ТЕЦЕНТРИК®

Первый онкоиммунологический препарат для терапии уротелиального рака[1]

ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК:

Комбинированная терапия

- **Первая линия** в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1[2]

Монотерапия

- **Первая линия** при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 ⩾5%[2]
- **Первая линия** при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1[2]
- **Вторая линия** независимо от уровня экспрессии PD-L1[2]
- **Прогрессия** в течение 12 месяцев **после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии** независимо от уровня экспрессии PD-L1[2]

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ТЕЦЕНТРИК®, **отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html**

Если Вам требуется **распечатанная актуальная инструкция**, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229-29-99**, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелильным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунохимиотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥5% на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности полного ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 28,4 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута при медиане периода наблюдения 31,7 месяца.[2-12]

1. В России зарегистрирован иммунотерапевтический препарат Тецентрик® (атезолизумаб) – первый PD-L1 ингибитор для терапии рака мочевого пузыря (https://www.roche.ru/ru/media/novosti/news-2018-02-09.html); **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652. **3.** Chen, et al. Clin Cancer Res 2012; **4.** Brown, et al. J Immunol 2003; **5.** Akbari, et al. Mucosal Immunol 2010; **6.** Latchman, et al. Nat Immunol 2001; **7.** Matsumoto, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; **8.** Herbst, et al. Nature 2014; **9.** Loriot et al. Durability of complete response with atezolizumab in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4527 Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20 2019) 4527-4527; **10.** Duran I et al. IMvigor210. GCBC 2018; **11.** Balar et al. ASCO 2018 (4523); **12.** Galsky et al. Lancet 2020 395:1547-1557.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

M-RU-00002731 Апрель 2021

Реклама

АО «Рош-Москва»
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Roche

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

ОНКОУРОЛОГИЯ Том 17 3'2021

ТОМ 17 № 3

ОНКОУРОЛОГИЯ 2021

CANCER UROLOGY

Факторы прогноза у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы

Клинические аспекты перитонита после радикальной цистэктомии

Эрлеада

(апалутамид) таблетки, покр. плен. обол. 60 мг

РАННИЙ СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ

ДОБАВЛЕНИЕ ЭРЛЕАДЫ К АДТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С мГЧРПЖ ПОЗВОЛЯЕТ:

- **Жить более 4,5 лет *[1]**
- **Отдалить прогрессирование до стадии мКРРПЖ более, чем на 3,5 года по сравнению с моно АДТ**[1]**
- **Улучшить результаты последующего лечения на стадии мКРРПЖ***[1]**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА.
Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению[2]
Регистрационный номер: ЛП-005797. **Торговое название препарата:** Эрлеада. **МНН:** апалутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген. **Показания к применению**: лечение взрослых мужчин с нмКРРПЖ с высоким риском метастазов и мГЧРПЖ в комбинации с АДТ. **Противопоказания**: женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 л.; тяжелое нарушение функции почек и печени. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 , УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) , с субстратами транспортеров P-гликопротеина (P-gp) , белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1B1 (OATP1B1), с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 мес.; у пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими ф-рами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Способ применения и дозы:** 240 мг (4 таблетки по 60 мг), внутрь один раз в день. **Побочное действие:** Очень часто: утомляемость, кожная сыпь, гипертензия, приливы, артралгия, диарея, падения и снижение массы тела, переломы. Другие НР: гипотиреоз (часто), гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия (часто), дисгевзия (часто), судороги (нечасто), ИБС (часто), удлинение интервала QT (частота неизвестна), интерстициальное заболевание легких (частота неизвестна), зуд (часто), мышечный спазм (часто).

*55 мес, медиана не достигнута, **Медиана времени до кастрационной резистентности составила 11,4 мес в группе ПБО+АДТ, а в группе Эрлеада+АДТ медиана не была достигнута в течение 55 мес (4,5 года) наблюдения. Снижение риска составило 66%, *** снижая риск повторного прогрессирования и смерти на 38% по сравнению с моно АДТ

Время до кастрационной резистентности = времени до рентгенологического прогрессирования, до прогрессирования по уровню ПСА или симптомного костного осложнения

1. Chi K.N., et al. Presented at ASCO GU 21; Abstract #11. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797, посл. изм. от 10.02.2021

АДТ – андроген-депривационная терапия, **РПЖ –** рак предстательной железы, **мГЧРПЖ –** метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, **мКРРПЖ –** метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **ПСА –** простатический специфический антиген, **ПБО –** плацебо

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

СР-216996 ОТ 19.03.2021

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2
Тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58.

Реклама

БАВЕНСИО®

авелумаб

Достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в режиме поддерживающей терапии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой (УК) в первой линии[1]

В ФОКУСЕ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

21,4 МЕСЯЦА	VS	14,3 МЕСЯЦА
мОВ БАВЕНСИО® + НПТ*		мОВ ТОЛЬКО НПТ*

Краткая инструкция БАВЕНСИО®

РУ: ЛП–005886. МНН: Авелумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D–маннитол, ледяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Показания к применению:** Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; Детский возраст до 18 лет; Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб – 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – смотри инструкцию по применению акситиниба. ***Премедикация.*** Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. ***Коррекция дозы.*** Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **Побочное действие.** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %): *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* – Очень часто анемия, часто лимфопения, тромбоцитопения, нечасто эозинофилия. *Нарушения со стороны иммунной системы* – нечасто Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. *Нарушения со стороны эндокринной системы* – часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, редко Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* – очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. *Нарушения со стороны нервной системы* – часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. *Нарушения со стороны сердечно–сосудистой системы*, часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* – очень часто кашель, одышка, часто пневмонит, редко интерстициальная болезнь лёгких. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* – очень часто Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* – нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. *Реакции со стороны кожи или подкожных тканей* – часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, гемморагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигоид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. *Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани* – очень часто, боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* – нечасто почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* – очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований* – очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции* – очень часто инфузионные реакции. *Инфекции и инвазии* нечасто пустулезная сыпь. **Особые указания.** Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3–ей и 4–ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. **Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенсио®. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35 , Тел.: +7 (495) 937 33 04, Факс: +7 (495) 937 33 05, e–mail: safety@merck.ru (Variation № 3 29.07.2021 SmPC ver 20 June 2019. (CCDS 5.0)).

*НПТ: наилучшая поддерживающая терапия

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383:1218-30.

MERCK | Pfizer

RU-AVEBL-00049 от 23.09.2021

Реклама

РООУ Российское общество онкоурологов

15 НОЯБРЯ 2021 Г. Г. ВОЛГОГРАД

ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ: ГИБРИДНЫЙ

КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ

ПОЧКА 1999–2021

МОСТ МЕЖДУ ПРОШЛЫМ И БУДУЩИМ

ОЧНЫЙ ФОРМАТ УЧАСТИЯ

Регистрация участников:
09:00 – 10:00 по МСК

Научная программа
11:00 – 17:30 по МСК

Время трансляции
в онлайн формате:
10:00 – 17:30 по МСК

Конференция РООУ «Почка 1999 – 2021: мост между прошлым и будущим» – это всероссийское мероприятие, направленное на интенсивный обмен опытом и знаниями среди экспертов и специалистов отрасли. Конференция пройдет в городе в Волгограде в гибридном формате.

* Введение на территории Российской Федерации ограничений, направленных на предотвращение распространения коронавирусной инфекции (COVID-2019), носит чрезвычайный, непреодолимый характер и может препятствовать исполнению условий проведения мероприятия. Для соблюдения вышеуказанного формата Исполнитель вправе изменить условия проведения Мероприятия, в т.ч. дату, место проведения.

WWW.ROOU.RU

Реклама

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

РАК ЛЁГКОГО

МЕЛАНОМА

ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Единственная двойная иммунотерапия

*ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® [1]

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-№(000287)-(РГ-RU). **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ. ОПДИВО®. МНН.** Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудкаили пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат **ОПДИВО®** вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: — в качестве монотерапии — **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: — **ОПДИВО®**— в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: — в качестве монотерапии препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, — в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипилимумаба с поледующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: —в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: — в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия —препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: — в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: 8 800 250 12 12 (Звонки по России бесплатно) адрес эл почты: medinfo russia@bms com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата **ОПДИВО®** ЛП-№(000287)-(РГ-RU)-220621.

* Регистрация на территории РФ - http://grls.rosminzdrav.ru/

7356RU2100393 January 2021

На правах рекламы

Bristol Myers Squibb™

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.bms.com/ru

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

Применение прапарата ЛИНПАРЗА® меняет парадигму лечения пациентов с мКРРПЖ и мутациями в генах HRR после прогрессирования на терапии новыми гормональными препаратами[1–3]

HRR – гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; PARP – поли(АДФ-рибоза)полимераза.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®. **Международное непатентованное название:** олапариб. **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** *Рак яичников.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA* , ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда – Пью); Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность – редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея - часто; боль в верхней части живота, стоматит - нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com , заполнить веб-форму https://aereporting.astrazeneca.com или связаться с нами по телефону: 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. **2.** de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. **3.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN- RU-8446. Дата одобрения: 24.09.2020. Дата истечения: 24.09.2022.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

Реклама

AstraZeneca

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы[1]

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%* снижение уровня ПСА[2]

88%* отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.[2]

80%* уменьшение или отсутствие болевого синдрома[2]

85%* объективный положительный ответ на лечение[1]

Способ применения и дозы: Октреотид–депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2–х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов , С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва. 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/
Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения».
Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

АО «ФАРМ-СИНТЕЗ»
121357, г. Москва, ул. Верейская, д.29,. стр.134
Тел.: (495) 796-94-33 / Факс: (495) 796-94-34

РУ №ЛС-001945-03811

Реклама

«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна

адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видеоэфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

Реклама

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

каждую вторую среду месяца
18.00–19.00 по московскому времени
Youtube-канал «Вместе против рака»

YouTube

Кстанди
энзалутамид

ТЕПЕРЬ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (мГЧРПЖ)[1]

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ[1]...

Нет причины ждать.

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.

КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ (до или после химиотерапии)[1-6]

У пациентов с мГЧРПЖ КСТАНДИ позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на **61%** и риск смерти на **33%**[2, 3]

У пациентов с нмКРРПЖ Кстанди достоверно увеличивает общую выживаемость, позволяет снизить риск метастазирования и смерти на **71%**[4, 5]

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на май 2021 г. **мГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru **2.** Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. **3.** Davis I.D., et al. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 121–131; **4.** Hussain M., et al. N Engl J Med 2018; 378:2465–2474. **5.** Sternberg C.N., et al. N. Engl J. Med. 2020 Jun 4; 382 (23): 2197-2206. **6.** Sternberg C.N. Future Oncol. 2019 May; 15 (13): 1437–1457.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7 (495) 737-07-56

XTD_2021_0023_RU_MAY_2021_1_Postscriptum

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

astellas

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

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.

ROOU
Российское общество онкоурологов

www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

3 ТОМ 17 '21

ОСНОВАН В 2005 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 **Т.Н. Помилуйко**
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 массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

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

Онкоурология. 2021.
Том 17. № 3. 1–168

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

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

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, *член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (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 Ибадович, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

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

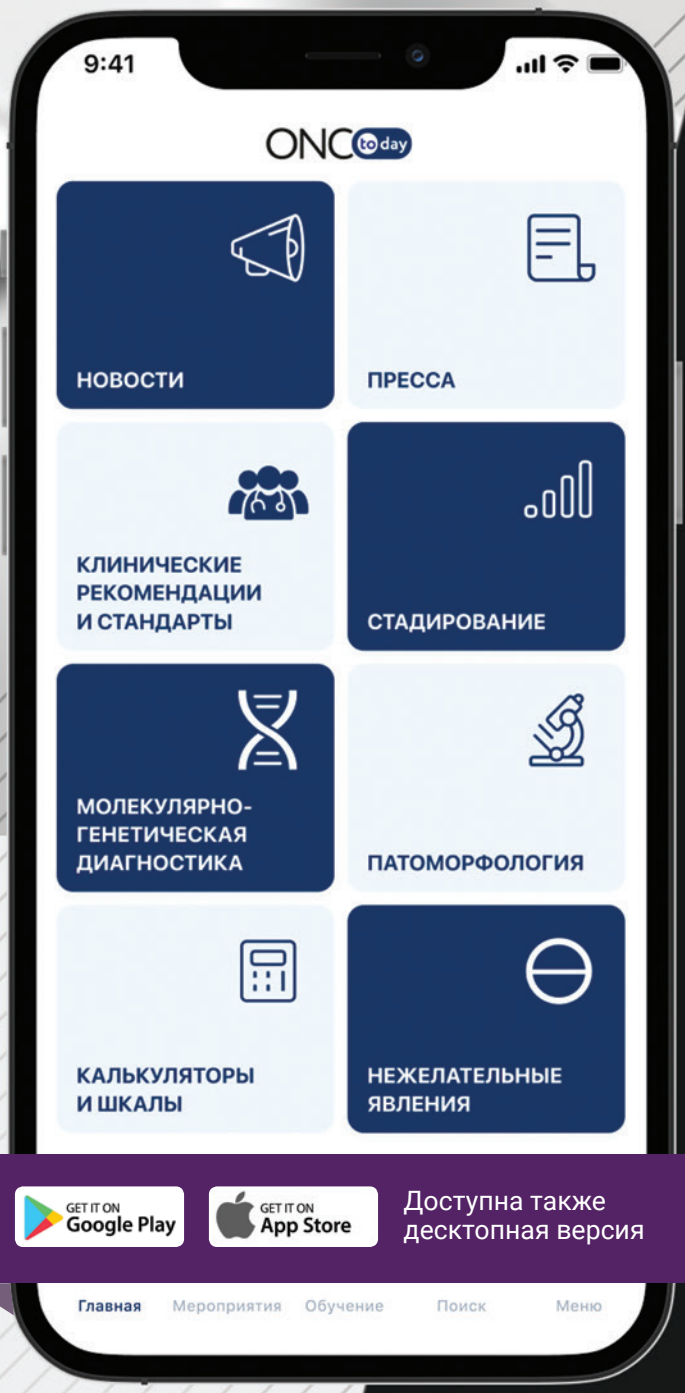
Камолов Баходур Шарифович, *к.м.н., президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», исполнительный директор Российского общества онкоурологов, директор по развитию Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, *профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)*
Гринберг Ричард, *профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)*
Карпухин 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 Шиба (Рамат-Ган, Израиль)*
Хайденрайх Аксель, *профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)*

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONCOtoday



Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

GET IT ON Google Play

GET IT ON App Store

Доступна также десктопная версия

Реклама

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.

ROOU
Russian Association of Oncological Urology
www.roou.ru

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.

3 VOL. 17 '21

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. Kirichek**
akirdoctor@gmail.com
Proofreader **T.N. Pomiluyko**

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 (ПИ No.ФС 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. 2021.
Vol. 17. No 3. 1–168
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42169

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

www. oncourology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaev 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 Research Radiological 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, Ural 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 Research Radiological 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, AllRussian 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, President of the Foundation for Supporting Cancer Organizations "Together Against Cancer", Executive Director of Russian Society of Urologic Oncologists, Development Director of the Russian Association of Oncologists of Russia (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 Uronephrology Center (Volgograd, Russian Federation)*

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

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

Stilidi Ivan S., *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 f r Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)*

Благодарность рецензентам 18

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, К.П. Кузнецов, В.Б. Матвеев
Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 19

П.А. Карнаух
Рецензия на статью «Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 29

В.Л. Асташов, В.В. Шаповалов, В.В. Баланюк, А.И. Загорулько, Д.В. Козлов, М.А. Андреева, О.Р. Синицына, А.С. Радомский
Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки 30

Д.В. Перлин
Рецензия на статью «Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки» 37

А.А. Мухомедьярова, Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский
Отдаленные результаты лечения больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком 39

А.С. Калпинский, И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, К.М. Нюшко, М.П. Головащенко, Н.В. Воробьев, Я.Л. Черткова, И.Х. Ширукова, Е.Ю. Усанова, Б.Я. Алексеев
Опыт применения комбинированной иммунотерапии в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком 47

Рак предстательной железы

Р.В. Новиков, С.Н. Новиков
Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение 64

Б.Я. Алексеев, В.М. Перепухов, К.М. Нюшко
Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов при применении даролутамида. 78

А.И. Стукань, А.Ю. Горяинова, Н.А. Ригер, С.В. Шаров, А.С. Шатохина, О.Ю. Чухрай, Д.В. Андреев
Значение герминальной *BRCA*-мутации при формировании опухолевого микроокружения. Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы 85

Рак мочевого пузыря

С.А. Красный, И.Ф. Шишло
Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии 95

И.В. Тимофеев, Г.Н. Алексеева, В.В. Петкау, Р.А. Зуков, М.С. Мажбич, А.В. Семенов, Г.Б. Стаценко, О.Ю. Новикова, И.В. Зайцев, И.Л. Попова, Л.И. Гурина, М.А. Мухина, Л.Ю. Владимирова
Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU 102

ОБЗОРЫ

В.Ю. Старцев, Е.В. Шпоть, Д.И. Кривоносов
Современные основы диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой предстательной железы **110**

К.К. Рамазанов, К.Б. Колонтарев, Г.П. Генс, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Садченко, А.И. Алавердян, Р.В. Строганов, К.С. Скрупский, Ю.А. Ким, А.А. Ширяев, Д.Ю. Пушкарь
Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии **121**

А.В. Зырянов
Рецензия на статью «Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии» **129**

В.Ю. Старцев, А.Е. Балашов, А.С. Мерзляков, С.Л. Воробьев, Е.С. Козорезова
Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека **130**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, С.И. Новиков, В.Н. Латыпова, Д.Б. Ахмедов
Случай хирургического лечения гигантской злокачественной опухоли почки **140**

P. Mugialan, L.K.S. Christopher, M.G. Khairul Asri, A. Jagwani
Рак почки при центральной локализации: диагностическая дилемма **145**

Д.В. Перлин
Рецензия на статью «Рак почки при центральной локализации: диагностическая дилемма» **148**

М.Х. Гебенов, З.М. Ахохов
Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника (клинический случай) **149**

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д.А. Андреев, А.А. Завьялов
Организация национального аудита качества онкологической помощи при раке предстательной железы в Великобритании (обзор иностранной литературы) **154**

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ И ОНКОУРОЛОГИЯ

О.Б. Карякин
Ирен Жолио-Кюри, Фредерик Жолио-Кюри **165**

To the Reviewers: Letter of Appreciation 18

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, K.P. Kuznetsov, V.B. Matveev
Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 19

P.A. Karnaukh
Review of the article "Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" 29

V.L. Astashov, V.V. Shapovalov, V.V. Balanyuk, A.I. Zagorul'ko, D.V. Kozlov, M.A. Andreeva, O.R. Sinitsyna, A.S. Radomskiy
First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection 30

D.V. Perlin
Review of the article "First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection" 37

A.A. Mukhomedyarova, B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinskiy
Long-term treatment outcomes of patients with non-clear cell renal cell carcinoma 39

A.S. Kalpinskiy, I.V. Myslevtsev, A.N. Andrianov, K.M. Nuyshko, M.P. Golovashchenko, N.V. Vorobiev, Ya.L. Chertkova, I.Kh. Shirukova, E.Yu. Usanova, B.Ya. Alekseev
Experience of using 1st line combination immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma 47

Prostate cancer

R.V. Novikov, S.N. Novikov
Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution 64

B.Ya. Alekseev, V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko
Current capabilities in treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: effectiveness, safety, and quality of life of patients taking darolutamide 78

A.I. Stukan, A.Yu. Goryainova, N.A. Riger, S.V. Sharov, A.S. Shatokhina, O.Yu. Chukhray, D.V. Andreev
Germinal *BRCA*-mutation significance in the tumor microenvironment formation Efficacy of PARP inhibition in late-line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer 85

Urinary bladder cancer

S.A. Krasny, I.F. Shishlo
The clinical aspects of peritonitis developing after cystectomy 95

I.V. Tsimafeyeu, G.N. Alekseeva, V.V. Petkau, R.A. Zukov, M.S. Mazhbich, A.V. Semenov, G.B. Statsenko, O.Yu. Novikova, I.V. Zaytsev, I.L. Popova, L.I. Gurina, M.A. Mukhina, L.Yu. Vladimirova
Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU 102

REVIEWS

V.Yu. Startsev, E.V. Shpot', D.I. Krivonosov
Modern principles of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate 110

K.K. Ramazanov, K.B. Kolontarev, G.P. Gens, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.V. Sadcheko, A.I. Alaverdyan, R.V. Stroganov, K.S. Skrupskiy, Yu.A. Kim, A.A. Shiryaev, D.Yu. Pushkar
Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy 121

A.V. Zyryanov
Review of the article "Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy" 129

V.Yu. Startsev, A.E. Balashov, A.S. Merzlyakov, S.L. Vorobiov, E.S. Kozorezova
Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor 130

CLINICAL NOTES

V.R. Latypov, O.S. Popov, S.I. Novikov, V.N. Latypova, D.B. Ahmedov
Surgical treatment of giant renal tumor: a case report 140

P. Mugialan, L.K.S. Christopher, M.G. Khairul Asri, A. Jagwani
Central renal cell carcinoma: a diagnostic dilemma 145

D.V. Perlin
Review of the article "Central renal cell carcinoma: a diagnostic dilemma" 148

M.Kh. Gebenov, Z.M. Akhokhov
Oncocytic adrenocortic tumor of the adrenal (clinical case) 149

PROBLEMS IN ORGANIZATION OF HEALTH CARE SERVICE IN ONCOUROLOGICAL DISEASES

D.A. Andreev, A.A. Zavyalov
Organizing the national prostate cancer audit in the UK (review of foreign literature) 154

NOBEL LAUREATES AND ONCOUROLOGY

O.B. Karyakin
Irene Joliot-Curie, Frederic Joliot-Curie 165

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 2021 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 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 член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору А. Хайденрайху (Германия), профессору В.И. Широкораду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову, А.А. Киричеку за тщательный анализ статей 3-го выпуска журнала за 2021 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 2021, the journal's pool of external reviewers consists of 100 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: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor A. Heidenreich (Germany); Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; A.A. Kirichek for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2021.

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

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28

BY 4.0

Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, К.П. Кузнецов, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова *mivolkova@rambler.ru*

Цель исследования – выделение независимых факторов неблагоприятного прогноза выживаемости больных почечно-клеточным раком (ПКР) с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии.

Материалы и методы. В исследование включены данные 768 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии. Медиана возраста – 58 (16–82) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Симптомы опухолевого венозного тромбоза имелись у 232 (30,2 %), исходные лабораторные отклонения – у 456 (59,3 %) пациентов. Опухолевый тромбоз I уровня диагностирован у 219 (28,5 %), II уровня – у 201 (26,2 %), III уровня – у 171 (22,3 %) и IV уровня – у 177 (23,0 %) пациентов. В 129 (16,8 %) случаях тромбоз распространялся в инфраренальный отдел нижней полой вены. Регионарные метастазы диагностированы в 188 (24,4 %), отдаленные – в 274 (35,7 %) наблюдениях. Всем больным выполнено хирургическое вмешательство: радикальное – 555 (72,3 %), циторедуктивное – 213 (27,7 %). Гистологически все первичные опухоли имели строение ПКР (G_{3-4} – 337; 43,9 %). Периоперационный период пережили 719 (93,6 %) больных, системную противоопухолевую терапию получали 183 (23,8 %) пациента с метастазами.

