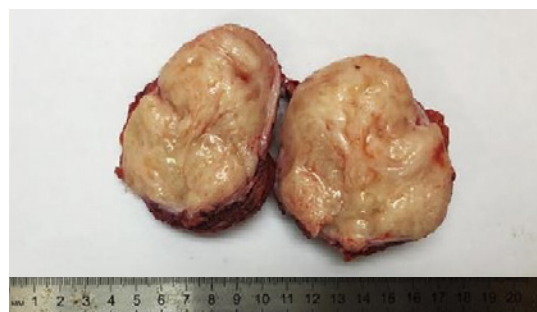


Рис. 7. Опухолевый узел в разрезе

Fig. 7. Section of the removed tumor node

Новообразование мочевого пузыря представлено широкими разнонаправленными пучками гладкомышечных волокон, образованными мономорфными веретеновидными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой без четких границ и вытянутыми «сигароподобными» ядрами с тупыми концами. Митотическая активность не прослеживается. В строении опухоли отмечаются очаги миксоматозной дегенерации, фиброза и гиалиноза, слабовыраженная инфильтрация сегментоядерными эозинофилами. Некрозы в опухоли отсутствуют (рис. 8).

Пациентке было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием иммуностейнера Dako Autostainer Link 48 с применением антител к SMA, виментину, десмину, S100, Ki-67, β -катенину. Наблюдались SMA-диффузная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках, десмин-диффузная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках, виментин-очаговая цитоплазматическая экспрессия в подслизистом слое стенки мочевого пузыря, S100-отрицательная реакция, β -катенин-отрицательная реакция; экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках отсутствовала (рис. 9).

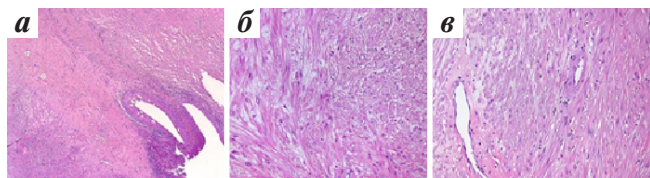


Рис. 8. Гистологическая картина. Лейомиома мочевого пузыря, представлена пересекающимися пучками гладких мышц, без клеточной и ядерной атипии. Окраска гематоксилином и эозинном, $\times 100$ (а), $\times 200$ (б, в)

Fig. 8. Histological pattern. Leiomyoma of the bladder is represented by intersecting bundles of smooth muscles, without cellular and nuclear atypia. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a), $\times 200$ (б, в)

Обсуждение

В период с 2008 по 2019 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена 3 пациентам (2 мужчин и 1 женщина) со средним возрастом 35 (23–45) лет было проведено хирургическое лечение в объеме открытой резекции мочевого пузыря. Всем пациентам на предоперационном уровне выполнены МРТ органов малого таза и цистоскопия. Средний размер образования составил 4,5 (4,2–4,6) см. По данным гистологического заключения диагностирована ЛМП. За все время наблюдения рецидивов не выявлено.

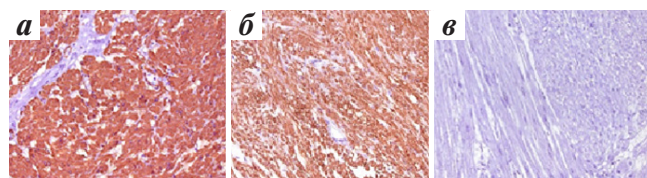


Рис. 9. Иммуногистохимическая картина: а — SMA-положительная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, $\times 200$; б — десмин-положительная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, $\times 200$; в — отсутствие экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках, $\times 200$

Fig. 9. Immunohistochemical pattern: а — SMA-positive cytoplasmic staining in tumor cells, $\times 200$; б — desmin-positive cytoplasmic staining in tumor cells, $\times 200$; в — no Ki-67 expression in tumor cells, $\times 200$