Результаты. Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами – 24 (1–200) мес. В исследовании 24-месячная общая выживаемость и специфическая выживаемость всех пациентов составили 96,9 и 99,7 % соответственно; безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных достигла 92,9 %, беспрогрессивная выживаемость пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших 1-ю линию терапии/динамическое наблюдение, – 41,7 %. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости явились гепатомегалия ($p = 0,024$), асцит ($p = 0,033$), опухолевый тромбоз IV уровня ($p < 0,0001$), тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены ($p = 0,002$), регионарные метастазы ($p < 0,0001$) и нерадикальное хирургическое лечение ($p = 0,012$). В зависимости от количества факторов прогноза выделено 3 группы: благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (3–6 факторов) прогноза. Медиана общей выживаемости между группами значимо различалась и составила 128,6 ± 11,8; 40,9 ± 6,7 и 12,3 ± 2,2 мес соответственно ($p < 0,0001$ для всех).

Заключение. Стратификация оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом с использованием выделенных прогностических групп может помочь в выборе дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, нефрэктомия, тромбэктомия, фактор неблагоприятного прогноза выживаемости

Для цитирования: Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В. и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Онкоурология 2021;17(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28.

Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, K.P. Kuznetsov, V.B. Matveev

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

Contacts: Mariya Igorevna Volkova *mivolkova@rambler.ru*

Objective: to identify independent risk factors affecting survival of patients with renal cell carcinoma (RCC) and tumor venous thrombosis who have undergone nephrectomy and thrombectomy.

Materials and methods. This study included 768 patients with RCC complicated by tumor venous thrombosis who have undergone nephrectomy and thrombectomy. Median age was 58 years (range: 16–82 years); the male to female ratio was 2.3:1. The symptoms of tumor venous thrombosis were identified in 232 patients (30.2 %); laboratory abnormalities at baseline were observed in 456 patients (59.3 %). Grade I and II tumor thrombosis was diagnosed in 456 (59.3 %) and 201 (26.2 %) patients, respectively; grade III and IV thrombosis was found in 171 (22.3 %) and 177 (23.0 %) patients, respectively. One hundred and twenty-nine participants (16.8 %) had infrarenal inferior vena cava thrombosis. Regional metastases were detected in 188 individuals (24.4 %), distant metastases were registered in 274 patients (35.7 %). All patients have undergone surgery: either radical (n = 555; 72.3 %) or cytoreductive (n = 213; 27.7 %). All primary tumors were histologically classified as RCC ($G_{3–4}$ in 337 cases; 43.9 %). A total of 719 patients (93.6 %) survived the perioperative period; 183 patients with metastasis (23.8 %) received systemic antitumor therapy.

Results. The median follow-up was 24 months (range: 1–200 months). The 24-month overall and cancer-specific survival of all patients were 96.9 and 99.7 %, respectively; recurrence-free survival of patients after radical surgery reached 92.9 %. Progression-free survival among those patients who underwent cytoreductive surgery and received first-line therapy/follow-up was 41.7 %. Negative predictive factors of overall survival included hepatomegaly (p = 0.024), ascites (p = 0.033), level IV tumor thrombosis (p <0.0001), infrarenal inferior vena cava thrombosis (p = 0.002), regional metastases (p <0.0001), and cytoreductive surgery (p = 0.012). Depending on the number of risk factors, we have identified 3 prognostic groups: favorable (0 factors), intermediate (1–2 factors), and poor (3–6 factors). Median overall survival differed significantly between the groups and was 128.6 ± 11.8; 40.9 ± 6.7 and 12.3 ± 2.2 months, respectively (p <0.0001 for all).

Conclusion. Stratification of patients operated on for RCC and venous tumor thrombosis with their allocation to prognostic groups will ensure the choice of an optimal management strategy.

Key words: renal cell carcinoma, tumor venous thrombosis, nephrectomy, thrombectomy, risk factor

For citation: Volkova M.I., Vashakmadze N.L., Klimov A.V. et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28.

Венозная инвазия с формированием опухолевого тромбоза внутрипочечных сосудов, почечной (ПВ), нижней полой (НПВ) вен и правых отделов сердца является специфической особенностью аденокарциномы почечной паренхимы. Несмотря на революционный прорыв в области лекарственной терапии почечно-клеточного рака (ПКР), нефрэктомия, тромбэктомия (НЭ, ТЭ) остается наиболее эффективным методом лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом, позволяющим излечить пациентов с местно-распространенной формой заболевания и создающим оптимальные условия для проведения системной противоопухолевой терапии у больных с диссеминированным опухолевым процессом. В многочисленных исследованиях, посвященных изучению прогноза оперированных пациентов, данные относительно факторов неблагоприятного прогноза выживаемости существенно расходятся.

Цель исследования – выделение независимых предикторов прогноза для планирования риск-адаптированного подхода к тактике послеоперационного ведения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых НЭ, ТЭ.

Материалы и методы

В исследование включены данные 768 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1971 по 2019 г. четырьмя хирургами. Медиана возраста – 58 (16–82) лет. Соотношение мужчин и женщин – 2,3:1.

Симптомы опухолевого венозного тромбоза на момент обращения имелись у 232 (30,2 %) пациентов и включали расширенные венозные коллатерали (209; 27,2 %), отеки нижних конечностей (62; 8,1 %), гепатомегалию (32; 4,2 %), асцит (26; 3,4 %), симптомы перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (31; 4,0 %) и проявления заклинивания опухоли в правом атриовентрикулярном отверстии (7; 0,9 %).

Опухоль правой почки имела место в 64,3 %, левой – в 33,1 %, двустороннее поражение – в 2,6 % случаев. Медиана диаметра первичной опухоли составляла 10,0 (2,0–30,0) см. У большинства (509; 66,3 %) больных опухолевый тромб исходил из правой ПВ. Медиана длины тромба равнялась 7,0 (1,0–21,5) см, медиана его диаметра – 3,0 (0,5–8,0) см. Опухолевый венозный тромбоз I уровня (перирenальный отдел НПВ) имел место у 28,5 %, II уровня (подпеченочный отдел НПВ) – у 26,2 %, III уровня (внутрипеченочный отдел НПВ) – у 22,3 % и IV уровня (наддиафрагмальный) – у 23,0 % пациентов; при этом верхушка тромба располагалась в правом предсердии у 111 (14,5 %) и пролабировала в правый желудочек у 7 (0,8 %) больных. В 16,8 % случаев тромботические массы распространялись в инфраренальный отдел НПВ, в 10,1 % – в притоки

НПВ 1-го порядка (в 43 (5,6 %) – во вторую ПВ, в 18 (2,3 %) – в устья главных печеночных вен, в 17 (2,2 %) – во вторую ПВ и устья главных печеночных вен), в 4,0 % – в притоки НПВ 2-го порядка. Инфильтрация стенки НПВ и/или эндокарда опухолью отмечена в 19,4 % случаев. На момент операции регионарные метастазы диагностированы в 24,4 %, отдаленные – в 35,7 % случаев (солитарные – 9,1 %). У 21,1 % пациентов имелась одна, у 14,6 % – более одной локализации метастазов. Чаще всего диагностировались метастазы в легких (23,2 %), нерегионарных лимфатических узлах (11,1 %) и надпочечниках (6,9 %) (табл. 1).

Таблица 1. *Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом (n = 768)*

Table 1. *Characteristics of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis (n = 768)*

Характеристика Characteristic	***n***	**%**
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	58 (16–82)	
Пол: Gender: мужской male женский female	 536 232	 69,8 30,2
Сторона поражения почки: The kidney tumor side: правая right левая left обе both	 494 254 20	 64,3 33,1 2,6
Уровень опухолевого тромбоза: Level of tumor thrombosis: почечная вена (I уровень) renal vein (level I) подпеченочный (II уровень) subhepatic (level II) внутрипеченочный (III уровень) intrahepatic (level III) наддиафрагмальный (IV уровень) supradiaphragmatic (level IV)	 219 201 171 177	 28,5 26,2 22,3 23,0
Тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	129	16,8
Тромбоз притоков нижней полой вены 1-го порядка Thrombosis of first-order tributaries of inferior vena cava	78	10,1
Тромбоз притоков нижней полой вены 2-го порядка Thrombosis of second-order tributaries of inferior vena cava	31	4,0
Врастание опухоли в эндотелий/эндокард Tumor invasion into the endothelium/endocardium	149	19,4
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах: Metastases in retroperitoneal lymph nodes: в 1 in 1 в >1 in >1	188 94 94	24,4 12,2 12,2
Отдаленные метастазы Distant metastases	274	35,7
Солитарные метастазы Solitary metastases	70	9,1

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	*n*	%
Количество локализаций метастазов: Number of metastatic sites:		
1	162	21,1
>1	112	14,6
Локализация метастазов: Location of metastases:		
легкие lungs	178	23,2
нерегионарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	85	11,1
надпочечник adrenal gland	53	6,9
печень liver	23	3,0
кости bones	18	2,3
другая other	29	3,8
Хирургическое вмешательство: Surgery:		
радикальное radical	555	72,3
циторедуктивное cytoreductive	213	27,7
Гистологический вариант рака почки: Histological variant of renal cell carcinoma:		
светлоклеточный clear cell	702	91,4
несветлоклеточный non-clear cell	66	8,6
Grade по Фурману: Fuhrman nuclear grade:		
$G_{1–2}$	309	40,2
$G_{3–4}$	337	43,9
не определен unknown	122	15,9

Исходные лабораторные отклонения имели место у 456 (59,3 %) пациентов и включали анемию (433; 56,4 %), абнормальные количества форменных элементов крови (393; 51,2 %), снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2 (233; 30,3 %), повышение уровней трансаминаз и/или билирубина сыворотки крови (142; 18,5 %), отклонения показателей коагулограммы (89; 11,6 %), нарушения кислотно-щелочного баланса (45; 5,9 %).

Предшествующее тромбэктомии лечение получали 49 (6,5 %) больных (нефрэктомия – 15 (2,0 %), удаление метастазов – 19 (2,5 %), лекарственная терапия, не позволившая достичь объективного ответа, – 15 (2,0 %)). Медиана интервала времени между установкой диагноза и тромбэктомией составила 3,6 (1–71) мес.

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство. Объем операции включал нефрэктомию в 752 (97,9 %), тромбэктомию – в 767 (99,9 %), расширенную забрюшинную лимфаденэктомию – в 767 (99,9 %) наблюдениях. Полное удаление тромба удалось выполнить 659 (85,8 %), неполное – 109 (14,2 %) больным. При этом были оставлены неудалимые тромботические массы, инвазировавшие устья главных печеночных вен, на всем протяжении НПВ – в 1 (0,1 %), в инфраренальном сегменте НПВ – в 107 (14,0 %), в инфраренальном сегменте НПВ и второй ПВ – в 1 (0,1 %) случае. В 78 (10,2 %) наблюдениях произвели удаление отдаленных метастазов.

Техника хирургических вмешательств подробно описана в предшествующих публикациях [1]. В целях

сосудистого контроля временный блок контралатеральной ПВ использовали в 512 (66,7 %), гепатодуоденальной связки и правых отделов сердца – в 268 (34,9 %) случаях. Сердечно-легочное шунтирование применяли во время 11 (1,4 %) операций.

Гистологически у всех больных первичная опухоль имела строение ПКР (у 702 (91,4 %) – светлоклеточного, у 66 (8,6 %) – несветлоклеточного). Grade $G_{1–2}$ по Фурману выявлен в 309 (40,2 %), $G_{3–4}$ – в 337 (43,9 %), не определен в 122 (15,9 %) препаратах. Во всех наблюдениях опухолевый тромб имел строение, аналогичное первичной опухоли. В 8 (10,4 %) из 109 препаратов больных, подвергнутых неполному удалению тромботических масс, обнаружены опухолевые клетки по краю разреза, в остальных наблюдениях по краю разреза выявлен геморрагический тромб. Регионарные метастазы верифицированы у 188 (24,4 %) пациентов (более чем в 1 лимфатическом узле – у 94 (12,2 %)). Удаленные метастазы имели строение, аналогичное первичной опухоли, во всех наблюдениях.

Радикальное удаление всех опухолевых очагов выполнено 555 (72,3 %), неполное – 213 (27,7 %) пациентам. Периоперационный период пережили 719 (93,6 %) больных, включая 192 (25,0 %) пациентов, перенесших циторедуктивное вмешательство. Системную противоопухолевую терапию получали 183 (23,8 %) пациента с метастазами (цитокины – 31 (4,0 %), антиангиогенную таргетную терапию – 149 (19,4 %), терапию ингибиторами PD-1 – 3 (0,4 %)). Девять (1,2 %) больных с метастазами в легких ≤1 см в диаметре были оставлены под динамическим наблюдением.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты хирургического вмешательства до смерти от любой причины, специфическую выживаемость (СВ) – от даты хирургического вмешательства до смерти от прогрессирования рака почки, безрецидивную выживаемость (БРВ) – от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива или смерти, беспрогрессивную выживаемость (БПВ) – от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования рака почки или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений непрерывных признаков строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых признаков, наиболее значимое для составления прогноза, и использовали его для бинаризации.

Результаты

Медиана объема кровопотери составила 3000 ± ± 71,6 мл. Интраоперационные осложнения отмечены во время 23 (3,0 %) операций, смерть на операционном столе зафиксирована в 8 (1,0 %) наблюдениях. Послеоперационные осложнения развились у 190 (25,0 %) пациентов и достигли III–V степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo в 15,1 % (115/760) случаев. В раннем послеоперационном периоде умер 41 (5,3 %) больной.

Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–200) мес. Рецидивы развились у 128 (24,3 %) из 527 больных, переживших радикальную операцию (местный рецидив – 7 (1,3 %), метастазы – 508 (96,4 %), местный рецидив и метастазы – 12 (2,3 %)) в среднем через 21,6 (1–150) мес после хирургического вмешательства. У 86 (44,8 %) из 192 пациентов, подвергнутых циторедуктивным операциям, отмечено прогрессирование на фоне терапии 1-й линии или наблюдения в среднем через 8,7 (1–12,8) мес после хирургического вмешательства.

Из 768 оперированных больных 535 (69,7 %) живы (356 (46,4 %) – без признаков болезни, 179 (23,3 %) – с метастазами), 233 (30,3 %) умерли (126 (16,4 %) – от рака почки, 27 (3,5 %) – от других причин, с метастазами, 31 (4,0 %) – от других причин, без метастазов, 49 (6,4 %) – от осложнений лечения).

Среди всех пациентов 24-месячная ОВ и СВ составили 96,9 и 99,7 % соответственно; БРВ радикально оперированных больных достигла 92,9 %, БПВ пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших 1-ю линию терапии/динамическое наблюдение, – 41,7 %.

Проведен анализ влияния на ОВ, СВ, БРВ и БПВ ряда факторов, включая характеристики пациентов (пол, возраст), наличие симптомов опухолевого венозного тромбоза и исходных лабораторных отклонений, признаков опухолевого процесса (сторона поражения и диаметр опухоли почки, длина, диаметр, уровень тромбоза и его инвазия в эндотелий/эндокард, тромбоз инфраренальной порции НПВ и ее притоков, наличие, количество и локализация метастазов), особенностей хирургического вмешательства (радикальность, вид сосудистого контроля, использование циркуляторной поддержки) и течения периоперационного периода (массивная кровопотеря, использование систем возврата аутокрови, осложнения), а также гистологические характеристики опухоли (вариант ПКР, grade по Фурману, pT, pN, инвазия опухоли в синусовую клетчатку, надпочечник).

При регрессионном анализе выявлены факторы неблагоприятного прогноза ОВ, включающие гепатомегалию ($p = 0,024$), асцит ($p = 0,033$), опухолевый венозный тромбоз выше уровня диафрагмы ($p < 0,0001$), тромбоз инфраренального сегмента НПВ ($p = 0,002$), регионарные метастазы ($p < 0,0001$) и нерадикальное хирургическое лечение ($p = 0,012$) (табл. 2). В зависимости

Таблица 2. *Независимые факторы неблагоприятного прогноза выживаемости*

Table 2. *Independent risk factors of survival*

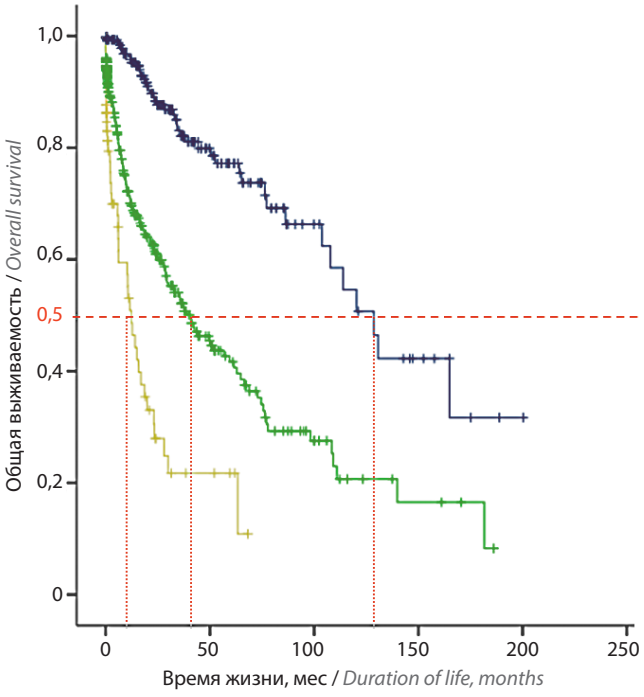
Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			Нижняя граница Kower board	Верхняя граница Upper board
Общая выживаемость Overall survival				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,024	2,035	1,099	3,768
Асцит Ascites	0,033	2,094	1,060	4,133
Опухолевый венозный тромбоз выше диафрагмы Venous tumor thrombosis above the diaphragm	0,000	1,481	1,269	1,729
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,002	1,765	1,232	2,528
Категория pN+ pN+ category	0,000	1,632	1,296	2,055
Нерадикальная операция Incomplete removal of the tumor	0,012	2,553	1,232	5,288
Специфическая выживаемость Cancer-specific survival				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,024	2,035	1,099	3,768
Уровень лактатдегидрогеназы ≥ верхней границы нормы Elevated lactate dehydrogenase	0,011	1,003	1,001	1,006
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,018	1,771	1,104	2,841
Категория M+ M+ category	0,000	3,779	2,640	5,410
Grade $G_{3–4}$ по Фурману Fuhrman nuclear grade $G_{3–4}$	0,002	1,873	1,257	2,792
Нерадикальная операция Incomplete removal of the tumor	0,047	2,730	1,011	7,370
Безрецидивная выживаемость* Recurrence-free survival*				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,001	5,825	2,119	16,013
Симптомы заклинивания атриовентрикулярного отверстия Symptoms of atrioventricular orifice stenosis	0,025	10,135	1,342	76,531
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,002	2,440	1,405	4,239
Категория pN+ pN+ category	0,000	1,772	1,319	2,382
Категория M+ M+ categoty	0,000	3,362	2,028	5,572
ТЭЛА после операции Postoperative PE	0,001	7,064	2,331	21,406

Окончание табл. 2
End of table 2

Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			Нижняя граница Kower board	Верхняя граница Upper board
Беспрогрессивная выживаемость** **Progression free survival****				
ТЭЛА до операции Preoperative PE	0,012	22,318	1,964	253,652

**Рассчитано для радикально оперированных больных.*
***Рассчитано для пациентов, подвергнутых циторедуктивным операциям.*
***Примечание.** ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.*
**Calculated for patients who have undergone complete removal of the tumor.*
***Calculated for patients who have undergone cytoreductive surgery.*
***Note.** PE – pulmonary embolism.*

от количества факторов прогноза выделено 3 группы: благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (3–6 факторов) прогноза. Медиана ОВ между группами значимо различалась и составила 128,6 ± 11,8; 40,9 ± 6,7 и 12,3 ± 2,2 мес соответственно (p <0,0001 для всех) (см. рисунок).



Количество факторов риска Number of risk factors	Медиана общей выживаемости Median overall survival			
	Оценка Survival	Стандартная ошибка Standard error	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			нижняя граница lower board	верхняя граница upper board
0	128,623	11,835	105,427	151,819
1–2	40,885	6,726	27,702	54,068
3–6	12,295	2,249	7,886	16,704
Все All	65,148	6,976	51,475	78,820

Группа сравнения Group compared	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			нижняя граница lower board	верхняя граница upper board
0 *vs* 1–2 фактора риска 0 *vs* 1–2 risk factors	0,000	3,516	2,509	4,928
1–2 *vs* 3–6 факторов риска 1–2 *vs* 3–6 risk factors	0,000	1,485	1,246	1,772

Общая выживаемость оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от количества факторов риска (гепатомегалия, асцит, опухолевый венозный тромбоз выше уровня диафрагмы, тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены, регионарные метастазы и нерадикальное хирургическое лечение)
Overall survival of operated patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis, depending on the number of risk factors (hepatomegaly, ascites, venous tumor thrombosis above the diaphragm, infrarenal inferior vena cava thrombosis, regional metastases, and non-complete removal of the tumor)

Независимыми факторами неблагоприятного прогноза СВ являлись гепатомегалия ($p = 0,024$), исходный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий верхнюю границу нормы ($p = 0,011$), тромбоз инфраренального сегмента НПВ ($p = 0,018$), отдаленные метастазы ($p < 0,0001$), grade 3–4 по Фурману ($p = 0,002$) и нерадикальная операция ($p = 0,047$) (см. табл. 2).

Независимым негативным влиянием на БРВ обладали гепатомегалия ($p = 0,001$), симптомы заклинивания тромба в правом атриовентрикулярном отверстии до операции ($p = 0,025$), тромбоз инфраренального сегмента НПВ ($p = 0,002$), регионарные ($p < 0,0001$) и отдаленные ($p < 0,0001$) метастазы, а также ТЭЛА после операции ($p = 0,001$) (см. табл. 2).

Единственным независимым фактором неблагоприятного прогноза БПВ, который удалось выделить, явилась ТЭЛА до операции ($p = 0,012$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Развитие опухолевой венозной инвазии отмечается у 4–10 % больных раком почки [2–4] и в большинстве случаев рассматривается как показание к хирургическому лечению как в целях эрадикации опухоли, так и для снижения риска смерти от осложнений опухолевого процесса, прежде всего синдрома НПВ и ТЭЛА фрагментами опухолевого тромба. Ряд авторов полагает, что наличие венозной инвазии не влияет на выживаемость оперированных пациентов. Однако большинство исследователей придерживаются мнения, что опухолевый венозный тромбоз – значимый фактор неблагоприятного прогноза при ПКР. Этот факт нашел свое отражение в классификации TNM [2].

Отдаленная выживаемость больных, подвергнутых НЭ, ТЭ, составляет около 50 % [3–6], что соответствует нашим данным. В настоящее время опубликованы многочисленные исследования и метаанализы, выделившие предикторы выживаемости больных раком почки с опухолевой венозной инвазией. Однако полученные результаты неоднозначны и зачастую противоречивы. На наш взгляд, это связано с существенными различиями популяций больных, включаемых в одноцентровые исследования из клиник с большим опытом выполнения НЭ, ТЭ, и многоцентровые исследования/метаанализы, в которые также входят данные из отделений с низкой частотой выполнения подобных операций, имеющих крайне узкие рамки селекции кандидатов для хирургического лечения. Наша работа посвящена анализу прогностических факторов выживаемости в крупнейшей серии наблюдений из специализированного центра, последовательно включившей медицинские данные 768 пациентов, подвергнутых НЭ, ТЭ.

Появление симптомов тромбоза НПВ редко анализируется в качестве потенциального фактора прогноза. В сетевом метаанализе ($n = 11929$) любое симптомное течение заболевания было выделено как фактор неблагоприятного прогноза СВ больных без отдаленных метастазов [5]. В нашей серии наблюдений независимыми предикторами неблагоприятного прогноза ОВ явились гепатомегалия и асцит. Данные симптомы, входящие в состав синдрома Бадда–Киари, являются следствием блока венозного оттока от печени при протяженных тромбах. Длительный венозный стаз приводит к необратимому снижению печеночной функции и повышает риск смерти от печеночной недостаточности, в том числе в составе полиорганной дисфункции в послеоперационном периоде. Помимо этого, протяженный обструктивный опухолевый тромбоз НПВ ассоциирован с возможностью микрофрагментации тромба и диссеминации опухоли, в том числе во время НЭ, ТЭ. По нашим данным, гепатомегалия также представляет собой независимый фактор неблагоприятного прогноза СВ и БРВ радикально оперированных больных, повышая риск смерти от ПКР в 2,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,7) раза и риск прогрессирования – в 5,8 (95 % ДИ 2,1–16,0) раза. Как правило, подобные пациенты не рассматриваются в качестве кандидатов для хирургического лечения в других клиниках, и симптомы блока венозного оттока от печени не входят в список факторов риска, выделенных в опубликованных исследованиях. Другими симптомами тромбоза НПВ, оказывавшими влияние на прогноз наших пациентов, являлись признаки заклинивания тромба в правом атриовентрикулярном отверстии, повышавшие риск рецидива в 10,1 (95 % ДИ 1,3–76,5) раза, и ТЭЛА до операции, увеличивающая риск прогрессирования после циторедуктивной операции в 22,3 (95 % ДИ 1,9–253,7) раза. Эти данные свидетельствуют о необходимости интенсивного наблюдения после радикальной НЭ, ТЭ и агрессивного лечения после циторедуктивного вмешательства у больных, имевших клинические симптомы тромбоза НПВ до операции.

Влияние на выживаемость распространенности опухолевого венозного тромбоза, прежде всего его краниальной границы, широко дискутируется. Система TNM отражает различия прогноза пациентов с тромбами в ПВ (T3a), поддиафрагмальном сегменте НПВ (T3b) и наддиафрагмальном сегменте НПВ (T3c) [2], подтвержденные данными некоторых исследователей [6]. Тем не менее многие авторы не отмечают значимых различий отдаленных результатов НЭ, ТЭ при тромбозе разных уровней [7, 8]. В многоцентровом исследовании ($n = 1192$) достоверная разница результатов была выявлена только между пациентами с тромбозом ПВ и больными с тромбозом ПВ и НПВ [8]. Аналогичные данные получены и другими авторами [9–11]. Q. Tang и соавт. отметили значимое негативное влияние на СВ тромбоза НПВ выше устьев главных печеночных вен [12]. В нашей серии наблюдений распространение тромба выше диафрагмы являлось независимым фактором неблагоприятного прогноза ОВ, но не влияло на СВ и БРВ. Мы полагаем, что наддиафрагмальный тромбоз,

представляя собой технически сложную задачу, закономерно приводит к повышению риска периоперационной летальности, но не влияет на онкологический исход.

Каудальная граница тромба, к сожалению, редко обсуждалась как хирургическая проблема, и раньше не анализировалась в качестве потенциального фактора неблагоприятного прогноза выживаемости. По нашим данным, тромбоз инфраренального сегмента НПВ оказывает значимое влияние на прогноз ОВ, СВ и БРВ. Как правило, инфраренальные тромбы представлены организовавшимися кровяными сгустками, опухоль обнаруживается в НПВ ниже устья пораженной ПВ редко. Поэтому неблагоприятный прогноз этой категории больных связан не столько с риском продолженного роста опухоли (клетки опухоли по краю разреза обнаружены только у 8 (6,2 %) из 129 подобных пациентов), сколько со значительной местной распространенностью опухоли, полностью обтурирующей просвет НПВ.

Регионарные и отдаленные метастазы – общепризнанные факторы неблагоприятного прогноза выживаемости [2, 5, 13, 14], подтвердившие свое негативное влияние на прогноз больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом в нашей серии наблюдений. Хотелось бы подчеркнуть, что БРВ радикально оперированных пациентов, которым выполнялось удаление солитарных и единичных метастазов, была достоверно ниже, чем у больных без диссеминации ПКР.

Некоторые авторы отмечают неблагоприятное влияние на прогноз низкой степени анаплазии рака почки [15, 16], что нашло подтверждение в нашей работе: grade 3–4 по Фурману являлся независимым фактором неблагоприятного прогноза СВ (отношение шансов 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,7).

Гиперэкспрессия ЛДГ встречается при многих злокачественных новообразованиях, обусловлена активацией канцерогенных сигнальных путей и способствует прогрессированию опухолей [17]. У больных диссеминированным ПКР, получавших цитокины и химиотерапию, повышение сывороточного уровня ЛДГ являлось предиктором неблагоприятного прогноза ОВ [18]. В нашей серии наблюдений повышение уровня ЛДГ оказалось ассоциировано с ухудшением прогноза СВ у пациентов после НЭ, ТЭ. Этот факт требует дальнейшего изучения, так как использование ЛДГ в качестве мишени для лечения злокачественных опухолей продемонстрировало обнадеживающие результаты [19].

Еще одной интересной находкой является независимое негативное влияние ТЭЛА после операции на БРВ. Источником послеоперационных ТЭЛА, как правило, являются пристеночные геморрагические тромбы, формирующиеся по протяженной линии шва на НПВ и не содержащие опухолевых клеток. Нельзя исключить, что инфаркт легкого создает благоприятные условия для роста предсуществующих микрометастазов в легочной паренхиме за счет снижения возможностей реализации противоопухолевого иммунного ответа.

Результаты нашего исследования подтвердили, что нерадикальное удаление всех опухолевых масс является важнейшим фактором неблагоприятного прогноза ОВ и СВ больных, подвергнутых НЭ, ТЭ [5, 11, 13, 14].

На наш взгляд, наиболее важным критерием оценки эффективности лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом является ОВ, на которую влияют не только факторы риска смерти от ПКР, но и факторы риска смерти, обусловленной лечением. На основании отсутствия или наличия, а также количества факторов риска, выявленных в нашей работе (гепатомегалия, асцит, наддиафрагмальный и инфраренальный тромбоз, pN+, нерадикальная операция), мы выделили 3 прогностические группы (0 *vs* 1–2 *vs* 3–6 факторов) со значимо различающейся ОВ. Мы полагаем, что стратификация оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом с использованием предложенной нами классификации может помочь в выборе тактики послеоперационного ведения этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. Онкоурология 2016;12(4):21–34. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):21–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC)TNM Staging System for Kidney Cancer. 8th edn., 2017.
3. Атдуев В.А., Амоев З.В., Данилов А.А. и др. Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты. Онкоурология 2017;13(1):37–44. [Atduev V.A., Amoev Z.V., Danilov A.A. et al. Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis: complications and long-term results. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44.
4. Ficarra V., Righetti R., D'amico A. et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. Oncology 2001;61(1):10–5. DOI: 10.1159/000055346.
5. Gu L., Li H., Wang Z. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. Cancer Treat Rev 2018;69:112–20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.014.
6. Skinner D.G., Pritchett T.R., Lieskovsky G. et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. Ann Surg

1989;210(3):387–92. DOI: 10.1097/00000658-198909000-00014.
7. Pertia A., Chkhotua A., Managadze L. Surgical management of renal cell carcinoma invading the inferior vena cava. Georg Med News 2006;136:121–7.
8. Kaplan S., Ekici S., Dogan R. et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Am J Surg 2002;183(3):292–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00782-1.
9. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55(2):452–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.053.
10. Antonelli A., Sodano M., Sandri M. et al. Venoustumor thrombus consistency is not predictive of survival in patients with renal cellcarcinoma: a retrospective study of 147 patients. Int J Urol 2015;22(6):534–9. DOI: 10.1111/iju.12738.
11. Nakayama T., Saito K., Fujii Y. et al. Pre-operative risk stratification for cancer-specific survival in patients with renal cellcarcinoma with venous involvement who underwent nephrectomy. Jpn J Clin Oncol 2014;44(8):756–61. DOI: 10.1093/jjco/hyu072.
12. Tang Q., Song Y., Li X. et al. Prognostic outcomes and risk factors for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus after radical nephrectomy and thrombectomy: the prognostic significance of venous tumor thrombus level. Biomed Res Int 2015;2015:163423. DOI: 10.1155/2015/163423.
13. Tilki D., Hu B., Nguyen H.G. et al. Impact of synchronous metastasis distribution on cancer specific survival in renal cell carcinoma after radical nephrectomy with tumor thrombectomy. J Urol 2015;193(2):436–42. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.087.
14. Mager R., Daneshmand S., Evans C.P. et al. Renal cell carcinoma with inferior vena cava involvement: prognostic effect oftumor thrombus consistency on cancer specific survival. J Surgical Oncol 2016;114(6):764–8. DOI: 10.1002/jso.24395.
15. Whitson J.M., Reese A..C, Meng M.V. Population based analysis of survival in patientswith renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. Urol Oncol 2013;31(2):259–63. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.11.017.
16. Klatte T., Pantuck A.J., Riggs S.B. et al. Prognosticfactors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. J Urol 2007;178(4 Pt 1):1189–95; discussion 95. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.134.
17. Feng Y., Xiong Y., Qiao T. et al. Lactate dehydrogenase A: a key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. Cancer Med 2018;7(12):6124–36. DOI: 10.1002/cam4.1820.
18. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
19. Rani R., Kumar V. Recent update on human lactate dehydrogenase enzyme 5 (hLDH5) inhibitors: a promising approach for cancer chemotherapy. J Med Chem 2016;59(2):487–96. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00168.

Вклад авторов
М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.Л. Вашакмадзе: сбор материала, написание текста рукописи;
А.В. Климов, А.К. Бегалиев, К.П. Кузнецов, В.Б. Матвеев: сбор материала.
Authors' contributions
M.I. Volkova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
N.L. Vashakmadze: collection of material, article writing;
A.V. Klimov, A.K. Begaliev, K.P. Kuznetsov, V.B. Matveev: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.И. Волкова / M.I. Volkova: https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
Н.Л. Вашакмадзе / N.L. Vashakmadze: https://orcid.org/0000-0002-9029-2590
А.В. Климов / A.V. Klimov: https://orcid.org/0000-0003-0727-2976
А.К. Бегалиев / A.K. Begaliev: https://orcid.org/0000-0002-0755-7421
К.П. Кузнецов / K.P. Kuznetsov: https://orcid.org/0000-0003-0498-2489
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: https://orcid.org/0000-0001-7748-9527

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.03.2021. **Принята к публикации:** 02.08.2021.
Article submitted: 18.03.2021. **Accepted for publication:** 02.08.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-29

CC BY 4.0

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

Рецензия на статью «Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Review of the article "Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"

Достижения медикаментозной терапии почечно-клеточного рака (ПКР) не решают проблему опухолевого венозного тромбоза. Единственным эффективным методом лечения венозной опухолевой инвазии является хирургический. В связи с этим крайне важны определение прогноза планируемого лечения, его адекватность.

Многолетний опыт сотрудников клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина позволил проанализировать один из самых больших материалов не только в России, но и в мире. Обращает на себя внимание тяжесть состояния пациентов, подвергнутых хирургическому лечению: около половины из них имели распространение тромба выше печеночных сосудов, а 23 % – выше диафрагмы. У каждого 3-го пациента опухоль имела генерализованную форму, т.е. операция носила циторедуктивный характер. Почти у всех пациентов выполнена расширенная забрюшинная лимфаденэктомия, даже у тех, кто имел отдаленные метастазы, что является спорным и требует дальнейшего изучения.

Даже прогрессирование заболевания у 96,4 % больных после радикального удаления опухоли оправдывает хирургическое лечение, поскольку существенно продлевает жизнь пациентам.

Выдающимся результатом следует считать достижение 2-летней онкоспецифической выживаемости 99,7 % у такой тяжелой категории пациентов.

Определены факторы риска, снижающие онкоспецифическую и безрецедивную выживаемость: гепатомегалия, асцит, опухолевый тромбоз IV уровня, тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены, регионарные метастазы и нерадикальное хирургическое лечение. Сформированы прогностические группы и доказана их клиническая значимость.

По данным авторов, размер и распространенность опухолевого тромба имеют значение для прогноза, однако влияние на общую и онкоспецифическую выживаемость неоднозначно. Распространение тромба выше диафрагмы является в большей степени технической проблемой хирургического лечения и не оказывает существенного влияния на онкологические результаты, что еще раз подтверждает целесообразность концентрации больных, имеющих опухолевый тромбоз нижней полой вены при ПКР, в специализированном учреждении.

Вывод о том, что безрецидивная выживаемость радикально оперированных пациентов, которым выполнялось удаление солитарных и единичных метастазов, была достоверно ниже, чем у больных без диссеминации ПКР, настораживает и заставляет усомнится в целесообразности метастазэктомии.

Наличие связи тромбоэмболии легочной артерии со снижением безрецидивной выживаемости требует дальнейшего наблюдения и обсуждения.

По-видимому, следующим этапом изучения целесообразности использования предложенных прогностических предикторов является определение эффективности неоадъювантного и адъювантного лечения в предложенных группах.

Использование предложенных прогностических факторов позволит стандартизировать подходы к лечебной тактике у пациентов с опухолевым тромбозом при ПКР.

П.А. Карнаух, д.м.н., профессор
(ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России)
P.A. Karnaukh, MD, PhD, Professor
(Chelyabinsk Regional Clinical Center Oncology and Nuclear Medicine; South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia)

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36

CC BY 4.0

Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки

В.Л. Асташов, В.В. Шаповалов, В.В. Баланюк, А.И. Загорулько, Д.В. Козлов, М.А. Андреева, О.Р. Синицына, А.С. Радомский

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6

Контакты: Огульшат Ремезановна Синицына *ogulshat@bk.ru*

Введение. Больные с признаками опухолевого поражения единственной или единственной функционирующей почки, с двухсторонними опухолями почек представляют собой категорию, ассоциированную с высоким риском потери функции почки или функциональной недостаточности почки после оперативного лечения. Совместные обсуждения с рентгенэндоваскулярными хирургами привели к формированию алгоритма действий при лечении больных локализованным раком почки, требующих органосохраняющей тактики в условиях без ишемической резекции почки.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов двухэтапного хирургического лечения локализованного рака почки у больных с признаками опухолевого поражения единственной, единственной функционирующей почки или с двухсторонними опухолями почек, включающего на 1-м этапе суперселективную эмболизацию артерии, питающей опухоль, на 2-м этапе – лапароскопическую резекцию без ишемии почечной паренхимы.

Материалы и методы. В исследование были включены 5 пациентов с локализованным раком почки, которым с 24.03.2021 по 19.04.2021 в Московском областном онкологическом диспансере г. Балашихи выполнено двухэтапное лечение. На 1-м этапе проведена суперселективная эмболизация артерии, питающей опухоль, на 2-м этапе, через 6–7 сут, – лапароскопическая резекция почки.

Результаты. Медиана возраста больных составила 62 (42–73) года. У 4 (80 %) пациентов было одностороннее поражение почки, у 1 (20 %) – двухсторонний (синхронный) рак почек. Средняя сумма баллов по шкале RENAL составила 8 (6–10): 4–6 баллов – у 40 %, 7–9 баллов – у 40 % и ≥10 баллов – у 20 % больных. На 1-м этапе лечения проводили эндоваскулярную эмболизацию ветвей почечной артерии. В 3 (60 %) случаях выполнена суперселективная эмболизация средних сегментарных артерий, по 1 (20 %) случаю – верхней и нижней сегментарных артерий, питающих опухоль, из них в 1 (20 %) случае выявлены 3 крупные артериальные ветви и в 1 (20 %) случае – 2 артериальные ветви.

На 2-м этапе выполняли лапароскопическую резекцию почки. В 100 % случаев ввиду отсутствия значительной кровопотери и отличной визуализации демаркационной зоны не потребовалось пережатия почечных артерий. Прошивание области резекции проводили в 1 (20 %) случае. В 2 (40 %) случаях в ложе удаленной опухоли установлена гемостатическая губка. В остальных 2 (40 %) случаях гемостаз осуществляли коагуляционным способом. Медиана объема кровопотери составила 100 (50–200) мл. Послеоперационный период у всех больных протекал без особенностей. Явлений острой почечной недостаточности не наблюдалось ни у одного пациента.

Заключение. Выполнение суперселективной эмболизации артерий, питающих опухоль почки, имеет неоспоримые преимущества при планировании органосохраняющих операций при локализованном раке почки у больных с отягощенным «почечным» анамнезом, при котором сохранение органа имеет принципиальное значение.

Ключевые слова: рак почки, органосохраняющее лечение, рентгенэндоваскулярная хирургия, суперселективная эмболизация почечной артерии, ишемия почки

Для цитирования: Асташов В.Л., Шаповалов В.В., Баланюк В.В. и др. Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки. Онкоурология 2021;17(3):30–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36.

First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection

V.L. Astashov, V.V. Shapovalov, V.V. Balanyuk, A.I. Zagorul'ko, D.V. Kozlov, M.A. Andreeva, O.R. Sinitsyna, A.S. Radomskiy

Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia

Contacts: Ogul'shat Remezanovna Sinitsyna *ogulshat@bk.ru*

Background. Patients with signs of tumor lesions in a single kidney or in the only one functioning kidney, with bilateral renal tumors are at high risk of functional failure or insufficiency of the kidney after surgery. Joint discussions with specialists in X-ray endovascular surgeries resulted in the development of a treatment algorithm for patients with localized kidney cancer who require organ-sparing surgery without ischemic kidney resection.

Objective: to evaluation of the immediate results of two-stage surgical treatment of localized kidney cancer in patients with signs of tumor lesions in a single kidney or in the only one functioning kidney, with bilateral renal tumors, including superselective embolization of the artery supplying the tumor at the first stage, and laparoscopic kidney resection without renal ischemia parenchyma at the second stage.

Materials and methods. This study included 5 patients with localized kidney cancer, who underwent two-stage treatment at Moscow Regional Oncology Dispensary between 24.03.2021 and 19.04.2021. The first stage included superselective embolization of the artery supplying the tumor; the second stage implied laparoscopic kidney resection 6–7 days following the first stage.

Results. The median age of the patients was 62 years (range: 42–73 years). Four patients (80%) had unilateral kidney lesions, while 1 patient (20 %) had bilateral (synchronous) kidney cancer. The mean RENAL score was 8 (range: 6–10); patients were distributed as follows: score 4–6 in 40 %, score 7–9 in 40 %, and score ≥10 in 20 % of patients. At the first stage, patients underwent endovascular embolization of the branches of the renal artery. Patients had superselective embolization of either middle (n = 3; 60 %), upper (n = 1; 20 %), or lower (n = 1; 20 %) segmental arteries supplying the tumor. In one of them (20 %), we identified 3 large arterial branches; in another one (20 %), we identified 2 large arterial branches.

At the second stage, we performed laparoscopic kidney resection. None of the patients required renal artery clamping, because there was an excellent visualization of the demarcation zone and no significant blood loss. The resection area was sutured in 1 case (20 %). In 2 individuals (40 %), a hemostatic sponge was installed in the removed tumor bed. In the remaining 2 cases (40 %), hemostasis was ensured by coagulation. The median blood loss was 100 mL (range: 50–200 mL). The postoperative period was uneventful in all patients. None of the patients developed symptoms of acute renal failure.

Conclusion. Thus, superselective embolization of arteries supplying a kidney tumor has undeniable advantages in organ-sparing surgeries for patients with localized kidney cancer and some additional kidney problems, when organ preservation is crucial for patient's life.

Key words: kidney cancer, organ-sparing treatment, X-ray endovascular surgery, superselective renal artery embolization, kidney ischemia

For citation: Astashov V.L., Shapovalov V.V., Balanyuk V.V. et al. First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36.

Введение

Несмотря на хорошо отработанную оперативную тактику лечения локализованного рака почки, техническая специфика органосохраняющих операций определяет особенности селекции кандидатов на данное хирургическое вмешательство. Больные с признаками опухолевого поражения единственной или единственной функционирующей почки, с двухсторонними опухолями почек представляют собой категорию, ассоциированную с высоким риском потери функции почки или функциональной недостаточности почки после оперативного лечения. Число больных этой категории в нашем учреждении ежегодно растет, что послужило поводом для детального рассмотрения тактики их лечения. При опухолях T1a с локализацией в полюсах почки оптимальным методом лечения является резекция почки. При опухолях T1b при расположении опухолевого узла в непосредственной близости от собирательной системы почки затруднено выполнение органосохраняющей операции.

Стандартная методика резекции почки включает мобилизацию почки и ее сосудов, резекцию опухоли в пределах здоровой паренхимы и последующий гемостаз ложа опухоли. В настоящее время используют различные модификации ишемии почки. Традиционным методом считается пережатие почечных артерий. Основным недостатком данного метода является повреждение всей паренхимы почки, что в последующем

может привести к значительному снижению ее функции. Доказано, что каждая дополнительная минута тепловой ишемии увеличивает риск острого и хронического снижения почечной функции [1, 2].

Проведенный нами анализ литературы свидетельствует о наличии целого ряда неразрешенных вопросов выбора безопасного способа ишемии почки при органосохраняющих операциях, что диктует необходимость тщательного исследования этой проблемы. Совместные обсуждения с рентгенэндоваскулярными хирургами привели к формированию алгоритма действий при лечении больных локализованным раком почки, требующим органосохраняющей тактики в условиях без ишемической резекции почки. Создание отделения рентгенэндоваскулярного лечения в Московском областном онкологическом диспансере г. Балашихи позволило осуществить попытку решения данной проблемы.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов двухэтапного хирургического лечения локализованного рака почки у больных с признаками опухолевого поражения единственной, единственной функционирующей почки или с двухсторонними опухолями почек, включающего на 1-м этапе суперселективную эмболизацию артерии, питающей опухоль, на 2-м этапе – лапароскопическую резекцию без ишемии почечной паренхимы.

Материалы и методы

В исследование были включены 5 пациентов (2 (40 %) женщины и 3 (60 %) мужчин) с локализованным раком почки, которым с 24.03.2021 по 19.04.2021 в Московском областном онкологическом диспансере г. Балашихи выполнено двухэтапное лечение. На 1-м этапе проведена суперселективная эмболизация артерии, питающей опухоль, на 2-м этапе, через 6–7 сут, – лапароскопическая резекция почки. Тщательный отбор кандидатов вели на этапе приема в консультативно-диагностическом центре.

Основным показанием к выполнению суперселективной эмболизации и последующей резекции почки было наличие солитарного образования и сосуда, отдельно кровоснабжающего опухоль.