Описанный клинический случай демонстрирует возможность использования малоинвазивной хирургии в лечении крайне редкой патологии мочевого пузыря, в том числе при опухолях больших размеров.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует достаточно редкий случай ЛМП большого размера и демонстрирует возможность использования малоинвазивной хирургии в данной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Végas A.G., Moyano A.S., Lucas C.F. et al. Leiomyoma of the lower urinary tract. Arch Esp Urol 1991;44(7):795–8.
- Campbell E.W., Gislason G.J. Benign mesothelial tumors of the urinary bladder review of literature and a report of a case of leiomyoma. J Urol 1953;70(5):733–41. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)67977-1.
- Cesares B., Sanfelipe J.S., Servio L.I. et al. Characteristics of bladder leiomyoma in our setting. Arch Esp Urol 1995;48(10):987–90.
- Mendes J.E., Ferreira A.V., Coelho S.A., Gil C. Bladder leiomyoma. Urol Ann 2017;9(3):275–7. DOI: 10.4103/UA.UA_164_16.
- Kretschmer H.L. Leiomyoma of the bladder with a report of a case and a review of the literature. J Urology 1931. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)72801-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)72801-7).
- Goluboff E.T., O'tool K., Sawczuk I.S. Leiomyoma of the bladder: report of a case and review of the literature. Urology 1994;43(2):238–341. DOI: 10.1016/0090-4295(94)90053-1.
- Khater N., Sakr G. Bladder leiomyoma: presentation, evaluation and treatment. Arab J Urol 2013;11(1):54–61. DOI: 10.1016/j.aju.2012.11.007.
- Mariano M.B., Tefilli M.V. Laparoscopic partial cystectomy in bladder cancer — initial experience. Int Braz J Urol 2004;30(3):192–8. DOI: 10.1590/s1677-55382004000300003.
- Cornella J.L., Larson T.R., Lee R.A. et al. Leiomyoma of the female. Urethra and bladder: report of twenty-three patients and review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1278–85. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70346-6.
- Sundaram C.P., Rawal A., Saltzman B. Characteristics of bladder leiomyoma as noted on magnetic resonance imaging. Urology 1998;52:1142–3. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00333-1.
- Lott S., Lopez-Beltran A., MacLennan G.T. et al. Soft tissue tumors of the urinary bladder. Part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. Hum Pathol 2007;38:807–23. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.03.017.
- Martin S.A., Sears D.L., Sebo T.J. et al. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. Am J Surg Pathol 2002;26(3):292–300. DOI: 10.1097/0000478-200203000-00002.
- Silva-Ramos M., Massó P., Versos R. et al. Leiomyoma of the bladder. Analysis of a collection of 90 cases. Actas Urol Esp 2003;27(8):581–6. DOI: 10.1016/s0210-4806(03)72979-9.
- Park J.W., Jeong B.C., Seo S.I. et al. Leiomyoma of the urinary bladder: a series of nine cases and review of the literature. Urology 2010;76(6):1425–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.046.

Вклад авторов

О.А. Маилян: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
М.П. Головащенко: разработка дизайна, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;
К.Ю. Кануков, В.С. Суркова, В.А. Буракова, А.А. Крашенинников: обзор публикаций по теме статьи;
Н.В. Воробьев, А.Д. Каприн: получение данных для анализа;
А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Mailyan: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
M.P. Golovashchenko: developing design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;
K.Yu. Kanukoev, V.S. Surkova, V.A. Burakova, A.A. Krashennnikov: reviewing of publications of the article's theme;
N.V. Vorobyev, A.D. Kaprin: obtaining data for analysis;
A.S. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

O.A. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>
К.Ю. Канукоев / K.Yu. Kanukoev: <https://orcid.org/0000-0001-8160-2289>
В.С. Суркова / V.S. Surkova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>
В.А. Буракова / V.A. Burakova: <https://orcid.org/0000-0001-8968-360X>
Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>
А.А. Крашенинников / A.A. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
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.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 12.11.2020. **Принята к публикации:** 11.12.2020.

Article submitted: 12.11.2020. **Accepted for publication:** 11.12.2020.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-220-223



Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы». Онкоурология 2020;16(4):220–3.

For citation: Resolution of the Expert Council “Current approaches to pharmacotherapy of non-metastatic castration-resistant prostate cancer”. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):220–3. (In Russ.).