Всем больным проведено обследование, включившее мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, нефросцинтиграфию, эхокардиографию, ультразвуковую допплерографию вен нижних конечностей, клинический и биохимический анализы крови. На догоспитальном этапе пациенты были проконсультированы терапевтом и врачом-нефрологом.

Результаты

Медиана возраста больных составила 62 (42–73) года.

У 4 (80 %) пациентов было одностороннее поражение почки, у 1 (20 %) – двухсторонний (синхронный) рак почек.

У всех пациентов при динамической нефросцинтиграфии зафиксировано нарушение функции одной или обеих почек средней или тяжелой степени. При этом медиана скорости клубочковой фильтрации составила 75 (29–102) мл/мин/1,73 м^2 (по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration)). В 1 (20 %) случае зарегистрирована хроническая болезнь почек I стадии, в 2 (40 %) – II стадии и по 1 (20 %) случаю – III и IV стадий (табл. 1).

Анализ анатомических параметров опухолей проводили всем больным с использованием общепринятых нефрометрических критериев. Медиана размера опухоли в наибольшем измерении составила 53,2 (43–57) мм. В 100 % случаев размер был от 4 до 7 см.

Полюсное расположение опухоли имело место у 1 (20 %) пациента. Истинное расположение опухолевых узлов в среднем сегменте зарегистрировано в 4 (80 %) случаях. У 3 (60 %) больных опухоль располагалась преимущественно экзофитно, у 2 (40 %) – выступала за контур почки меньше чем на 50 %.

В 3 (60 %) случаях опухоль располагалась на значительном расстоянии (≥7 мм) от собирательной системы. Более близкое расположение опухоли к синусу почки (более 4 мм, но менее 7 мм) отмечено в 1 (20 %) случае. У 1 (20 %) пациента опухолевый узел располагался менее чем на 4 мм от синуса почки. Опухоль деформировала синус почки у 2 (40 %) больных, ни в одном случае не прорастая чашечки или лоханку.

Средняя сумма баллов по шкале RENAL составила 8 (6–10): 4–6 баллов – у 40 %, 7–9 баллов – у 40 % и ≥10 баллов – у 20 % больных (табл. 2).

На 1-м этапе лечения проводили эндоваскулярную эмболизацию ветвей почечной артерии. В паховой области выполняли пункцию правой общей бедренной артерии, затем устанавливали интродьюсер 6F в целях профилактики развития интраартериального тромбоза, всем больным проводили внутриартериальную гепаринизацию 5000 ЕД. Далее выполняли диагностическую

Таблица 1. *Распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек (n = 5)*

Table 1. *Distribution of patients by their stages of chronic kidney disease (n = 5)*

Стадия хронической болезни почек Stage of chronic kidney disease	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2 Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m^2	*n* (%)
I	≥90	1 (20)
II	60–89	2 (40)
III	30–59	1 (20)
IV	15–29	1 (20)
V	<15	–

Таблица 2. *Характеристика опухолевого поражения у пациентов (n = 5)*
Table 2. *Tumor characteristics in patients studied (n = 5)*

Характеристика Characteristic	*n* (%)
Сторона поражения: Side affected:	
правая right	4 (80)
левая left	1 (20)
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:	
≤4	0
4–7	5 (100)
≥7	0
Локализация опухоли: Tumor location:	
верхний полюс upper pole	0
средний сегмент middle segment	4 (80)
нижний полюс lower pole	1 (20)
Расположение опухоли: Tumor position:	
латерально lateral	2 (40)
медиально medial	3 (60)
Глубина опухоли: Tumor depth:	
экзофитно ≥50 % exophytic ≥50 %	3 (60)
экзофитно <50 % exophytic <50 %	2 (40)
эндофитный рост endophytic growth	0
Расстояние от лоханки/синуса, мм: Distance to the pelvis/sinus, mm:	
≤4	1 (20)
4–7	1 (20)
≥7	3 (60)
Вовлечение лоханки и чашечек Involvement of the pelvis and calyces	–
Деформация синуса Sinus deformation	2 (40)
Сумма баллов по шкале RENAL: Total RENAL score:	
4–6	2 (40)
7–9	2 (40)
≥10	1 (20)

ангиографию с помощью системы Artis zee на платформе PURE@ (Siemens, Германия) (рис. 1). После визуализации афферентных артерий и гиперваскуляризированной опухоли почки, оценки ее локализации и размера с использованием микрокатетера проводили суперселективную эмболизацию внутриопухолевых артерий. При этом в 3 (60 %) случаях выполнена суперселективная эмболизация средних сегментарных артерий, по 1 (20 %) случаю – верхней и нижней сегментарных артерий, питающих опухоль, из них в 1 (20 %) случае выявлены 3 крупные артериальные ветви и в 1 (20 %) случае – 2 артериальные ветви. В качестве эмболизирующего материала у 1 (20 %) пациента использовали фрагменты гемостатической губки, у 4 (80 %) – нерассасывающиеся биосовместимые микросферы Embosphere (акриловый полимер, покрытый желатиновым сополимером) размером 300–500 мкм или 500–700 мкм. Эффективность эмболизации подтверждалась маятникообразными движениями контраста в афферентной артерии и развитием феномена «стоп контраст». На место пункции накладывали давящую повязку. Среднее время эндоваскулярного вмешательства составило 60 (20–120) мин.

В послеоперационном периоде у 2 (40 %) пациентов отмечена гематома паховой области размером около 3 × 2 × 1 см, у 1 (20 %) – боль в области поясницы (3 балла по визуально-аналоговой шкале). Развитие контрастиндуцированной нефропатии зарегистрировано у 1 (20 %) пациента, при этом на фоне инфузионной терапии уровень креатинина достиг первоначальных значений через 72 ч после эмболизации ветвей почечной артерии. Медиана длительности пребывания в стационаре составила 4 (3–5) сут.

На 2-м этапе выполняли лапароскопическую резекцию почки. Медиана времени между этапами в нашей серии наблюдений составила 144 (120–168) ч.

Объем операции во всех случаях включал стандартное выполнение лапароскопического доступа, мобилизацию почки и необходимого полюса с последующим удалением опухоли вместе с околоопухолевой клетчаткой.

В 100 % случаев ввиду отсутствия значительной кровопотери и отличной визуализации демаркационной зоны не потребовалось пережатия почечных артерий.

После удаления опухоли осуществляли тщательный гемостаз ложа удаленного образования. Прошивание области резекции проводили в 1 (20 %) случае. В 2 (40 %) случаях в ложе удаленной опухоли установлена гемостатическая губка. В остальных 2 (40 %) случаях гемостаз осуществляли коагуляционным способом. К оперированной почке через контрапертуру в передней брюшной стенке устанавливали страховой дренаж. Рану ушивали послойно.

Медиана времени операции составила 104 (90–120) мин. Медиана объема кровопотери – 100 (50–200) мл.

Послеоперационный период у всех больных протекал без особенностей. Явлений острой почечной недостаточности не наблюдалось ни у одного пациента. Медиана длительности пребывания в стационаре после 2-го этапа операции составила 7 (6–8) сут.

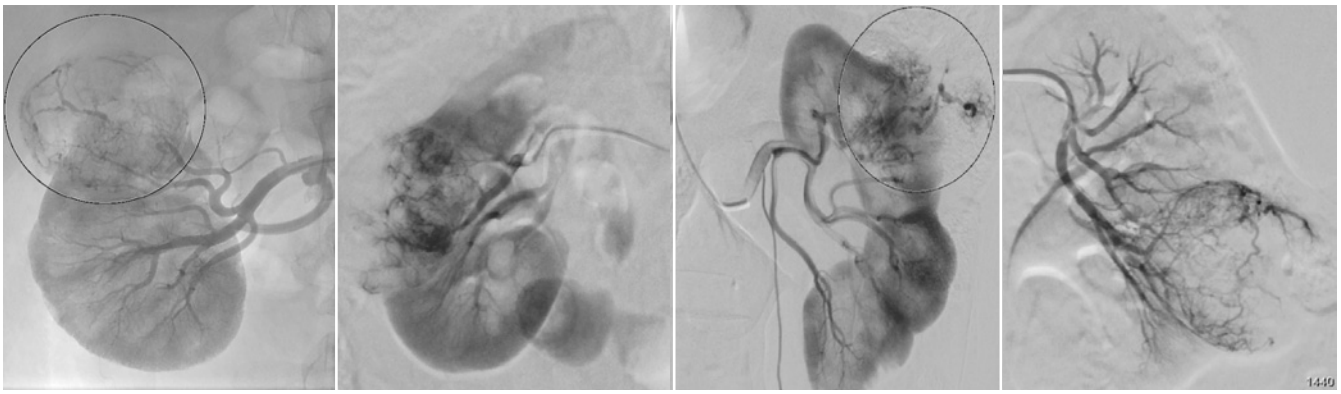


Рис. 1. *Ангиограммы при проведении суперселективной эмболизации питающих опухоль артерий почки. Овалом указаны артерии, кровоснабжающие опухоль*
Fig. 1. *Angiograms obtained during superselective embolization of renal arteries supplying the tumor. The oval indicates the arteries supplying the tumor*

По данным гистологического исследования операционного материала в 100 % случаев наблюдалась картина светлоклеточной почечно-клеточной карциномы: I стадии по шкале Фурмана – у 20 %, II стадии – у 80 % пациентов. Ни в одном образце не обнаружено прорастания опухоли в анатомическую капсулу и прилежащую к ней клетчатку (рис. 2, 3).

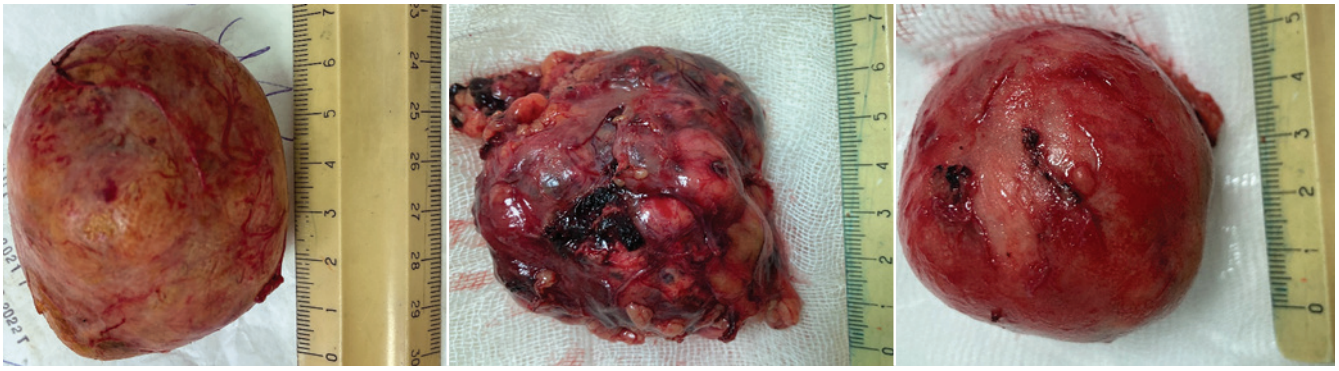


Рис. 2. *Вид макропрепаратов*
Fig. 2. *Gross specimens*

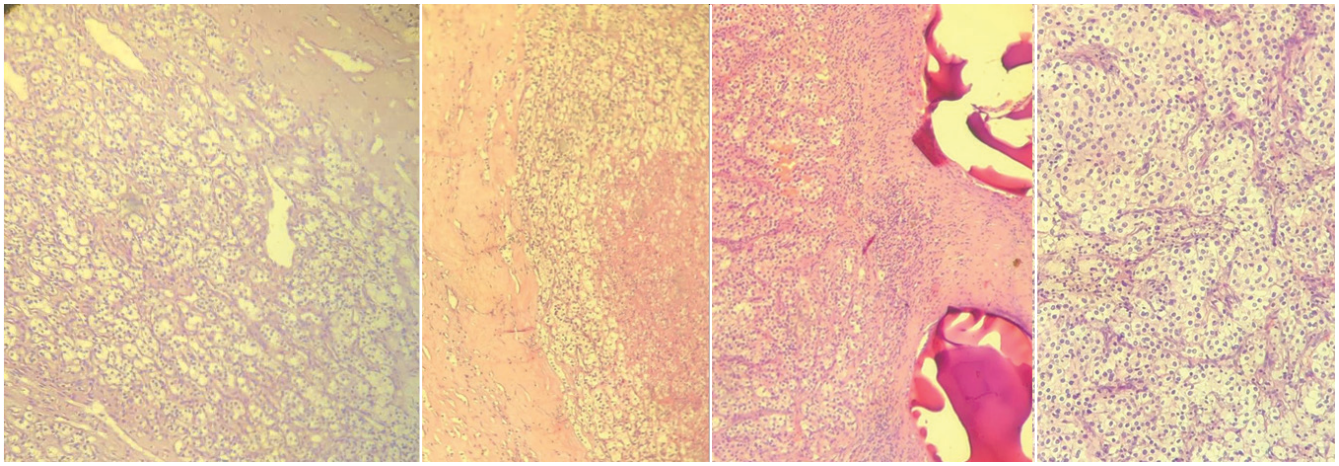


Рис. 3. *Микропрепарат (некроз опухоли 45–70 %)*
Fig. 3. *Microscopic examination (tumor necrosis 45–70 %)*

Обсуждение

В литературе все чаще описываются методы суперселективной эмболизации почечных артерий и их ветвей в качестве симптоматического лечения макрогематурии при угрозе самопроизвольного разрыва ангиомиолипомы почки, паллиативного лечения метастатического рака почки в целях упреждения как роста опухоли, так и возможного кровотечения последней, а также при ятрогенных повреждениях почечных сосудов [3]. Эмболизация почечных артерий впервые описана в 1970-х годах, когда данный метод использовался в качестве «обесточивания» опухоли при угрозе жизни пациента в целях предотвращения возможного кровотечения, а также в качестве уменьшения кровоснабжения опухоли для предоперационной подготовки [4].

Встречаются данные о значении постэмболизационного периода до выполнения 2-го этапа операции. D. Li и соавт. полагают необходимым сокращать время между этапами операций, обосновывая это развитием осложнения, так называемого синдрома постэмболизации, включающего лихорадку и поясничные боли. Авторы считают оптимальным постэмболизационным периодом не более 48 ч, объясняя это тем, что при более длительном времени после эмболизации могут образовываться коллатерали ишемизированных почечных артерий, кровоснабжающих опухоль [4].

Хирурги сходятся во мнении, что преимуществами двухэтапного лечения локализованного рака почки являются малоинвазивность методики выполнения эмболизации почечных артерий и, самое главное, безопасность проведения резекционного этапа без ишемизации почечной паренхимы, что сводит риск почечной недостаточности к минимуму, а также значительно снижает объем интраоперационной кровопотери [5, 6].

Несмотря на малый практический опыт выполнения двухэтапного оперативного лечения локализованного рака почки, неразрешенный вопрос, такой как предпочтительное время между этапами, отсутствие отдаленных онкологических результатов, мы хотим расширить перечень преимуществ данной методики. По нашему опыту, главными достоинствами резекции опухоли почки после суперселективной эмболизации являются:

- хорошая визуализация демаркационной зоны между здоровой и ишемизированной тканями почки, которая представляет собой идеальную линию;
- низкий риск развития интраоперационного кровотечения на этапе резекции;
- возможность выполнять резекцию без тепловой ишемии даже при «сложных» резекциях;
- сохранение максимального объема функционирующей почечной паренхимы;
- отсутствие ишемических повреждений паренхимы почки;
- отсутствие необходимости выделения сосудистой ножки, что минимизирует опасность повреждения сосудов.

Заключение

Выполнение суперселективной эмболизации артерий, питающих опухоль почки, имеет неоспоримые преимущества при планировании органосохраняющих операций при локализованном раке почки у больных с отягощенным «почечным» анамнезом, при котором сохранение органа имеет принципиальное значение. Сохранение почечной функционирующей паренхимы позволяет улучшить качество жизни больных, а в ряде случаев избежать программного гемодиализа и ассоциированных с ним осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
2. Gong E.M., Zorn K.C., Orvieto M.A. et al. Artery-only occlusion may provide superior renal preservation during laparoscopic partial nephrectomy. Urology 2008;72(4):843–6. DOI: 10.1016/j.urology.2008.05.020.
3. Limtrakul T., Rompsaithong U., Ahooja A. et al. Renal artery embolization for acute renal hemorrhage: a single-center experience. Res Rep Urol 2020;12:315–9. DOI: 10.2147/RRU.S263012. eCollection 2020.
4. Li D., Pua B.B., Madoff D.C. Role of embolization in the treatment of renal masses. Semin Intervent Radiol 2014;31(1):70–81. DOI: 10.1055/s-0033-1363845.
5. Аляев Ю.Г., Сорокин Н.И., Кондрашин С.А. и др. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, перед резекцией почки. Вестник урологии 2016;(2):13–27. [Alyaev Yu.G., Sorokin N.I., Kondrashin S.A. et al. Superselective embolization of the vessels feeding the tumor before the kidney resection. Vestnik urologii = Urology Herald 2016;(2):13–27. (In Russ.)].
6. Cadeddu J.A. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: long-term results of a single-center experience. J Urol 2012;187(4):1226. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.031.

Вклад авторов

В.Л. Асташов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Шаповалов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.В. Баланюк: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

А.И. Загорулько: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Д.В. Козлов, О.Р. Синицына: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
М.А. Андреева: анализ полученных данных;
А.С. Радомский: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.L. Astashov: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
V.V. Shapovalov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.V. Balanyuk: developing the research design, obtaining data for analysis;
A.I. Zagorul'ko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
D.V. Kozlov, O.R. Sinitsyna: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
M.A. Andreeva: analysis of the obtained data;
A.S. Radomskiy: reviewing of publications of the article's theme.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер».
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 Moscow Regional Oncology Dispensary.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.06.2021. **Принята к публикации:** 16.08.2021.
Article submitted: 13.06.2021. **Accepted for publication:** 16.08.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-37-38

BY 4.0

Рецензия на статью «Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки»

Review of the article "First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection"

Внутрисосудистые хирургические манипуляции в онкологии, пожалуй, проходят сегодня очередную стадию развития. Большинство учреждений, занимающихся лечением онкологических заболеваний, можно разделить на 2 категории: в которых есть отделение интервенционной ангиологии, и в которых его хотели бы организовать. Те, у кого под рукой всегда есть возможность ангиографических манипуляций, пытаются применять их в самых различных целях, в частности для эмболизации более или менее крупных сосудов. Не разбирая многие технические подробности использования различных типов агентов, остановлюсь лишь на достоинствах и определенных недостатках ангиоинтервенционных процедур в конкретных ситуациях.

В литературе представлен не совсем однозначный опыт применения эмболизации почечной артерии перед нефрэктомией при больших опухолях, сопровождающихся развитием массивной патологической сосудистой сети [1, 2]. Это способствовало снижению объема кровопотери, однако некоторые авторы испытывали существенные технические трудности при выделении и лигировании артерии, а также с выраженным болевым синдромом и гипертермией в течение до 48 ч после процедуры [2]. Мы также сталкивались с определенными сложностями при мобилизации и клипировании почечной артерии после ее предварительной эмболизации из-за выраженного отека окружающих тканей.

Представляются более интересными комбинированные методы, включающие сочетание рентгенинтервенционных процедур с аблативным воздействием на опухоль, таким как радиочастотная терапия или криоаблация [3, 4]. Малая инвазивность таких сочетанных вмешательств позволяет применять их в «неоперабельных» случаях.

Идея суперселективной эмболизации сосуда, питающего опухоль, очень привлекательна, прежде всего с точки зрения упрощения выполнения резекции без ишемии и снижения объема кровопотери [5]. В представленной статье описано проведение 5 двухэтапных операций и приведены довольно обнадеживающие результаты. Авторы отметили целый ряд преимуществ эмболизации. Однако не все они бесспорны.

Например, хорошая визуализация ишемизированной зоны: демаркационная линия проходит не по границе опухоли, а всего лишь позволяет отличить кровоснабжаемую от не кровоснабжаемой ткани почки. Это никак не улучшает визуализацию псевдокапсулы и, таким образом, не способствует выполнению более онкологически безопасной энуклеации опухоли. Напротив, в такой ситуации гораздо логичнее прибегнуть к резекции по демаркационной линии. Однако это как раз ставит под сомнение возможность сохранения максимального объема паренхимы.

Авторы также отмечают возможность выполнения «сложных» резекций без тепловой ишемии. К таким случаям относят прежде всего центрально расположенные или полностью внутриорганные опухоли. Однако по многолетнему опыту проведения лапароскопических резекций в условиях локальной ишемии мы нередко наблюдаем кровоснабжение таких опухолей из 2 и даже 3 сегментарных артерий. Соответственно, суперселективная эмболизация в таких случаях будет вряд ли выполнима.

Можно поставить под сомнение и отсутствие повреждения паренхимы при таком «комбинированном» подходе к резекции. При стандартной резекции почки даже в условиях кратковременного пережатия почечной артерии ишемическому повреждению подвергается только оперируемая почка или даже ее сегмент в случае пережатия сегментарной артерии. При выполнении прямой ангиографии с селективной эмболизацией используют изрядное количество контраста, оказывающего нефротоксическое воздействие как на пораженную, так и на противоположную почку. Поэтому метод менее всего подходит для пациентов с хронической болезнью почек.

Все это в какой-то мере объясняет то, что мы все еще не наблюдаем стремительного роста доли рентгенэндоваскулярных вмешательств в лечении локализованного рака почки. Означает ли это, что рентгенинтервенционные методы не слишком нужны в онкоурологии? Конечно, нет, но их место сегодня еще недостаточно определено. Мне представляется очень перспективным использование их, например, при больших ангиомиолипомах, успешно показанное ранее некоторыми исследователями [6, 7], когда хирургическое вмешательство сопровождается большим риском потери почки. Также, возможно, будут

востребованы комбинации селективной эмболизации с чрескожным применением аблативных методов воздействия при невозможности удаления опухоли. Тем не менее представленная работа содержит ценные клинические наблюдения и, безусловно, внесет свой вклад в дальнейший поиск ниши в онкоурологии, которую рано или поздно займут рентгенэндоваскулярные вмешательства.