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы»

24 сентября 2020 г.

24 сентября 2020 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущими онкоурологами страны обсуждались вопросы лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, профиль пациентов и современные возможности терапии.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у мужчин в России. В 2018 г. в России было зарегистрировано 41577 новых случаев РПЖ, 5-летняя выживаемость при локализованных формах заболевания достигает почти 100 %, однако данный показатель снижается до 34 % при местно-распространенных и метастатических формах [1, 2].

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для постановки диагноза неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) необходимо учитывать кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л), биохимическое прогрессирование (3-кратное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 50 % от надира, >2 нг/мл), отсутствие метастатического поражения по данным скинтиграфии с ^{99m}Tc и компьютерной томографии [3].

Несмотря на определенные сложности в диагностике нмКРРПЖ (необходимы тщательный мониторинг

уровня ПСА, расчет времени удвоения ПСА (ВУПСА) и регулярное применение стандартных методов лучевой диагностики), участники Совета экспертов отметили тенденцию к увеличению числа больных с этой стадией опухолевого процесса, что связано с возрастанием числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей андроген-депривационной терапией (АДТ) по поводу ПСА-рецидива [4].

Были выделены факторы неблагоприятного прогноза течения нмКРРПЖ, при которых период до развития метастазов уменьшался. К ним относятся уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ 10 нг/мл и ВУПСА <10 мес. Больные нмКРРПЖ с ВУПСА 10 мес нуждаются в ранней терапии, направленной на подавление прогрессирования заболевания [5].

Лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

В настоящее время в России зарегистрированы 2 препарата, продемонстрировавшие достоверное увеличение показателей выживаемости без метастазов (ВБМ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с нмКРРПЖ, — энзалутамид и апалутамид. Согласно Клиническим

рекомендациям Ассоциации онкологов России оба препарата могут назначаться в комбинации с АДТ у пациентов с высоким риском развития метастазов. Последовательность назначения препаратов в показании при нмКРРПЖ не определена и возможна только в рамках клинических исследований [6].

Препарат даролутамид*

Даролутамид — новый нестероидный антиандроген 2-го поколения, обладает высокой аффинностью к андрогенным рецепторам «дикого» типа и мутантным рецепторам. В доклинических исследованиях установлена низкая способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер (соотношение концентраций энзалутамида и апалутамида в головном мозге/крови было в 10 раз выше, чем у даролутамида). Через 8 ч после приема концентрация даролутамида в головном мозге была примерно в 50 раз ниже, чем у энзалутамида, и в 30 раз ниже, чем у апалутамида [7].

Эффективность и безопасность препарата даролутамид подтверждены в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARAMIS с участием 1509 пациентов, которые были рандомизированы в группы даролутамида (600 мг 2 раза в день) и плацебо в соотношении 2:1. Первичной конечной точкой в исследовании была ВБМ, определяемая как временной промежуток между рандомизацией и метастазированием либо смертью по любой причине. Вторичными конечными точками исследования явились ОВ, время до первого симптоматического скелетного осложнения, время до начала цитотоксической химиотерапии, время до прогрессирования боли, а также характеристики профиля безопасности и переносимости даролутамида [8].

Результаты исследования ARAMIS показали, что даролутамид увеличивал ВБМ во всех подгруппах пациентов (независимо от ВУПСА, исходного уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона) с 18,4 до 40,4 мес. Финальный анализ данных исследования ARAMIS продемонстрировал, что добавление даролутамида к АДТ статистически достоверно увеличивало показатель ОВ и снижало риск наступления события на 31 %. На фоне приема даролутамида была зарегистрирована тенденция к увеличению времени до прогрессирования болевого симптома (40,3 мес против 25,4 мес). Также даролутамид обеспечивал статистически достоверное преимущество по другим вторичным конечным точкам, включая время до начала первой цитотоксической химиотерапии и время до первого симпто-

матического скелетного осложнения. Было зафиксировано существенное преимущество даролутамида в медиане выживаемости без прогрессирования (36,8 мес против 14,8 мес) и времени до ПСА-прогрессии (33,2 мес против 7,3 мес). Даролутамид также обеспечивал преимущество по другим исследовательским конечным точкам — увеличивал время до первой инвазивной процедуры по поводу РПЖ и время до начала следующей противоопухолевой терапии [9].