Статья будет полезна урологам, онкологам, рентгенинтервенционистам, как имеющим, так и не имеющим пока в своих клиниках ангиографическую операционную.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)
D.V. Perlin, MD, PhD, Professor
(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrological Center)

Литература / References

1. Perdana N.R., Dulay E.R., Prapiska F.F. Renal arteries embolization in unresectable clear cell renal carcinoma: first time experience at Haji Adam Malik Hospital. Open Access Maced J Med Sci 2018;6(8):1454–7. DOI: 10.3889/oamjms.2018.282.
2. Cochetti G., Del Zingaro M., Boni A. et al. Renal artery embolization before radical nephrectomy for complex renal tumour: which are the true advantages? Open Med 2019;14(1):797–804. DOI: 10.1515/med-2019-0095.
3. Li Y., Guo Z., Liu C.F. et al. Effect of transcatheter renal arterial embolization combined with cryoablation on regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced renal carcinoma. Cryobiology 2012;65(1):56–9. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2012.04.002.
4. Yamakado K., Nakatsuka A., Kobayashi S. et al. Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3.5 cm: initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2006;29(3):389–4. DOI: 10.1007/s00270-004-0090-9.
5. Cadeddu J.A. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: long-term results of a single-center experience. J Urol 2012;187(4):1226. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.031.
6. Bardin F., Chevallier O., Bertaut A. et al. Selective arterial embolization of symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipomas: a retrospective study of safety, outcomes and tumor size reduction. Quant Imaging Med Surg 2017;7(1):8–23. DOI: 10.21037/qims.2017.01.02.
7. Seyam R., AlKhudair W., Kattan S. et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. J Kidney Cancer VHL 2017;4(4):13–25. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.97.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-39-46

BY 4.0

Отдаленные результаты лечения больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком

А.А. Мухомедьярова[1], Б.Я. Алексеев[2, 3], А.С. Калпинский[1]

[1]Московский 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;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
[3]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Альбина Анатольевна Мухомедьярова *albina_onc@mail.ru*

Цель исследования – изучение факторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных неметастатическим несветлоклеточным почечно-клеточным раком (нсПКР) после хирургического лечения.
Материалы и методы. В исследование вошли 279 (13,62 %) пациентов с нсПКР из базы данных, включающей 2049 пациентов с локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) без отдаленных метастазов, которым в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение в период с 2002 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 1,36:1; 161 (57,7 %) мужчина и 118 (42,3 %) женщин. Медиана времени наблюдения – 34,5 (1–141) мес. Пациентам выполнили хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии (n = 117; 41,9 %) или резекции почки (n = 160; 57,4 %), радиочастотная термоаблация проведена 2 (0,7 %) больным. Стандартным (открытым) чрезбрюшинным доступом выполнили операцию 135 (48,4 %) больным, лапароскопическим доступом – 144 (51,6 %). По данным послеоперационного гистологического исследования хромофобный ПКР выявлен у 110 (39,4 %) больных, папиллярный ПКР 1-го типа – у 79 (28,3 %), папиллярный ПКР 2-го типа – у 63 (22,6 %); у 27 больных диагностировали редкие и смешанные виды нсПКР (с учетом небольшого числа случаев из анализа они исключены). Стадия pT1a установлена у 129 (46,2 %) пациентов, pT1b – у 72 (25,8 %), pT2a – у 18 (6,5 %), pT2b – у 8 (2,9 %), pT3a – у 31 (11,1 %), pT3b – у 4 (1,4 %), pT4 – у 1 (0,4 %), pN+ – у 16 (5,7 %).
Результаты и заключение. Прогрессирование заболевания диагностировали у 13 (4,7 %) больных, умерли от прогрессирования нсПКР 9 (3,2 %) больных. По данным выполненного анализа наибольшие безрецидивную и общую выживаемость зарегистрировали в группах папиллярного ПКР 1-го типа и хромофобного ПКР.
По данным проведенного корреляционного анализа по Спирмену в группе нсПКР выявлена статистически достоверная корреляция вероятности прогрессирования с размером опухоли (R = 0,23; p <0,0001), патологоанатомической стадией pT (R = 0,24; p = 0,0001), сосудистой инвазией (R = 0,36; p <0,0001), стадией pN+ (R = 0,4; p <0,0001), хирургическим краем резекции (R = 0,5; p <0,0001), гистологическим вариантом (R = 0,14; p = 0,02) и степенью дифференцировки по Фурману (R = 0,16; p = 0,02). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса на безрецидивную выживаемость оказывали влияние наличие некроза (p = 0,04), стадия pT (p = 0,03), также отмечалась тенденция влияния сосудистой инвазии (p = 0,08). На опухолевоспецифическую выживаемость достоверно влияли стадия pT (p = 0,01), степень дифференцировки по Фурману (p = 0,04), на общую выживаемость достоверно не оказывал влияния ни один из факторов. Таким образом, по данным регрессионного анализа Кокса наиболее значимым прогностическим фактором, влияющим на безрецидивную, общую и опухолевоспецифическую выживаемость в группе нсПКР, стала стадия pT (p <0,05).

Ключевые слова: рак почки, хирургическое лечение, несветлоклеточный рак почки, хромофобный рак почки, папиллярный рак почки

Для цитирования: Мухомедьярова А.А., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Отдаленные результаты лечения больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(3):39–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-39-46.

Long-term treatment outcomes of patients with non-clear cell renal cell carcinoma

A.A. Mukhomedyarova[1], B.Ya. Alekseev[2, 3], A.S. Kalpinskiy[1]

[1]P.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;
[2]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[3]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Al'bina Anatol'evna Mukhomedyarova *albina_onc@mail.ru*

Objective: to analyze factors affecting relapse-free and overall survival of patients with non-metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) after surgical treatment.
Materials and methods. This study included 279 (13.62 %) nccRCC patients from the database containing information on 2049 patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma (RCC) without distant metastases who underwent surgical treatment in the Department of Urologic Oncology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute between 2002 and 2018. Gender ratio was 1.36:1 (161 men (57.7 %) and 118 women (42.3 %)). Median follow-up time was 34.5 months (range: 1–141 months). Patients had undergone either radical nephrectomy (n = 117; 41.9 %) or kidney resection (n = 160; 57.4 %) or radiofrequency thermal ablation (n = 2; 0.7 %). Standard (open) transperitoneal approach was used in 135 patients (48.4 %) patients, whereas 144 (51.6 %) patients were operated on via laparoscopic approach. Postoperative histological examination demonstrated that 110 participants (39.4 %) had chromophobe RCC, while 79 (28.3 %) and 63 (22.6 %) individuals had type 1 and type 2 papillary RCC, respectively. Twenty-seven patients were found to have rare or mixed variants of nccRCC (they were excluded from the analysis due to their relatively small number). Patients were diagnosed with the following stages of cancer: pT1a (n = 129; 46.2 %), pT1b (n = 72; 25.8 %), pT2a (n = 18; 6.5 %), pT2b (n = 8; 2.9 %), pT3a (n = 31; 11.1 %), pT3b (n = 4; 1.4 %), pT4 (n = 1; 0,4 %), and pN+ (n = 16; 5.7 %).
Results and conclusion. 13 patients (4.7 %) were diagnosed progressive disease; 9 patients (3.2 %) died due to nccRCC progression. The highest relapse-free and overall survival rates were registered in the patients with type 1 papillary RCC and chromophobe RCC.
Spearman's correlation analysis showed a significant correlation between the risk of disease progression and tumor size (R = 0.23; p <0.0001), pT stage (R = 0.24; p = 0.0001), vascular invasion (R = 0.36; p <0.0001), pN+ stage (R = 0.4; p <0.0001), surgical resection margin (R = 0.5; p <0.0001), histological variant (R = 0.14; p = 0.02), and Furman differentiation grade (R = 0.16; p = 0.02). The following factors were found to have an impact on relapse-free survival according to multivariate Cox regression: presence of necrosis (p = 0.04), pT stage (p = 0.03), and vascular invasion (p = 0.08), although the last variable failed to reach statistical significance. Cancer-specific survival was significantly affected by pT stage (p = 0.01) and Furman differentiation grade (p = 0.04). None of the factors demonstrated significant associations with overall survival. Thus, the most significant prognostic factor affecting relapse-free, overall, and cancer-specific survival in nccRCC patients was the pT stage (p <0.05).

Key words: renal cell carcinoma, surgical treatment, non-clear cell renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma

For citation: Mukhomedyarova A.A., Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Long-term treatment outcomes of patients with non-clear cell renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):39–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-39-46.

Введение

Результаты морфологических, генетических и клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали, что почечно-клеточный рак (ПКР) – не одно заболевание, а группа опухолей с различными вариантами гистологического строения, клиническими проявлениями и разным ответом на лекарственную терапию, в основе патогенеза которых лежат изменения в разных генах [1, 2]. Международное общество урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) в 2016 г. модифицировало классификацию Всемирной организации здравоохранения опухолей почек 2001 г., включающую теперь более 50 гистологических вариантов. Наиболее распространенным гистологическим вариантом опухолей почек является светлоклеточный ПКР (сПКР), который встречается в 80–85 % случаев, остальные 15–20 % представляют собой отдельную группу – несветлоклеточный ПКР (нсПКР). К часто встречающимся вариантам нсПКР относят папиллярный ПКР (пПКР) 1-го и 2-го типов и хромофобный ПКР (хрПКР) [3].

Цель исследования – изучение факторов прогноза безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости больных неметастатическим нсПКР после хирургического лечения.

Материалы и методы

В исследование вошли 279 (13,62 %) пациентов с нсПКР из базы данных, включающей 2049 пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР без отдаленных метастазов, которым в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение в период с 2002 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 1,36:1; 161 (57,7 %) мужчина и 118 (42,3 %) женщин. Медиана времени наблюдения – 34,5 (1–141) мес. Опухолевое поражение правой почки диагностировали у 136 (48,7 %) пациентов, левой почки – у 128 (45,9 %), билатеральное поражение – у 15 (5,4 %). Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 16 до 77 лет, средний возраст составил 57,6 ± 11,5 года. Медиана размера опухоли почки в общей популяции пациентов составила 4,2 см (интерквартильный размах 2,9–6 см).

Пациентам выполнили хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии (n = 117; 41,9 %) или резекции почки (n = 160; 57,4 %), радиочастотная термоаблация проведена 2 (0,7 %) больным. Стандартным (открытым) чрезбрюшинным доступом выполнили операцию 135 (48,4 %) больным, лапароскопическим доступом – 144 (51,6 %). По данным послеоперационного гистологического исследования хрПКР выявлен у 110 (39,4 %) больных, пПКР 1-го типа – у 79 (28,3 %), пПКР 2-го типа – у 63 (22,6 %); у 27 больных диагностировали редкие и смешанные виды нсПКР (с учетом небольшого числа случаев из анализа они исключены). В нашем исследовании мультифокальное опухолевое поражение в группе нсПКР выявили у 24 (8,6 %) пациентов, билатеральное поражение – у 15 (5,4 %). Преимущественно встречались локализованные опухоли: стадия pT1a установлена у 129 (46,2 %) пациентов, pT1b – у 72 (25,8 %), pT2a – у 18 (6,5 %), pT2b – у 8 (2,9 %). Стадия pT3a выявлена у 31 (11,1 %) пациента, pT3b – у 4 (1,4 %), pT4 – у 1 (0,4 %), pN+ – у 16 (5,7 %). Патоморфологические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Мы оценили результаты лечения 3 наиболее частых гистологических вариантов нсПКР: пПКР 1-го и 2-го типов и хрПКР. Рак собирательных канальцев и смешанные варианты исключены в связи с недостаточным для анализа числом пациентов. По данным планового морфологического исследования наиболее часто (n = 142; 50,9 %) в нашем исследовании диагностировали пПКР.

К неблагоприятным патоморфологическим факторам относят наличие саркоматоидного компонента, сосудистой инвазии и некрозов [3]. В исследуемой группе сосудистую инвазию выявили у 13,3 %

Таблица 1. *Патоморфологическая характеристика пациентов с несветлоклеточным почечно-клеточным раком*

Table 1. *Pathomorphological characteristics of patients with non-clear cell renal cell carcinoma*

Характеристика Characteristic	*n* (%)
Гистологический вариант: Histological variant:	
папиллярный 1-го типа type 1 papillary	79 (28,3)
папиллярный 2-го типа type 2 papillary	63 (22,6)
хромофобный chromophobe	110 (39,4)
рак собирательных канальцев collecting duct	3 (1,1)
смешанные mixed	18 (6,5)
другие редкие варианты other rare variants	6 (2,1)
Саркоматоидный компонент: Sarcomatous component:	
есть yes	5 (1,8)
нет no	274 (98,2)
Сосудистая инвазия: Vascular invasion:	
есть yes	37 (13,3)
нет no	242 (86,7)
Некрозы: Necrosis:	
есть yes	60 (21,6)
нет no	219 (78,4)
Стадия: Stage:	
pT1a	129 (46,2)
pT1b	72 (25,8)
pT2a	18 (6,5)
pT2b	8 (2,9)
pT3a	31 (11,1)
pT3b	4 (1,4)
pT4	1 (0,4)
pN+	16 (5,7)
Дифференцировка опухоли: Tumor differentiation grade:	
1	24 (14,2)
2	95 (56,2)
3	22 (13,0)
4	4 (2,4)
нет данных no data	24 (14,2)

пациентов, некрозы – у 21,6 %, саркоматоидный компонент – у 1,8 %.Более чем у половины (n = 151; 56,2 %) пациентов диагностировали умеренно-дифференцированные опухоли, однако у 14,2 % пациентов отсутствовали данные о степени дифференцировки, что связано с ретроспективной оценкой гистологических исследований. Из анализа степени дифференцировки исключены больные хрПКР.

Результаты

Общие сроки наблюдения за больными сПКР варьировали от 1 до 137 мес, медиана наблюдения – 33 мес, интерквартильный размах – 17–62 мес. Сроки наблюдения в группе нсПКР составили 1–258 мес, медиана наблюдения – 26 мес, интерквартильный размах – 15–53 мес.

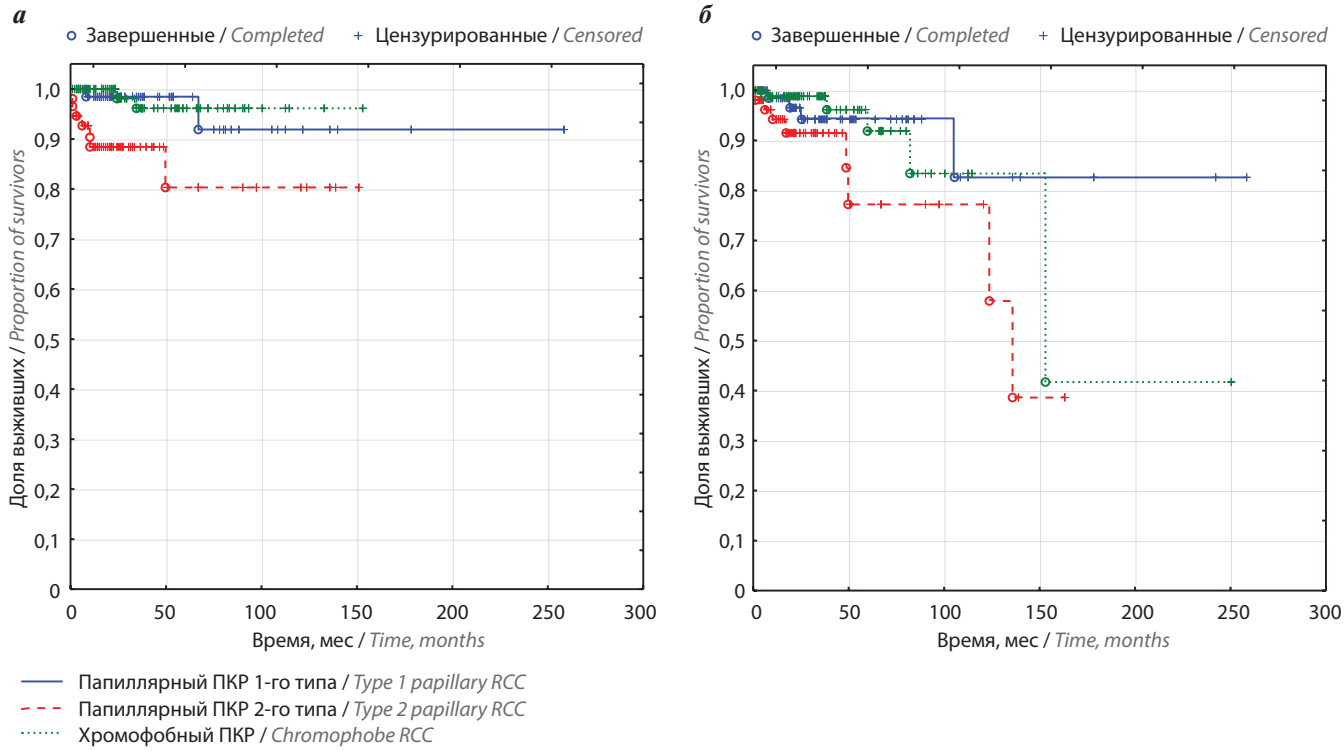
Прогрессирование заболевания диагностировали у 13 (4,7 %) больных, умерли от прогрессирования нсПКР 9 (3,2 %) больных.

По данным выполненного анализа наибольшую БРВ зарегистрировали в группах пПКР 1-го типа и хрПКР (см. рисунок, табл. 2). При сравнении показателей БРВ всех подгрупп выявлены достоверные различия у пациентов с пПКР 1-го и 2-го типов (p = 0,01), а также в группах хрПКР и пПКР 2-го типа (p = 0,002), в то время как в группах пПКР 1-го типа и хрПКР различия были недостоверными (p >0,05). Наиболее продолжительную ОВ зарегистрировали в группах пПКР 1-го типа и хрПКР. Достоверные различия выявили при сравнении 5- и 10-летней ОВ в группах хрПКР (95,9 и 84,6 % соответственно) и пПКР 2-го типа (79,6 и 79,0 % соответственно) (p = 0,03).

Мы оценили влияние следующих факторов на вероятность прогрессирования, смерти от всех причин и от прогрессирования опухолевого процесса: размера опухоли, патологоанатомической стадии pT, сосудистой инвазии, стадии pN+, положительного хирургического края резекции, гистологического варианта, степени дифференцировки по Фурману, наличия некрозов и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также количества опухолевых узлов.

По данным проведенного корреляционного анализа по Спирмену в группе нсПКР выявлена статистически достоверная корреляция вероятности прогрессирования с размером опухоли (R = 0,23; p <0,0001), патологоанатомической стадией pT (R = 0,24; p = 0,0001), сосудистой инвазией (R = 0,36; p <0,0001), стадией pN+ (R = 0,4; p <0,0001), хирургическим краем резекции (R = 0,5; p <0,0001), гистологическим вариантом (R = 0,14; p = 0,02) и степенью дифференцировки по Фурману (R = 0,16; p = 0,02). Достоверной корреляции с наличием некроза и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также с количеством опухолевых узлов не обнаружено (p >0,05) (табл. 3).

Также мы провели многофакторный анализ Кокса и оценили влияние размера опухоли, патологоанато-



Графики безрецидивной (а) и общей (б) выживаемости среди разных гистологических вариантов несветлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР)
Plots for relapse-free (a) and overall (б) survival in patients with different histological variants of clear cell renal cell carcinoma (RCC)

Таблица 2. *Сравнительная характеристика безрецидивной и общей выживаемости разных гистологических типов несветлоклеточного почечно-клеточного рака, %*

Table 2. *Comparison of relapse-free and overall survival between patients with different histological variants of non-clear cell renal cell carcinoma, %*

Показатель Parameter	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Общая выживаемость Overall survival
Папиллярный почечно-клеточный рак 1-го типа: Type 1 papillary renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	98,1	94,5
10 лет 10 years	90,5	81,9
Папиллярный почечно-клеточный рак 2-го типа: Type 2 papillary renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	80,2	79,6
10 лет 10 years	80,2	79,0
Хромофобный почечно-клеточный рак: Chromophobe renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	95,9	95,9
10 лет 10 years	95,9	84,6

Таблица 3. *Анализ влияния патоморфологических факторов на исход (корреляция по Спирмену)*

Table 3. *Impact of pathomorphological factors on the outcome (Spearman correlation analysis)*

Характеристика Characteristic	Риск прогрессирования Risk of progression	
	R	*p*
Размер опухоли Tumor size	0,23	<0,0001
Степень дифференцировки Differentiation grade	0,16	0,02
pT	0,24	0,0001
Сосудистая инвазия Vascular invasion	0,36	<0,0001
Гистологический вариант Histological variant	0,14	0,02
Стадия pN+ pN+ stage	0,40	<0,0001
Некроз Necrosis	0,02	0,66
Саркоматоидный компонент Sarcomatous component	0,02	0,64
Количество опухолей Number of tumors	0,06	0,29
Хирургический край резекции Surgical margin of resection	0,5	<0,0001

мической стадии, сосудистой инвазии, стадии pN+, гистологического варианта, степени дифференцировки по Фурману, наличия некрозов и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также количества опухолевых узлов на БРВ, ОВ и опухолевоспецифическую выживаемость (ОСВ).

По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса на БРВ оказывали влияние наличие некроза (p = 0,04), стадия pT (p = 0,03), также отмечалась тенденция влияния сосудистой инвазии (p = 0,08). На ОСВ достоверно влияли стадия pT (p = 0,01), степень дифференцировки по Фурману (p = 0,04), на ОВ достоверно не оказывал влияния ни один из факторов. Таким образом, по данным регрессионного анализа Кокса наиболее значимым прогностическим фактором, влияющим на БРВ, ОВ и ОСВ в группе нсПКР, стала стадия pT (p <0,05).

Обсуждение

В настоящее время не существует разработанных прогностических моделей для когорты пациентов с нсПКР в силу редкой встречаемости и гистологической разнородности. Целями нашей работы были определение факторов прогноза для пациентов с нсПКР, сравнительный анализ и оценка выживаемости для каждого типа ПКР.

Полученные результаты соответствуют данным ранее проведенных исследований. Так, в 2018 г. B.C. Leibovich и соавт. при анализе результатов лечения пПКР выявили, что на риск прогрессирования и смерти достоверно влияли степень дифференцировки,

инвазия паранефральной клетчатки и уровень опухолевого тромба (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,84 и 95 % ДИ 0,77–0,89 соответственно), на риск прогрессирования хрПКР – саркоматоидный компонент, инвазия паранефральной или клетчатки почечного синуса, стадия pN+ (С-индекс 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,87) [4].

Хромофобный ПКР составляет 5 % всех случаев ПКР, зачастую характеризуется спорадическим характером, однако существуют и наследственные формы, связанные с аутосомно-доминантным наследственным синдромом Берт–Хогг–Дюбе. Наличие синдрома Берт–Хогг–Дюбе предрасполагает к развитию фолликулярных гамартом кожи, кист легких, которые могут привести к спонтанному пневмотораксу, опухоли почки часто имеют мульфокальный и двусторонний характер поражения [5–11]. Использование степени дифференцировки по Фурману в качестве фактора прогноза для пПКР и хрПКР остается до конца не определенным [3, 12]. Например, наличие ядерного плеоморфизма при хрПКР может ложно завышать степень дифференцировки, хотя прогноз этого подтипа относительно благоприятный. В связи с этим для хрПКР разработаны несколько новых вариантов дифференцировки, например классификация Paner [13–15]. D.S. Finley и соавт. выявили, что новая классификация Paner эффективно стратифицирует пациентов с хрПКР и обладает более высокой точностью прогнозирования, поскольку не зависит от особенностей ядерного полиморфизма, что позволяет избежать переоценки рисков прогрессии опухоли [15].

Папиллярный ПКР является 2-м наиболее распространенным гистологическим вариантом (15–20 %) и впервые был описан в 1976 г. [16]. Первоначально ученые предполагали, что пПКР был связан с благоприятным прогнозом по сравнению со сПКР [17]. Однако позднее было доказано, что пПКР обладает гетерогенными гистологическими, цитогенетическими, молекулярными и клиническими характеристиками [18]. В 1997 г. новозеландские патоморфологи B. Delahunt и J.N. Eble выделили 1-й и 2-й типы пПКР [19]. В нашем исследовании наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы в группах пПКР 1-го типа и хрПКР. Это связано с особенностями данных гистологических вариантов: высокая степень дифференцировки по Фурману, более низкий процент наличия некрозов, сосудистой инвазии и саркоматоидного компонента. При этом пПКР 2-го типа характеризуется высокой степенью злокачественности, наличием высокого потенциала метастазирования, количества некрозов и сосудистой инвазии и худшим прогнозом [20–22].

Несмотря на это, существуют данные крупных многоцентровых исследований, в которых не выявлено достоверной корреляции между гистологическим типом пПКР и выживаемостью после хирургического лечения. P. Bigot и соавт. провели ретроспективную оценку французской базы данных по исследованию ПКР UroCCR и данных 19 клиник [23]. В исследование включили 486 пациентов с пПКР, которым в период с 2004 по 2014 г. выполнили резекцию почки. По данным проведенного анализа у пациентов с пПКР 1-го типа по сравнению с пПКР 2-го типа чаще встречались умеренно-дифференцированные опухоли G_2 (66,3 % против 46,1 %; p <0,001) и реже встречались опухоли G_3 (20 % против 41 %; p <0,001). В исследовании не выявлено каких-либо различий в показателях БРВ между пПКР 1-го и 2-го типов, единственным прогностическим фактором, влияющим на частоту развития местного рецидива, стала стадия >pT1 [23]. Теоретически у пациентов с пПКР 1-го типа выше риск выявления мультифокальных опухолей [24], тем не менее результаты многих исследований показали, что мультифокальность не связана со снижением показателей выживаемости [25]. В нашем исследовании также не выявлено влияния количества опухолевых узлов на выживаемость (БРВ, ОВ, ОСВ).

В исследовании N. Wagener и соавт. пПКР имел более благоприятный прогноз по сравнению со сПКР. Авторы объяснили это тем, что у пациентов с пПКР была диагностирована более низкая стадия Т и обнаружены преимущественно регионарные, а не отдаленные метастазы [26]. В многофакторном регрессионном анализе Кокса ОСВ вариант пПКР ассоциировался со снижением риска смерти от прогрессирования опухолевого процесса (отношение рисков 0,76; p = 0,007) по сравнению со сПКР. Независимыми прогностическими факторами стали возраст, пол, стадия Т, степень дифференцировки опухоли и вариант пПКР 1-го типа. Наличие у пациентов гистологического варианта пПКР 1-го типа достоверно уменьшало риск смерти от прогрессирования на 69 % (p = 0,044), в то время как пациенты с пПКР 2-го типа имели более высокую стадию Т, а также большую склонность к регионарному и отдаленному метастазированию [18, 19, 24, 27–30]. При анализе пПКР 2-го типа не выявлено достоверных различий со сПКР. Аналогичные результаты получены в одном из самых крупных исследований, посвященных этой теме, K.A. Keegan и соавт. В анализ включили 17 605 пациентов, которым с 2000 по 2005 г. выполнили радикальное лечение по поводу ПКР. В многофакторном анализе выявлено влияние гистологического варианта на ОВ и ОСВ. У пациентов с гистологическими вариантами хрПКР и пПКР выживаемость оказалась достоверно выше (отношение рисков 0,56; 95 % ДИ 0,40–0,78) по сравнению с таковой при сПКР [31].

К ограничениям нашей работы относится ретроспективный характер исследования, что может привести к погрешности в установлении точных данных, в частности дата прогрессирования заболевания в значительной степени зависит от того, когда пациент проходил плановое обследование. Немаловажным

является отсутствие классификации хрПКР по Paner и центрального патоморфологического пересмотра в связи с изменениями гистологической классификации. Однако, несмотря на эти ограничения, полученные нами данные могут оказаться полезными для выбора тактики лечения пациентов с нсПКР, стратификации риска прогрессирования после проведения хирургического вмешательства и возможного изучения биомаркеров в этой разнородной группе больных.

Заключение

Наилучшие показатели БРВ (5- и 10-летней) в группе нсПКР зарегистрированы у пациентов с гистологическими вариантами хрПКР и пПКР 1-го типа. Наиболее значимыми факторами прогноза, влияющими на БРВ, ОВ, ОСВ, стали гистологический вариант, размер опухоли, наличие сосудистой инвазии, положительного хирургического края, регионарных метастазов, а также патологоанатомическая стадия pT.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Linehan W.M., Zbar B., Klausner R.D. Renal carcinoma. In: The genetic basis of human cancer. 2nd ed. Eds.: B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York: McGraw-Hill, Medical Pub, 2002.
2. Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2163–72. DOI: 10.1097/01.ju.0000096060.92397.ed.
3. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
4. Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C. et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. Eur Urol 2018;73(5):772–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.005.
5. Thoenes W., Storkel S., Rumpelt H.J. et al. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants – a report on 32 cases. J Pathol 1988;155:277–87. DOI: 10.1002/path.1711550402.
6. Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. Pathol Int 2000;50(11):872–8. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01131.x.
7. Birt A.R., Hogg G.R., Dube W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol 1977;113(12):1674–7.
8. Toro J.R., Glenn G., Duray P. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999;135(10):1195–202. DOI: 10.1001/archderm.135.10.1195.
9. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colon neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dube Syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11(4):393–400.
10. Hao S., Long F., Sun F. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a literature review and case study of a Chinese woman presenting a novel FLCN mutation. BMC Pulm Med 2017;21;17(1):43. DOI: 10.1186/s12890-017-0383-9.
11. Tong Y., Schneider J.A., Coda A.B. et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a review of dermatological manifestations and other symptoms. Am J Clin Dermatol 2018;19(1):87–101. DOI: 10.1007/s40257-017-0307-8.
12. Delahunt B., Sika-Paotonu D., Bethwaite P.B. et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;31(6):957–60. DOI: 10.1097/01.pas.0000249446.28713.53.
13. Paner G.P., Amin M.B., Alvarado-Cabrero I. et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. Am J Surg Pathol 2010;34(9):1233–40. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181e96f2a.
14. Amin M.B., Paner G.P., Alvarado-Cabrero I. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. Am J Surg Pathol 2008;32(12):1822–34. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181831e68.
15. Finley D.S., Shuch B., Said J.W. et al. The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. J Urol 2011;186(6):2168–74. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.068.
16. Mancilla-Jimenez R., Stanley R.J., Blath R.A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. Cancer 1976;38(6):2469–80. DOI: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2469::aid-cncr2820380636>3.0.co;2-r.
17. Amin M.B., Amin M.B., Tamboli P. et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol 2002;26(3):281–91. DOI: 10.1097/00000478-200203000-00001.
18. Pignot G., Elie C., Conquy S. et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. Urology 2007;69(2):230–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.052.
19. Delahunt B., Eble J.N. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol 1997;10(6):537–44.
20. Sibony M., Vieillefond A. Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology. Ann Pathol 2008;28(5):381–401. DOI: 10.1016/j.annpat.2008.07.009.
21. Amin M.B., Corless C.L., Renshaw A.A. et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 1997;21(6):621–35. DOI: 10.1097/00000478-199706000-00001.
22. Beck S.D.W., Patel M.I., Snyder M.E. et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11(1):71–7. DOI:10.1007/BF02524349.
23. Bigot P., Bernhard J.-C., Gill I.S. et al. The subclassification of papillary renal cell carcinoma does not affect oncological outcomes after nephron sparing surgery. World J Urol 2016;34(3):347–52. DOI: 10.1007/s00345-015-1634-0.
24. Delahunt B., Eble J.N., McCredie M.R. et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001;32(6):590–5. DOI: 10.1053/hupa.2001.24984.
25. Dimarco D.S., Lohse C.M., Zincke H. et al. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. Urology 2004;64(3):462–7. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.016.
26. Wagener N., Edelmann D., Benner A. et al. Outcome of papillary *versus* clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. PLoS One 2017;12(9):e0184173. DOI: 10.1371/journal.pone.0184173.

27. Klatte T., Pantuck A.J., Said J.W. et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2009;15(4):1162–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1229.
28. Waldert M., Haitel A., Marberger M. et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RCC) and clear cell RCC. BJU Int 2008;102(10):1381–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07999.x.
29. Alomari A.K., Nettey O.S., Singh D. et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. Hum Pathol 2015;46(10):1418–26. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.006.
30. Capitanio U., Cloutier V., Zini L. et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int 2009;103(11):1496–500. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x.
31. Keegan K.A., Schupp C.W., Chamie K. et al. Histopathology in surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol 2012;188(2):391–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.006.

Вклад авторов
А.А. Мухомедьярова: написание текста статьи, обзор публикация по теме статьи;
Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
A.A. Mukhomedyarova: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: https://orcid.org/0000-0002-2209-3020

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.06.2021. **Принята к публикации:** 06.10.2021.
Article submitted: 09.06.2021. **Accepted for publication:** 06.10.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-47-63

CC BY 4.0

Опыт применения комбинированной иммунотерапии в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

А.С. Калпинский[1], И.В. Мыслевцев[2], А.Н. Андрианов[3], К.М. Нюшко[1, 4, 5], М.П. Головащенко[1], Н.В. Воробьев[1], Я.Л. Черткова[2], И.Х. Ширукова[2], Е.Ю. Усанова[2], Б.Я. Алексеев[1, 4, 5]

[1]Московский 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;
[2]АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 27;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;
[4]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;
[5]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский *dr.kalpinskiytrial@gmail.com*

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости терапии 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 больных мПКР, получивших комбинированную иммунотерапию в период с июля 2019 г. по сентябрь 2021 г. Медиана времени наблюдения составила 8 (2–25) мес. Средний возраст пациентов – 58,3 (20–85) года. Хирургическое лечение ранее выполнили 22 (57,9 %) пациентам. Неблагоприятный соматический статус по шкале ECOG PS 2–3 отмечен у 10 (26,3 %) пациентов. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака диагностировали у 34 (89,6 %) пациентов, несветлоклеточные варианты – у 4 (10,4 %). Саркоматоидный компонент в опухоли выявлен у 8 (21,0 %) больных. Вариант мПКР G_{3-4} верифицировали у 16 (42,1 %) больных. Неблагоприятный прогноз мПКР по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) зарегистрировали у 16 (42,1 %) больных, промежуточный – у 20 (52,6 %). Все 4 введения комбинированной иммунотерапии получили 29 (76,3 %) пациентов.

Результаты. При медиане времени наблюдения 8 (2–25) мес 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение, 15 (39,5 %) больных завершили терапию ниволумабом с ипилимумабом по разным причинам, среди которых прогрессирование – в 11 (28,9 %), смерть – в 2 (5,3 %), непереносимая токсичность – в 2 (5,3 %) случаях. Медиана продолжительности комбинированной иммунотерапии составила 9 (2–24) мес. Последующую противоопухолевую терапию получили 3 (7,9 %) больных. На фоне индукционного курса иммуноопосредованное нежелательное явление (гепатит III–IV степеней тяжести) развилось у 3 (7,9 %) пациентов. Нежелательные явления зарегистрировали у 81,6 % пациентов, в том числе III–IV степеней тяжести – у 23,7 %. Частота объективного ответа составила 44,8 %, полный ответ зарегистрировали у 5,3 % пациентов, частичный – у 39,5 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 8 мес.

Заключение. В нашем исследовании, несмотря на большое число больных группы неблагоприятного прогноза с низкодифференцированными опухолями, через 18 мес комбинированной иммунотерапии живы 64,0 % пациентов и 60,5 % пациентов продолжают лечение без прогрессирования заболевания. На выживаемость без прогрессирования достоверное влияние оказывали саркоматоидный компонент в опухоли, количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучший ответ по критериям RECIST 1.1, на общую выживаемость – саркоматоидный компонент в опухоли, сумма измеряемых очагов, количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучший ответ по критериям RECIST 1.1 и наличие симптомных метастазов в головном мозге.

Ключевые слова: ниволумаб, ипилимумаб, почечно-клеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, иммуноонкологическая комбинация, иммунотаргетная комбинация

Для цитирования: Калпинский А.С., Мыслевцев И.В., Андрианов А.Н. и др. Опыт применения комбинированной иммунотерапии в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(3):47–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-47-63.

Experience of using 1st line combination immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

A.S. Kalpinskiy[1], I.V. Myslevtsev[2], A.N. Andrianov[3], K.M. Nyushko[1, 4, 5], M.P. Golovashchenko[1], N.V. Vorobiev[1], Ya.L. Chertkova[2], I.Kh. Shirukova[2], E.Yu. Usanova[2], B.Ya. Alekseev[1, 4, 5]

[1]P.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;
[2]Central Clinical Hospital of Saint Alexius, Moscow Metropolitan of the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27 Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia;
[3]S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[4]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;
[5]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Kalpinskiy *dr.kalpinskiytrial@gmail.com*

The study objective is to evaluate effectiveness and tolerability of 1st line combination immuno-oncological therapy with nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in clinical practice.
Materials and methods. The study included 38 patients with mRCC who received combination immunotherapy between July of 2019 and September of 2021. Median follow-up duration was 8 (2–25) months. Mean age of the patients was 58.3 (20–85) years. Previously 22 (57.9 %) patients underwent surgical treatment. Unfavorable physical status 2–3 per the ECOG scale was observed in 10 (26.3 %) patients. Clear-cell type of renal cell carcinoma was diagnosed in 34 (89.6 %) patients, non-clear-cell types in 4 (10.4 %). Sarcomatoid component in the tumor was detected in 8 (21.0 %) patients. G_{3-4} mRCC variant was verified in 16 (42.1 %) patients. Poor prognosis per the IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) scale was identified in 16 (42.1 %) patients, intermediate – in 20 (52.6 %) patients. All 4 administrations of combination immunotherapy were received by 29 (76.3 %) patients.
Results. For median follow-up duration of 8 (2–25) months, 23 (60.5 %) patients continue treatment, 15 (39.5 %) completed therapy with nivolumab and ipilimumab due to various reasons including progression in 11 (28.9 %), death in 2 (5.3 %), intolerable toxicity in 2 (5.3 %) cases. Median duration of combination immunotherapy was 9 (2–24) months. Subsequent antitumor therapy was administered to 3 (7.9 %) patients. During induction course immune-mediated adverse event (grade III–IV hepatitis) developed in 3 (7.9 %) patients. Adverse events were observed in 81.6 % of patients, including grade III–IV in 23.7 % of patients. Objective response was observed in 44.8 % of cases, complete response in 5.3 % of cases, partial response in 39.5 % of cases; controlled disease was achieved in 84.3 % of patients. Median progression-free survival and overall survival were 8 months.
Conclusion. In our study despite large number of patients with poor prognosis and poorly differentiated tumors, 64.0 % of patients are alive and 60.5 % of patients continue treatment without disease progression after 18 months of combination immunotherapy. Progression-free survival was significantly affected by sarcomatoid component in the tumor, number of unfavorable factors per the IMDC scale, best response per RECIST 1.1; overall survival was significantly affected by sarcomatoid component in the tumor, sum of measurable lesions, number of unfavorable factors per the IMDC scale, best response per RECIST 1.1, and presence of symptomatic metastases in the brain.

Key words: nivolumab, ipilimumab, renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, immuno-oncological combination, immunotarget combination

For citation: Kalpinskiy A.S., Myslevtsev I.V., Andrianov A.N. et al. Experience of using 1st line combination immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-47-63.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. в мире было зарегистрировано 431288 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составило 2,2 % в общей структуре онкологических заболеваний, и 179 368 пациентов погибли от прогрессирования метастатического ПКР (мПКР). В России в 2019 г. было зарегистрировано 24 880 новых случаев ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает

одно из ведущих мест (19,6 %). В России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки составил 10,14 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на высокую частоту выявления локализованного ПКР I (51,4 %) и II (13 %) стадий, у 14,7 % больных обнаруживают местно-распространенные опухоли почки, у 19,8 % – мПКР. В 2019 г. в России от ПКР умерли 8593 пациента, однако в последние 5 лет регистрируют продолжающееся уверенное снижение смертности, которое за последние 10 лет уже составило 18,29 % и, вероятно, обусловлено не только ранней диагностикой, но и улучшением результатов лечения мПКР [1, 2].

За последние 3 года рекомендации ведущих онкологических сообществ поменялись в отношении не только 2-й и последующих линий, но и 1-й линии терапии мПКР. В настоящее время основное место в лечении мПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), согласно рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Ассоциации онкологов России и Минздрава России, занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации (ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с кабозантинибом, а в качестве альтернативного режима – авелумаб с акситинибом). Также ожидается регистрация в России иммунотаргетной комбинации пембролизумаба с ленватинибом. Все вышеуказанные комбинации продемонстрировали достоверное преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и контроля над заболеванием при удовлетворительной переносимости [3–16].

В настоящий момент наиболее прослеженными данными среди всех доступных опций терапии с включением иммуноонкологических препаратов обладает комбинация ниволумаба и ипилимумаба. На недавно завершившемся конгрессе ESMO (2021) были представлены результаты 5-летнего применения данной комбинации у больных мПКР. В общей сложности 1096 пациентов были включены в исследование CheckMate 214, в рамках которого 550 пациентов получили комбинацию ниволумаб + ипилимумаб и 546 пациентов – сунитиниб. Промежуточный и неблагоприятный прогноз зарегистрирован у 425 и 422 больных соответственно. В исследовании III фазы CheckMate 214 при медиане периода наблюдения 67,7 мес ОВ больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза была достоверно выше при комбинированной иммуноонкологической терапии ниволумабом и ипилимумабом (медиана ОВ 47,0 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ) 35,4–57,4), чем при терапии сунитинибом (медиана ОВ 26,6 мес; 95 % ДИ 22,1–33,5), причем зарегистрировано снижение риска смерти на 32 % (отношение рисков (ОР) 0,68; p <0,0001). ВБП также оказалась достоверно более продолжительной (ОР 0,73, p = 0,0004) в группе ниволумаба и ипилимумаба (медиана ВБП 11,6 мес; 95 % ДИ 8,4–16,5) по сравнению с таковой в группе сунитиниба (медиана ВБП 8,3 мес; 95 % ДИ 7,0–10,4), причем риск прогрессирования снизился на 27 %. ЧОО у больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза была существенно выше у пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию, по сравнению с теми, кто получал сунитиниб (42 % против 27 %; p <0,001 согласно оценке независимого комитета (Independent Radiology Review Committee, IRRC)). При оценке эффективности лечения во всей когорте пациентов комбинация ниволумаба и ипилимумаба (медиана ОВ 55,7 мес; 95 % ДИ 46,3–64,6) по сравнению с сунитинибом (медиана ОВ 38,4 мес; 95 % ДИ (32,0–45,0) также продемонстрировала свое преимущество в отношении как ОВ (ОР 0,72; p <0,0001) со снижением риска смерти на 28 %, так и ЧОО (39 % против 32 % соответственно). Немаловажно подчеркнуть, что медиана длительности ответа при терапии ниволумабом и ипилимумабом при максимальном периоде прослеженности данных не достигнута, что свидетельствует о наличии глубоких и длительных ответов у пациентов, получавших это лечение. Частота полных ответов во всех группах прогноза была выше у больных, получавших терапию ниволумабом и ипилимумабом, в частности в общей популяции она составила 12 % против 3 %, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 11 % против 2 %, в группе благоприятного прогноза – 13 % против 6 %. Пациенты, получавшие терапию ниволумабом и ипилимумабом, чаще достигали полных ответов и в последующем не имели прогрессирования по сравнению с больными группы сунитиниба (9,6 % против 2,4 %). Исключение составили пациенты группы благоприятного прогноза, у которых преимущество в ОВ не достигло достоверной разницы, по сравнению с пациентами группы сунитиниба (ОР 0,94; p = 0, 7673), ЧОО также была выше при терапии сунитинибом (52 % против 30 %) [14–16].

В рамках 5-летней оценки эффективности в исследовании CheckMate 214 впервые выполнен анализ долгосрочной выживаемости и введен термин conditional survival. Conditional survival оценивает вероятность ненаступления события (а именно остаться в живых, без прогрессии, удержать ответ) после достижения конечных целей в исследовании. Результаты conditional survival определялись как вероятность того, что пациент останется жив, не будет иметь прогрессирования или достигнет ответа в течение дополнительных 2 лет после годичной отсечки контрольных точек времени, и были проанализированы ретроспективно в общей популяции и группах промежуточного, неблагоприятного и благоприятного прогноза. Данный вид анализа является новым клинически значимым

методом оценки выживаемости и ответа у пациентов, достигших или переживших годовой показатель, что позволяет врачам и пациентам определять прогноз заболевания и принимать решения в отношении дальнейшей терапии [16].

В результате проведенного анализа идентифицировано, что среди больных, которые были живы через 3 года от начала терапии ниволумабом и ипилимумабом, вероятность остаться в живых в течение последующих 2 лет у пациентов общей популяции составляет 81 % по сравнению с 72 % в группе сунитиниба, у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза – 79 и 72 %, у пациентов группы благоприятного прогноза – 85 и 72 % соответственно [16].

У пациентов без прогрессирования заболевания через 3 года после начала лечения комбинацией 2 иммуноонкологических препаратов вероятность отсутствия прогрессирования в течение еще 2 лет составляет 89 % в общей популяции по сравнению с 57 % в группе сунитиниба, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 90 и 62 %, в группе благоприятного прогноза – 85 и 50 % соответственно [16].

Также в рамках данного исследования был выполнен анализ conditional survival по показателю ОВ, т.е. шансу остаться в живых, в зависимости от различных исходных характеристик пациента (наличия полного ответа на терапию, уровня экспрессии PD-L1, возраста, наличия связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) III–IV степеней тяжести, индекса массы тела). Авторы продемонстрировали, что вероятность остаться в живых еще 2 года оставалась высокой (>96 %) у пациентов, достигших полного ответа. Вероятность остаться в живых еще 2 года была одинакова у всех пациентов вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, наличия НЯ, связанных с терапией (≥III степени), или индекса массы тела. При этом к 3-му году терапии данный показатель во всех группах увеличивался. Вероятность остаться в живых еще 2 года в некоторой степени варьировала в разных возрастных группах пациентов (особенно в нулевой точке), однако показатели стабильно улучшались к 3-му году [16].

При более длительном периоде наблюдения прослежены показатели частоты развития НЯ, а также оценено качество жизни пациентов на фоне терапии ниволумабом с ипилимумабом по сравнению с терапией сунитинибом. Количество связанных с лечением НЯ любой степени тяжести оказалось сопоставимо в группах ниволумаба + ипилимумаба (515/547; 94 %) и сунитиниба (522/535; 98 %). Однако НЯ III–IV степеней тяжести реже встречались у пациентов, получавших терапию ниволумабом и ипилимумабом (48 %), по сравнению с пациентами группы сунитиниба (64 %). Связанные с терапией НЯ, ставшие причиной отмены лечения, зарегистрировали у 127 (23 %) пациентов группы терапии ниволумабом и ипилимумабом и у 70 (13 %) пациентов группы сунитиниба. Частота возникновения связанных с терапией НЯ любой и высокой (иммуноопосредованных) степени тяжести в группе ниволумаба с ипилимумабом не отличалась от ранее доложенных результатов. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала преимущество над сунитинибом в показателе качества жизни пациентов и в долгосрочной перспективе. Наибольшее преимущество в качестве жизни выявили у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также в популяции в целом [16].