Комбинация даролутамид + АДТ продемонстрировала благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с таковым в группе плацебо (разница составила ≤ 2 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе даролутамида + АДТ, частота которых была по крайней мере на 2 % выше по сравнению с группой плацебо + АДТ, были общая слабость/астенические состояния (16 % против 11 %), боль в конечностях (6 % против 3 %) и сыпь (3 % против 1 %) [8, 9]. После обсуждения результатов зарегистрированных нежелательных явлений в рамках исследования ARAMIS участники Совета экспертов пришли к выводу о том, что препарат даролутамид обладает благоприятным профилем безопасности для пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазов.

Во время исследования ARAMIS проводилось анкетирование пациентов, которые отмечали, что даролутамид не ухудшал качество их жизни, что очень важно для больных, получающих длительное лечение. Среди пациентов, которые прекратили лечение, в большинстве случаев причиной было прогрессирование заболевания (33 % в группе даролутамида и 36,4 % в группе плацебо). Из-за нежелательных явлений прекратили лечение 25,4 % пациентов группы даролутамида и 13,3 % больных группы плацебо. Это важный показатель, свидетельствующий о том, что введение в схему лечения еще одного препарата не ухудшает качество жизни пациентов [8, 9].

В рамках исследования ARAMIS более чем 98 % пациентов получали сопутствующую терапию. Участники Совета экспертов обсудили и согласились с тем, что даролутамид продемонстрировал минимальный в своем классе профиль межлекарственного взаимодействия, что позволяет сделать вывод о минимальных рисках снижения эффективности лечения и развития нежелательных явлений на фоне взаимодействия препарата даролутамид с принимаемой пациентом терапией по поводу коморбидных заболеваний [8, 9].

Регистрация препарата в России планируется в конце 2020 г. — начале 2021 г.

*Препарат даролутамид еще не зарегистрирован на территории России.

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:

- Лечение пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов должно быть направлено на увеличение показателей ВБМ и ОВ.
- Необходимо корректно диагностировать пациентов с нмКРРПЖ, выполняя регулярный скрининг уровней тестостерона и ПСА с расчетом ВУПСА и используя визуальные методы диагностики (в зависимости от течения заболевания).
- При выборе тактики лечения больных нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов следует учитывать статус пациента и соблюдать баланс между эффективностью и профилем безопасности перед назначением того или иного препарата.
- Для достижения максимального эффекта от лечения пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов при выборе тактики лечения важно соблюдать профиль межлекарственного взаимодействия препаратов, учитывая коморбидные заболевания и сопутствующую терапию.
- Препарат даролутамид может быть рекомендован для включения в раздел Клинических рекомендаций по лечению пациентов с нмКРРПЖ в целях расширения терапевтических опций.

Участники Совета экспертов:

Алексеев Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Атдуев Ахмедович Вагиф, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», главный уролог Минздрава Нижегородской области (Нижний Новгород)

Волкова Мария Игоревна, доктор медицинских наук, старший научный работник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Зырянов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Свердловского областного урологического центра, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург)

Карлов Петр Александрович, заслуженный врач РФ, врач-онколог высшей квалификационной категории, председатель северо-западного регионального отделения Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

Колесников Геннадий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением онкоурологии поликлиники ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ» (Москва)

Копыльцов Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (Омск)

Матвеев Всеволод Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва)

Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор РАН, член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) (Москва)

Нюшко Кирилл Михайлович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

Фаенсон Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава (Ростов-на-Дону)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. EAU Guidelines 2020.
4. Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):68–77. [Alekseev B.Ya. New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):68–77. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-68-77.
5. Smith M.R., Saad F., Oudard S. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716.
6. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Ассоциация онкологов России, 2019. [Clinical guidelines. Prostate cancer. Association of Oncologists of Russia, 2019. (In Russ.)].
7. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. Target Oncol 2019;14(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0.
8. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
9. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.

Финансирование. Публикация при поддержке АО «Байер».
Financing. Publishing with support of Bayer.