С учетом того что в международные клинические исследования включают строго отобранную группу пациентов с относительно благоприятными характеристиками опухолевого процесса и течения заболевания, а в рутинной клинической практике часто присутствуют пациенты с относительно неблагоприятными характеристиками, такими как несветлоклеточные варианты мПКР, саркоматоидная дифференцировка опухоли, функциональный статус по классификации ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥2, метастазы в головном мозге, мы решили проанализировать и представить результаты лечения нашей группы пациентов из реальной клинической практики, получивших терапию 1-й линии мПКР комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб и ипилимумаб [16].

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости терапии 1-й линии у больных мПКР комбинацией ниволумаб с ипилимумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включена выборка больных, получивших лечение в НМИЦ радиологии, Центральной клинической больнице Святителя Алексия Митрополита Московского и Городской клинической больнице им. С.П. Боткина. Основной целью исследования была оценка ВБП, вторичные цели включали оценку ОВ, ЧОО на лечение, частоты контроля над опухолевым процессом, а также профиля безопасности комбинации иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом у неотобранных пациентов с мПКР, ранее не получавших специфического противоопухолевого лечения.

Показатель ВБП оценивали как период от начала комбинированной иммуноонкологической терапии ниволумабом с ипилимумабом до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от мПКР. ОВ рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом и специалистом отделения лучевой диагностики; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Объективным ответом считали полный

или частичный ответ, контролем над опухолевым процессом – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес и более. НЯ считали любые сопутствующие лечению состояния с неблагоприятными симптомами, а также снижение степени тяжести ранее имевшихся заболеваний и симптомов, возникших после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивали согласно CTCAE v. 5.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [17, 18].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании программы Statistica v. 10. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия в показателях выживаемости в группах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистически значимым считали уровень $p < 0{,}05$.

В исследование включили 38 больных мПКР (21 (55,3 %) мужчина и 17 (44,7 %) женщин), получивших комбинированную иммунотерапию в период с июля 2019 г. по сентябрь 2021 г. Сбор данных выполнен в октябре 2021 г. Медиана времени наблюдения составила 8 (2–25) мес. Средний возраст пациентов – 58,3 (20–85) года. Медиана времени от выполнения хирургического лечения по поводу первичной опухоли почки до прогрессирования составила 7,5 мес (межквартильный размах 3–60 мес). Хирургическое лечение ранее выполнили 22 (57,9 %) пациентам. Соматический статус по классификации ECOG PS 0 диагностировали у 14 (36,85 %) больных, ECOG PS 1 у – 14 (36,85 %), ECOG PS 2 – у 8 (21 %), ECOG PS 3 – у 2 (5,3 %). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристика больных метастатическим ПКР, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (n = 38)*

Table 1. *Characteristics of the patients with metastatic RCC receiving combination of nivolumab and ipilimumab (n = 38)*

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	58,3 (20–85)
Пол, *n* (%): Sex, *n* (%): мужской male женский female	 21 (55,3) 17 (44,7)
Вариант ПКР, *n* (%): RCC type, *n* (%): светлоклеточный clear cell папиллярный 1-го типа papillary type 1 папиллярный 2-го типа papillary type 2 хромофобный chromophobe недифференцированный poorly differentiated	 34 (89,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6)
Хирургическое лечение ПКР в анамнезе History of surgical treatment of RCC	22 (57,9)
Средний размер опухоли почки (диапазон), мм (*n* = 19) Mean size of kidney tumor (range), mm (*n* = 19)	107,8 (10–260)
Медиана времени до прогрессирования (диапазон), мес Median time to progression (range), month	7,5 (2–180) межквартильный размах 3–60 interquartile range 3–60
Саркоматоидный компонент, *n* (%): Sarcomatoid component, *n* (%): да yes нет no	 8 (21) 30 (79)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	**Значение** Value
Степень дифференцировки, *n* (%): Differentiation grade, *n* (%):	
1	1 (2,6)
2	9 (23,7)
3	8 (21,05)
4	8 (21,05)
не определена not determined	12 (31,6)
Статус по шкале ECOG, *n* (%): ECOG status, *n* (%):	
0	14 (36,85)
1	14 (36,85)
2	8 (21)
3	2 (5,3)
Прогноз по шкале IMDC, *n* (%): IMDC prognostic score, *n* (%):	
благоприятный favorable	2 (5,3)
промежуточный intermediate	20 (52,6)
неблагоприятный poor	16 (42,1)
Количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, *n* (%): Number of unfavorable factors per the IMDC scale, *n* (%):	
0	2 (5,3)
1	15 (39,5)
2	5 (13,2)
3	7 (18,4)
4	7 (18,4)
5	2 (5,3)
Количество органов метастазирования, *n* (%): Number of metastatic organ sites, *n* (%):	
1	4 (10,6)
2	11 (28,9)
3	12 (31,6)
4	9 (23,6)
5	1 (2,6)
6	1 (2,6)
Первично-множественные опухоли, *n* (%): Multiple primary tumors, *n* (%):	5 (13,2)
менингиома головного мозга cerebral meningioma	1 (2,6)
рак предстательной железы I стадии ycT1bN0M0 prostate cancer stage I ycT1bN0M0	1 (2,6)
рак желудка I стадии pT1N0M0G1 gastric cancer stage I pT1N0M0G1	1 (2,6)
рак левой почки I стадии pT1bN0M0 left kidney cancer stage I pT1bN0M0	1 (2,6)
рак эндометрия ypT1N0M1 endometrial cancer ypT1N0M1	1 (2,6)
нет no	33 (86,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Органы метастазирования, *n* (%): Metastatic organ sites, *n* (%):	
легкие lungs	24 (63,1)
почка kidney	20 (52,6)
лимфатические узлы lymph nodes	14 (38,7)
кости bones	10 (26,3)
печень liver	11 (28,9)
головной мозг: brain:	8 (21)
метастазы симптомные symptomatic metastases	3 (7,9)
метастазы бессимптомные asymptomatic metastases	5 (13,2)
рецидив recurrence	6 (15,8)
надпочечник adrenal gland	8 (21)
мягкие ткани soft tissues	2 (5,3)
поджелудочная железа pancreas	1 (2,6)
яичники ovaries	1 (2,6)
селезенка spleen	1 (2,6)
брюшина peritoneum	1 (2,6)

Примечание. *ПКР – почечно-клеточный рак.*
Note. *RCC – renal cell carcinoma.*

Во всех случаях при гистологическом исследовании установлен диагноз ПКР. Светлоклеточный вариант ПКР диагностировали у 34 (89,6 %) пациентов, папиллярный 1-го типа – у 1 (2,6 %), папиллярный 2-го типа – у 1 (2,6 %), хромофобный – у 1 (2,6 %), недифференцированный – у 1 (2,6 %). Наличие саркоматоидного компонента в опухоли выявили у 8 (21 %) больных. Низкодифференцированные варианты $G_{3–4}$ верифицировали у 16 (42,1 %) больных, G_1 – у 1 (2,6 %), G_2 – у 9 (23,7 %), установить степень дифференцировки по данным биопсийного материала оказалось невозможно у 12 (31,6 %) пациентов.

Неблагоприятный прогноз мПКР по шкале IMDC зарегистрировали у 16 (42,1 %) больных, промежуточный – у 20 (52,6 %), благоприятный – у 2 (5,3 %). Причем у 2 (5,3 %) больных диагностировали 5 неблагоприятных факторов прогноза, у 7 (18,4 %) – 4 фактора, у 7 (18,4 %) – 3 фактора, однако у большинства больных (n = 15; 39,5 %) выявили лишь 1 фактор неблагоприятного прогноза. Пациентам группы благоприятного прогноза назначена терапия комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом в целях попытки достижения хорошей ЧОО, в частности полных ответов.

Метастазы в 4 и более органах и системах диагностировали у 11 (28,9 %) больных, в 3 – у 12 (31,6 %), в 2 – у 11 (28,9 %), в 1 – у 4 (10,6 %). В нашей группе в целом распространенность по органам и системам была типичная, за исключением высокой частоты регистрации метастазов в головном мозге, которые диагностировали чаще, чем в общей популяции, – у 8 (21 %) больных, причем бессимптомное течение было у 5 (13,2 %) пациентов, которым не проводили специфического локального лечения, кроме комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом. Симптомные метастазы в головном мозге выявили у 3 (7,9 %) пациентов,

по поводу чего им провели стереотаксическую лучевую терапию. Метастазы в легких диагностировали у большинства больных – у 24 (63,1 %), в костях – у 10 (26,3 %), в лимфатических узлах – у 14 (38,7 %), в печени – у 11 (28,9 %). Также у 20 (52,6 %) пациентов диагностирована опухоль в почке, причем в 16 (42,1 %) случаях это была первичная неоперированная опухоль почки, в 4 (10,6 %) случаях – рецидивное образование в почке.

Результаты

При медиане времени наблюдения 8 (2–25) мес 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение, 15 (39,5 %) больных завершили терапию ниволумабом с ипилимумабом по разным причинам, среди которых прогрессирование – в 11 (28,9 %), смерть – в 2 (5,3 %), непереносимая токсичность – в 2 (5,3 %) случаях. Медиана продолжительности комбинированной иммунотерапии составила 9 (2–24) мес. Последующую противоопухолевую терапию в настоящее время получают 3 (7,9 %) больных, завершивших терапию (1 линию – 3 (7,9 %), 2 линии – 1 (2,6 %), 3 линии – 1 (2,6 %)). Для последующих линий терапии применяли мультикиназные ингибиторы: кабозантиниб – у 1 (2,6 %) пациента, сунитиниб – у 1 (2,6 %), ленватиниб с эверолимусом – у 1 (2,6 %), пембролизумаб с акситинибом – у 1 (2,6 %), пембролизумаб с ленватинибом – у 1 (2,64 %). У 3 больных медиана длительности терапии 2-й линии составила 6 мес, у 1 пациента продолжительность терапии 2-й линии – 5 мес, 3-й линии – 1 мес. Наилучший ответ на последующее лечение 2-й линии у всех 3 пациентов – стабилизация, причем 2 (5,3 %) из них еще получают терапию 2-й линии (табл. 2, 3).

На момент анализа данных 23 (60,5 %) из 38 больных живы и продолжают противоопухолевое лечение, 10 (26,3 %) пациентов умерли от всех причин, 7 (18,4 %) – от прогрессирования мПКР, 3 (7,9 %) – от других причин.

Все 4 введения комбинированной иммунотерапии получили 29 (76,3 %) пациентов, 3 введения – 6 (15,8 %), 2 введения – 3 (7,9 %). На фоне индукционного курса иммуноопосредованное НЯ (гепатит III–IV степеней тяжести) развилось у 3 (7,9 %) пациентов, что привело у них к временной отмене терапии с назначением глю-

Таблица 2. *Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком (n = 38)*
Table 2. *Effectiveness of nivolumab and ipilimumab combination in patients with metastatic renal cell carcinoma (n = 38)*

Параметр Parameter	Значение Value
Количество внутривенных инфузий ниволумаба + ипилимумаба, *n* (%): Number of intravenous infusions of nivolumab + ipilimumab, *n* (%):	
2	3 (7,9)
3	6 (15,8)
4	29 (76,3)
Наилучший ответ на лечение, *n* (%): Best response to treatment, *n* (%):	
полный complete	2 (5,3)
частичный partial	15 (39,5)
стабилизация stabilization	15 (39,5)
прогрессирование progression	6 (15,8)
Объективный ответ, *n* (%) Objective response, *n* (%)	17 (44,8)
Контроль над заболеванием, *n* (%) Controlled disease, *n* (%)	32 (84,3)
Причины отмены терапии индукционного курса ниволумаб + ипилимумаб, *n* (%): Reasons for cancellation of nivolumab + ipilimumab induction course, *n* (%):	13 (34,2)
прогрессирование progression	3 (7,9)
смерть на фоне прогрессирования death during progression	6 (15,7)
смерть, опосредованная COVID-19 death caused by COVID-19	2 (5,3)
непереносимая токсичность intolerable toxicity	2 (5,3)

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметр Parameter	Значение Value
Выживаемость без прогрессирования: Progression-free survival:	
медиана (95 % доверительный интервал), мес median (95 % confidence interval), months	8 (2–25)
6-месячная, % 6-month, %	81,9
12-месячная, % 12-month, %	73,3
18-месячная, % 18-month, %	60,1
Общая выживаемость: Overall survival:	
медиана (95 % доверительный интервал), мес median (95% confidence interval), months	8 (2–25)
6-месячная, % 6-month, %	83,2
12-месячная, % 12-month, %	75,2
18-месячная, % 18-month, %	64,0

Таблица 3. *Последующее лечение больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (n = 38)*
Table 3. *Subsequent treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma who received nivolumab and ipilimumab combination (n = 38)*

Параметр Parameter	Значение Value
Количество линий последующей терапии, *n* (%): Number of subsequent therapy lines, *n* (%):	
1	3 (7,9)
2	1 (2,6)
3	1 (2,6)
Применявшиеся препараты, *n* (%): Drugs used, *n* (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	3 (7,9)
анти-VEGF + анти-mTOR anti-VEGF + anti-mTOR	1 (2,6)
анти-VEGF + иммуноонкологический anti-VEGF + immuno-oncology	1 (2,6)
Наилучший ответ на последующее лечение 2-й линии, *n* (%): Best response to subsequent 2nd line treatment, *n* (%):	
частичный partial	–
стабилизация stabilization	3 (100)
прогрессирование progression	–
Медиана длительности терапии 2–4-й линий (диапазон), мес: Median duration of 2nd–4th line therapy (range), months:	
2-я линия (*n* = 3) 2nd line (*n* = 3)	6 (1–6)
3-я линия (*n* = 1) 3rd line (*n* = 1)	5
4-я линия (*n* = 1) 4th line (*n* = 1)	1

Окончание табл. 3
End of table 3

Параметр Parameter	Значение Value
Причина отмены последующей терапии, *n* (%): Reasons for cancellation of subsequent therapy, *n* (%): прогрессирование progression	1 (2,63)

Примечание. *VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.*
Note. *VEGF – vascular endothelial growth factor.*

кокортикостероидов в высоких (1–2 мг/кг) дозах. У 2 (5,3 %) пациентов иммуноопосредованное НЯ (гепатит III–IV степеней тяжести) возникло после 3 введений комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом, у 1 (2,6 %) – после 2 введений. В настоящее время среди этих пациентов полная отмена лечения продолжается у 1 пациента, у 2 (5,3 %) больных лечение ниволумабом в монорежиме продолжили по решению консилиума в связи с зарегистрированными частичными ответами с выраженным уменьшением измеряемых очагов. Из-за COVID-19 1 (2,6 %) пациенту временно терапию прекратили с последующим продолжением лечения ниволумабом в монорежиме, 1 (2,6 %) пациенту прекратили терапию из-за смерти, опосредованной COVID-19. От прогрессирования на фоне индукционного курса комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом умерли 2 (5,3 %) пациента с неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. В настоящее время продолжают лечение комбинацией препаратов ниволумаб с ипилимумабом 2 (5,3 %) больных, недавно начавших получать данную терапию (см. табл. 2).

Медиана ВБП составила 8 (2–25) мес, через 6 мес живы без прогрессирования 81,9 % пациентов, через 12 и 18 мес – 73,3 и 60,1 % соответственно. При оценке влияния на ВБП различных прогностически значимых факторов согласно регрессионному анализу Кокса выявлено достоверное влияние саркоматоидного компонента в опухоли (ОР 44,14; 95 % 1,10–1770,33; $p = 0,044$), количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC (ОР 11,75; 95 % ДИ 1,75–78,58; $p = 0,011$), наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 (ОР 53,39; 95 % ДИ 5,6–509,02; $p = 0,00054$) (см. табл. 2, рис. 1).

Медиана ВБП в группе пациентов с полным ответом составила 19,5 мес, с частичным ответом – 12 мес, со стабилизацией – 8 мес, с прогрессированием – 3 мес. При оценке различий в показателях ВБП с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разными ответами по критериям RECIST 1.1 выявлены достоверные различия ($p = 0,0036$). Таким образом, среди больных с зарегистрированным полным ответом через 20 мес живы без прогрессирования все 100 %, в группе с частичным ответом через 6, 18 и 24 мес – 100, 90,9 и 74,4 %,

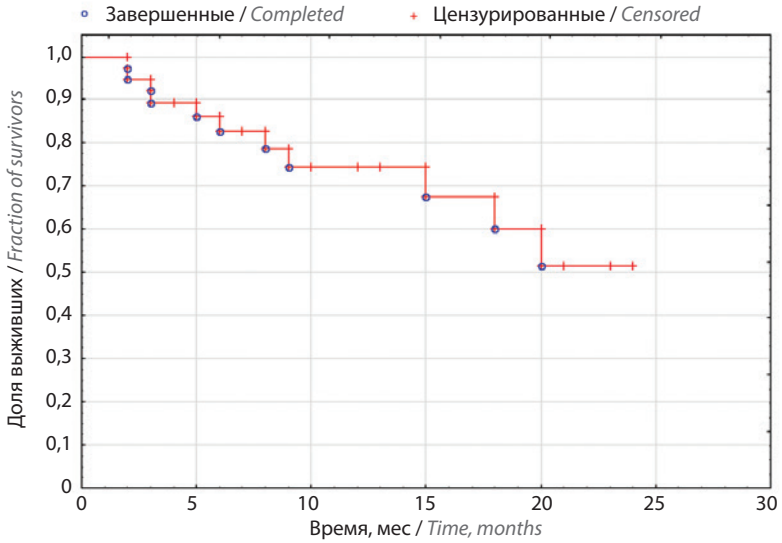


Рис. 1. *Выживаемость без прогрессирования, рассчитанная по методу Каплана–Майера*
Fig. 1. *Progression-free survival calculated per the Kaplan–Meier method*

в группе со стабилизацией через 6, 12 и 18 мес – 84, 72 и 36 % соответственно. В группе с прогрессированием через 3 мес живы без прогрессирования только 60 % пациентов.

Медиана ОВ составила 8 (2–25) мес, через 6 мес живы без прогрессирования 83,2 % пациентов, через 12 и 18 мес – 75,2 и 64,0 % соответственно. При регрессионном анализе Кокса выявлено достоверное влияние на ОВ саркоматоидного компонента в опухоли (ОР 40,25; 95 % ДИ 1,50–150,42; p = 0,045), суммы измеряемых очагов (ОР 5,6; 95 % ДИ 1,12–787,31; p = 0,035), количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC (ОР 26,3; 95 % ДИ 1,12–151,11; p = 0,041), наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 (ОР 23,40; 95 % ДИ 5,3–1636,02; p = 0,012) и наличия симптомных метастазов в головном мозге (ОР 2,10; 95 % ДИ 1,3–16,4; p = 0,042) (см. табл. 2, рис. 2).

Медиана ОВ в группе пациентов с полным ответом составила 19,5 мес, с частичным ответом – 15 мес, со стабилизацией – 8 мес, с прогрессированием – 4 мес. При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разными ответами по критериям RECIST 1.1 выявлены достоверные различия (p = 0,00051). Таким образом, среди больных с зарегистрированным полным ответом через 20 мес живы все 100 %; в группе с частичным ответом через 18 мес – все 100 %, а через 24 мес – 66,6 %; в группе со стабилизацией через 6, 12, 18 и 24 мес – 84, 72, 36 и 36 % соответственно. В группе с прогрессированием через 6 мес живы только 30 % пациентов.

При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разным прогнозом по шкале IMDC также выявлены достоверные различия (p = 0,00971). В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза через 6 мес живы 93,5 и 67,7 % пациентов, через 12 мес – 93,5 и 51,8 %, через 18 мес – 82,5 и 51,8 %, через 24 мес – 82,5 и 17,3 % соответственно (рис. 3).

При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с наличием и отсутствием метастазов в головном мозге также выявлены достоверные различия (p = 0,02142). В группах с наличием и отсутствием метастазов в головном мозге через 3 мес живы 89,1 и 75,0 % больных, через 6 мес – 89,1 и 62,5 %, через 12 мес – 83,3 и 48,6 %, через 18 мес – 74,6 и 48,6 % соответственно (рис. 4).

По критериям RECIST 1.1 оценена ЧОО на основании данных компьютерной томографии с контрастным усилением, проводимой каждые 3 мес или раньше (при наличии подозрения на прогрессирование). Наилучший ответ зарегистрирован как полный у 2 (5,3 %) пациентов, частичный – у 15 (39,5 %), стабилизация – у 15 (39,5 %), прогрессирование – у 6 (15,7 %). Таким образом, ЧОО составила 44,8 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных (см. табл. 2).

У 31 (81,6 %) из 38 пациентов зарегистрированы НЯ, в том числе III–IV степеней тяжести – у 9 (23,7 %). Наибольшее количество НЯ были I–II степеней тяжести, среди которых чаще всего диагностировали слабость в 10 (26,3 %) случаях; гипотиреоз и сыпь – по 6 (15,8 %) случаев; COVID-19 – в 5 (13,1 %); отсутствие аппетита,

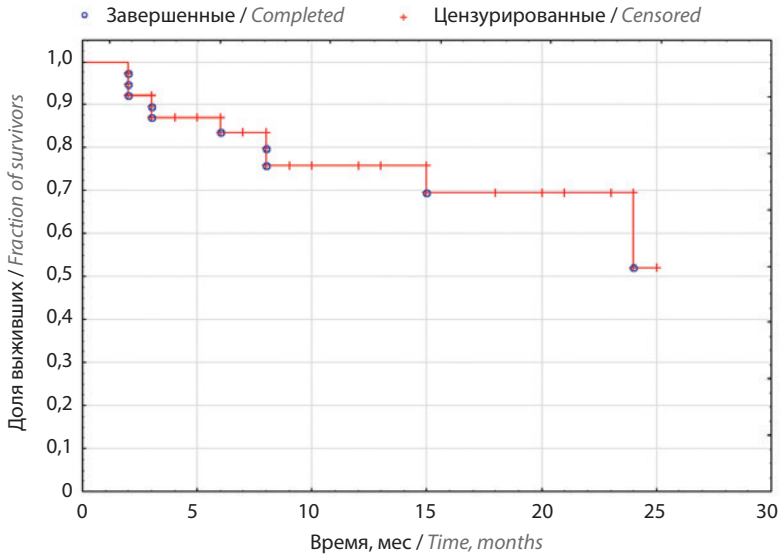


Рис. 2. *Общая выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера*
Fig. 2. *Overall survival calculated per the Kaplan–Meier method*

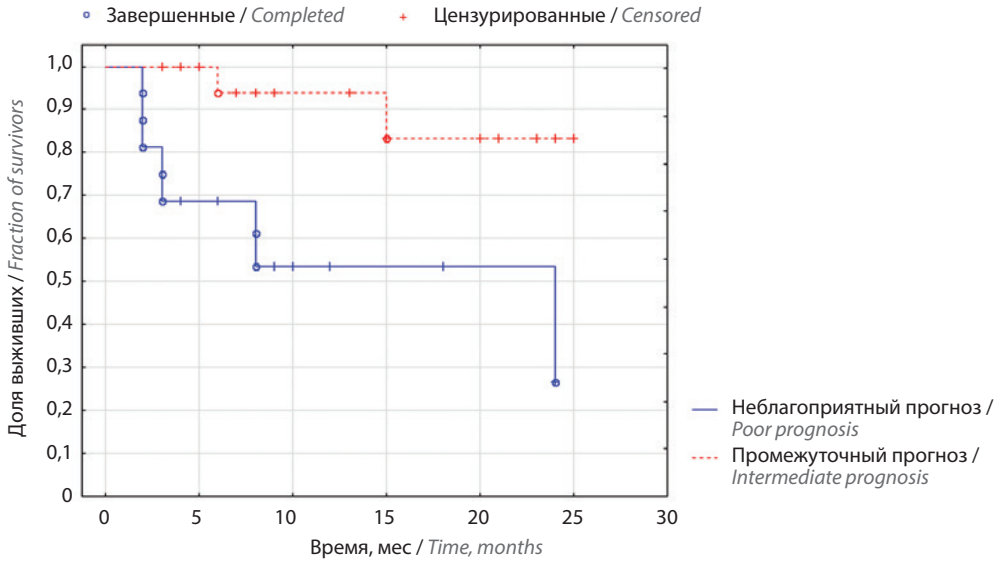


Рис. 3. *Общая выживаемость в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC*
Fig. 3. *Overall survival depending on IMDC prognostic score*

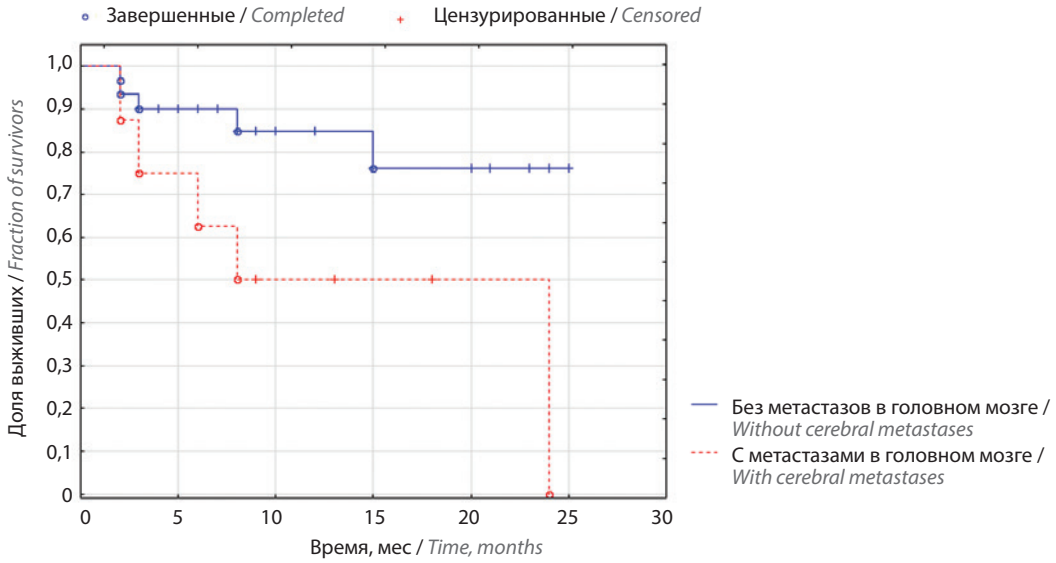


Рис. 4. *Общая выживаемость в зависимости от наличия метастазов в головном мозге*
Fig. 4. *Overall survival depending on presence of cerebral metastases*

гепатит, снижение массы тела, увеличение степени тяжести хронической болезни почек, анемию – по 3 (7,9 %); боль, гипертермию, сахарный диабет 2-го типа – по 2 (5,3 %); дисфункцию тазовых органов, кандидоз влагалища и пищевода, надпочечниковую недостаточность, гипертиреоз, диарею и тошноту – по 1 (2,6 %). Среди НЯ III–IV степеней тяжести чаще всего диагностировали гепатит – у 3 (7,9 %); COVID-19 – у 2 (5,3 %); отек головного мозга на фоне метастаза – у 1 (2,6 %); острую почечную недостаточность после COVID-19, потребовавшую сеанса гемодиализа, – у 1 (2,6 %), тромбоцитопению – у 1 (2,6 %), перелом ноги – у 1 (2,6 %) (табл. 4).

Перерыв в терапии комбинацией проводили 9 (23,7 %) пациентам: из-за иммуноопосредованного НЯ (гепатита III–IV степеней тяжести) – 3 (7,9 %), из-за

Таблица 4. *Нежелательные явления и лабораторные отклонения на фоне терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком*

Table 4. *Adverse events and laboratory test deviations during nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma*

Нежелательное явление **Adverse event**	***n* (%)**
I–II степеней тяжести **Grade I–II**	
Слабость Fatigue	10 (26,3)
Гипотиреоз Hypothyroidism	6 (15,8)
Сыпь Rash	6 (15,8)
COVID-19	5 (13,1)
Отсутствие аппетита Loss of appetite	3 (7,9)
Гепатит Hepatitis	3 (7,9)
Снижение массы тела Decreased body weight	3 (7,9)
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	3 (7,9)
Анемия Anemia	3 (7,9)
Боль Pain	2 (5,3)
Гипертермия Hyperthermy	2 (5,3)
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes	2 (5,3)
Дисфункция тазовых органов Pelvic organ dysfunction	1 (2,63)
Кандидоз влагалища и пищевода Vaginal and esophageal candidiasis	1 (2,63)
Надпочечниковая недостаточность Adrenal gland failure	1 (2,63)
Гипертиреоз Hyperthyroidism	1 (2,63)
Диарея Diarrhea	1 (2,63)
Тошнота Nausea	1 (2,63)
III–IV степеней тяжести **Grade III–IV**	
Гепатит Hepatitis	3 (7,9)
COVID-19	2 (5,3)
Отек головного мозга Cerebral edema	1 (2,63)
Острая почечная недостаточность после COVID-19 Acute kidney failure after COVID-19	1 (2,63)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1 (2,63)
Перелом ноги Leg fracture	1 (2,63)
Всего *Total*	*9 (23,7)*

COVID-19 – 3 (7,9 %), из-за острой почечной недостаточности после COVID-19, потребовавшей сеанса гемодиализа, – 1 (2,6 %), из-за тромбоцитопении – 1 (2,6 %), из-за перелома ноги – 1 (2,6 %). Полную отмену терапии из-за иммуноопосредованных НЯ, связанных с лечением, выполнили 3 (7,9 %) пациентам, которые в настоящее время находятся под наблюдением без прогрессирования. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 8 (21 %) случаях в связи с НЯ III–IV степеней тяжести.

Обсуждение

Эффективность комбинации иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба у больных мПКР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В регистрационном рандомизированном клиническом исследовании CheckMate 214, в общей сложности включившем 1096 пациентов, показатели эффективности 1-й линии терапии мПКР у больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза были достоверно выше при комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, чем при терапии сунитинибом (p <0,001): ЧОО в группе комбинированной иммунотерапии составила 42 %, медиана ВБП – 11,6 мес, ОВ – 47 мес, что достоверно больше, чем в группе сунитиниба (27 %, 8,3 и 26,6 мес соответственно). Частота полных ответов в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза составила 11 % против 2 %. Профиль безопасности комбинированной иммунотерапии в CheckMate 214 также был лучше в группе комбинации ниволумаба с ипилимумабом: частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 46 % против 63 % в группе сунитиниба, отмена терапии из-за НЯ потребовались 22 и 12 % пациентов соответственно [14, 19, 20].

Популяция наших пациентов отличалась от когорты больных в исследовании CheckMate 214 по демографическим показателям (доля женщин в нашем исследовании 44,7 % против 25,0 % в CheckMate 214), частоте удаления первичной опухоли, которая в CheckMate 214 была выше (82,0 %), чем в нашей группе (57,9 %). Распределение по группам прогноза IMDC также отличалось в пользу более неблагоприятного прогноза в нашей группе пациентов: 42,1 % против 17,0 %. В наше исследование включена большая доля больных с низким соматическим статусом (26,3 % против 0 %), более чем с 3 органами и системами с наличием метастазов (28,9 %), метастазами в головном мозге (21 % против 0 %), а также с наличием сопутствующих других первично-множественных опухолей (13,2 % против 0 %). Кроме этого, в наше исследование включена небольшая популяция больных с несветлоклеточными вариантами мПКР (10,4 % против 0 %) [14].

Несмотря на то что наша группа пациентов сильно отличалась от группы больных в исследовании CheckMate 214 наличием более агрессивных опухолей с несветлоклеточными вариантами мПКР, большой долей больных с метастазами в головном мозге (21 %), низкодифференцированными опухолями (42,1 %), ЧОО оказалась сопоставима с данными, полученными в CheckMate 214 (44,8 % против 42,0 %), но отличалась частотой регистрации полных ответов в большую сторону в CheckMate 214 (11 %), чем у больных нашей группы (5,3 %).

В нашей группе подтвержден приемлемый профиль безопасности по сравнению с группой комбинированной иммунотерапии в CheckMate 214, отмечена более низкая частота любых НЯ (81,6 % против 93,0 %), в том числе тяжелых (23,7 % против 46,0 %). Отмена терапии (3,1 % против 22 %), перерывы в лечении (27,1 % против 58,0 % отмены ниволумаба и 27,0 % отмены ипилимумаба) также требовались гораздо реже [14].

Одними из основных и важных отличий в нашем исследовании являются короткая медиана времени наблюдения (8 мес против 67,7 мес) и ретроспективный характер исследования. Несомненно, медианы ВБП и ОВ, достигнутые в нашей группе пациентов, были ниже (8 мес против 11 мес), что, вероятно, обусловлено несколькими факторами: от короткой медианы времени наблюдения до группы пациентов с заведомо более неблагоприятным соматическим статусом, низкодифференцированными опухолями, метастазами в головном мозге и другими несветлоклеточными вариантами мПКР.

Наиболее близкая к нашей когорте пациентов, получивших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом, была изучена в исследовании CheckMate 920. В целях оценки безопасности и эффективности двойной иммуноонкологической комбинации в группах пациентов с неудовлетворенной медицинской потребностью, которые традиционно не включаются в рандомизированные клинические исследования и, соответственно, имеют очень ограниченный перечень возможных опций терапии, было проведено исследование IIIb–IV фазы CheckMate 920. В нем оценивали безопасность и эффективность терапии ниволумабом и ипилимумабом в когортах пациентов с несветлоклеточным мПКР, метастазами в головном мозге и низким индексом Карновского (≤60 %), ранее не получавших лечения. Пациенты с несветлоклеточным мПКР (с неклассифицируемым мПКР – 42,3 %, с папиллярным мПКР – 34,6 %, с хромофобным ПКР – 13,5 %, с другими вариантами несветлоклеточного ПКР – 9,6 %) изучались в когорте 2 исследования (n = 50). Минимальный период времени наблюдения составил 19 мес. ЧОО у всех пациентов составила 19,6 % (частота полных ответов – 4,3 %),

медиана ВБП – 3,7 мес, медиана ОВ – 21,2 мес, медиана длительности ответа не была достигнута. Медиана времени до ответа составила 2,8 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести в этой группе – 36,5 %. Не было зафиксировано связанных с лечением смертей и новых, отличных от ранее доложенных, НЯ. В рамках исследования разрешали продолжить терапию ниволумабом и ипилимумабом при наличии подтвержденного факта прогрессирования в случае, если терапия хорошо переносилась. Таким образом, 12 из 50 пациентов получили терапию после прогрессирования на фоне лечения ниволумабом и ипилимумабом. В этой когорте пациентов медиана ВБП составила 16,6 мес.

В исследовании CheckMate 920 28 пациентов с метастазами в головном мозге, преимущественно группы промежуточного и неблагоприятного прогноза, получали ниволумаб и ипилимумаб в стандартных дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. У большинства пациентов (93 %) выявили светлоклеточный ПКР, у 14 % – саркоматоидную дифференцировку в опухоли. ЧОО в этой когорте пациентов составила 29 %, медиана ВБП – 9 мес, медиана ОВ не была достигнута при минимальном периоде наблюдения 6,5 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 50 %. Не было отмечено связанных с лечением смертей в этой группе больных, как и новых, отличных от ранее доложенных, НЯ.

Когорта 3 ($n = 25$) была представлена пациентами с низким соматическим статусом по Карновскому (50–60 %). Неблагоприятный прогноз по шкале IMDC диагностировали у 68 % пациентов, у большинства из них верифицировали светлоклеточный мПКР (86 %), часть имели саркоматоидную дифференцировку. ЧОО составила 33,3 %, медиана ВБП – 4,6 мес, медиана ОВ – 15,6 мес. Медиана длительности ответа достигла 20,6 мес при медиане периода наблюдения 8,9 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести в данной группе пациентов составила 44 %, смертей и новых сигналов по безопасности отмечено не было.

Заключение

За 3 года в основных подходах к терапии больных, ранее не получавших лечения, произошли значительные перемены, которые отчасти связаны с результатами исследования CheckMate 214, в котором были оценены эффективность и безопасность двойной иммуноонкологической комбинации ниволумаба и ипилимумаба. В этом исследовании продемонстрировано, что оценка группы прогноза не только имеет важное прогностическое значение, но и необходимо для определения оптимальной тактики лечения. Сегодня большинство пациентов с мПКР, согласно современным рекомендациям, должны получать комбинированные варианты терапии, для группы промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительными являются комбинация 2 иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба или комбинация иммуноонкологического и таргетного препаратов.

Результаты нашего исследования подтвердили целесообразность и эффективность применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в 1-й линии терапии мПКР у неотобранных российских больных в рутинной практике. ЧОО составила 44,8 %, полный ответ зарегистрировали у 5,3 % больных, частичный – у 39,5 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных. Медиана ВБП и ОВ в настоящее время составила 8 мес, и 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение. НЯ зарегистрировали у 81,6 % пациентов, в том числе III–IV степеней тяжести – у 23,7 %. Наибольшее количество НЯ были I–II степеней тяжести, среди которых чаще всего диагностировали слабость у 26,3 % больных, гипотиреоз и сыпь – у 15,8 %. Наиболее частым НЯ III–IV степеней тяжести явился гепатит у 7,9 % пациентов. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной иммунотерапии только у 3 (7,9 %) пациентов, перерыва в лечении у 9 (23,7 %). При анализе влияния на ВБП различных прогностически значимых факторов согласно регрессионному анализу Кокса выявлено достоверное влияние саркоматоидного компонента в опухоли, количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1; на ОВ – саркоматоидного компонента в опухоли, суммы измеряемых очагов, количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 и наличия симптомных метастазов в головном мозге.

При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечаются более низкие ВБП и ОВ, сопоставимая ЧОО и лучшая переносимость терапии у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике. Несомненно, медианы ВБП и ОВ, достигнутые в нашей группе пациентов, были ниже (8 мес против 11 мес в исследовании CheckMate 214), что, вероятно, обусловлено несколькими факторами: от короткой медианы времени наблюдения до группы пациентов с заведомо более неблагоприятным соматическим статусом, низкодифференцированными опухолями, метастазами в головном мозге и другими несветлоклеточными вариантами мПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN: cancer incidence and mortality worldwide in 2020. Available at: http://gco.iarc.fr/.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 214 p. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации Минздрава России «Рак паренхимы почки». 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2. [Ministry of Health of Russia Clinical Guidelines "Carcinoma of the renal parenchyma". 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России «Рак паренхимы почки». 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/clinical-guidelines. [Association of Oncologists of Russia Clinical Guidelines "Carcinoma of the renal parenchyma". 2020. Available at: https://oncology-association.ru/clinical-guidelines. (In Russ.)].
5. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, version 2.2022. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440.
6. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
7. Bedke J., Albiges L., Capitanio U. et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naive Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. Eur Urol 2021;80(4):393–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.04.042.
8. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
9. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8.
10. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *versus* sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol 2021; 39(15_suppl):4500.
11. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 2020;31(8):1030–1039. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
12. Apolo A.B., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib (N + C) *versus* sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. J Clin Oncol 2021;39(15_suppl):4553.
13. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
14. 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.
15. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
16. Motzer R., Tannir N., McDermott D. et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress, September 16–21, 2021; virtual. Abstract 661P.
17. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
18. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
19. Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): safety and efficacy from CheckMate 920. J Clin Oncol 2021;39(6_suppl):309.
20. Emamekhoo H., Olsen M.R., Carthon B.C. et al. Safety and efficacy outcomes with nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma and brain metastases: results from the CheckMate 920 trial. J Clin Oncol 2021;39(15_suppl):4515.

Вклад авторов
А.С. Калпинский: написание текста статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, К.М. Нюшко, М.П. Головащенко, Н.В. Воробьев, Я.Л. Черткова, И.Х. Ширукова, Е.Ю. Усанова: получение данных для анализа;
Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
A.S. Kalpinskiy: article writing, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
I.V. Myslevtsev, A.N. Andrianov, K.M. Nyushko, M.P. Golovashchenko, N.V. Vorobiev, Ya.L. Chertkova, I.Kh. Shirukova, E.Yu. Usanova: obtaining data for analysis;
B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: https://orcid.org/0000-0002-2209-3020
И.В. Мыслевцев / I.V. Myslevtsev: https://orcid.org/0000-0002-6821-1432
А.Н. Андрианов / A.N. Andrianov: https://orcid.org/0000-0002-9298-7521
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211

М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: https://orcid.org/0000-0001-7719-9976
Н.В. Воробьев / N.V. Vorobiev: https://orcid.org/0000-0003-2040-0493
Я.Л. Черткова / Ya.L. Chertkova: https://orcid.org/0000-0002-1278-7395
И.Х. Ширукова / I.Kh. Shirukova: https://orcid.org/0000-0003-4034-8266
Е.Ю. Усанова / E.Yu. Usanova: https://orcid.org/0000-0003-1541-7119
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: 18.09.2021. **Принята к публикации:** 26.10.2021.
Article submitted: 18.09.2021. **Accepted for publication:** 26.10.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 | TOM 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77

CC BY 4.0

Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение

Р.В. Новиков[1, 2], С.Н. Новиков[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Роман Владимирович Новиков *novikov-spb@mail.ru*

Основные принципы лечения больных раком предстательной железы в последние годы были подвергнуты существенному пересмотру. Современные методики лучевой терапии, продемонстрировавшие высокие эффективность и безопасность в рамках длительных рандомизированных исследований, начинают занимать лидирующие позиции в лечении рака предстательной железы в подавляющем числе клинических сценариев (рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) 2021). Несмотря на очевидные успехи радиационной онкологии, остается нерешенным целый ряд важных проблем, в первую очередь – необходимость снижения показателей лучевых осложнений. Топографическая анатомия предстательной железы определяет основные профили характерных постлучевых повреждений: прямокишечная и мочеполовая лучевая токсичность. Предшествующие 5 лет ознаменованы значительной интенсификацией исследовательской работы за рубежом, направленной на клиническую апробацию ряда биополимерных композиций и изделий по использованию в качестве механических разделителей или спейсеров между облучаемыми структурами и здоровыми тканями. Накопленный опыт позволил впервые рассматривать возможность их применения при лучевом лечении рака предстательной железы в рамках последних рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2021). Анализ данных отечественной литературы свидетельствует о полном отсутствии публикаций, посвященных возможностям оптимизации лечения рака предстательной железы посредством спейсеров. Цель настоящей работы – освещение данной важной и перспективной клинической проблемы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, лучевой проктит, эректильная дисфункция

Для цитирования: Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. Онкоурология 2021;17(3):64–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.

Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution

R.V. Novikov[1, 2], S.N. Novikov[1]

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;
[2]Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Novikov *novikov-spb@mail.ru*

The basic principles of the treatment of prostate cancer patients have underwent significant revisions in recent years. Modern radiotherapy techniques, which have demonstrated high efficacy and safety in long-term randomized trials, are beginning to take a leading position in the treatment of prostate cancer in an overwhelming number of clinical scenarios (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Despite the obvious successes of radiation oncology, a number of important problems remain unresolved, first of all – the need to reduce the rates of radiation complications. The topographical anatomy of the prostate gland determines the main profiles of post-radiation damage: rectal and genitourinary radiation toxicity. The previous five years have been marked by a significant intensification of research work

abroad aimed at clinical testing of a number of biopolymer compositions and products for use as spacers between irradiated structures and normal tissues. The experience has made it possible for the first time to consider the possibility of using spacers in radiotherapy treatment of prostate cancer in the modern recommendations of the European Association of Urology (2021). The analysis of the national literature shows a complete lack of publications on the possibilities of optimizing the radiation treatment of prostate cancer through the use of specers. The purpose of this work was the need to highlight this important and perspective clinical problem.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, spacer, radiation proctitis, erectile dysfunction

For citation: Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):64–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.

Введение

Фактически все основные достижения в вопросах технологического обеспечения процесса доставки энергии ионизирующего излучения к мишени направлены на повышение соответствия терапевтического и планируемого объемов облучения, т. е. конформности. В последние годы мы достигли значительных успехов, пройдя путь от стандартной конвенциональной (2D) до модулированной по интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и объему (volumetric modulated arc therapy, VMAT) дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Безусловным достижением является широкое внедрение в клиническую практику различных вариантов брахитерапии и протонной лучевой терапии, в которых реализуются несколько иные закономерности пространственного распределения энергии. Все это позволило существенно снизить выраженность ранней и поздней лучевой токсичности, обеспечив возможность практической реализации эскалации подводимой дозы, напрямую коррелирующей с эффективностью лечения. Однако полностью решить проблему радиационно-индуцированных осложнений исключительно разработкой современных терапевтических аппаратов не удалось.

Исторически существовало 2 основных способа повышения безопасности лучевого лечения: 1) изменение режима фракционирования дозы с учетом радиобиологических особенностей опухоли и расположенных рядом критических органов (т. е. здоровых органов или тканей, повреждение которых определяет основную тяжесть постлучевых осложнений) [1]; 2) применение различных радиомодификаторов [2]. Последний подход представлен достаточно широким спектром химических агентов и физических методик, многие из которых связаны с регуляцией уровня парциального давления кислорода в облучаемых тканях.

В последние годы все большую популярность приобретает 3-й путь снижения частоты и выраженности лучевой токсичности – механическое увеличение расстояния от облучаемого объема до критических органов. Если принимать во внимание возможности современных линейных ускорителей и брахитерапевтических комплексов обеспечивать высокий градиент падения дозы, эта идея представляется весьма логичной [3]. Самым очевидным и относительно простым способом достижения временного изменения пространственного взаимоотношения заинтересованных структур представляется использование биодеградирующих спейсеров (БДС). Эффективность и целесообразность этого подхода наглядно демонстрируются существенным ростом числа публикаций, описывающих различные аспекты клинического применения БДС не только в рамках онкоурологической практики, но и при лечении многих других солидных неоплазий (гинекология, абдоминальная онкология, маммология и др.) [4–7].

История спейсеров в радиационной онкологии

Спейсер в переводе с английского (spacer) означает прокладку, разделитель, заполнитель. Первый описанный клинический опыт применения механического устройства в качестве спейсера при дистанционном облучении имеет без малого 40-летную историю. Так, в 1983 г. P.H. Sugarbaker использовал удаляемый силиконовый протез, разработанный для реконструктивной хирургии груди, в качестве разделителя при облучении тазовой опухоли для зашиты от радиационного воздействия петель тонкой кишки [8]. Годом позже аналогичную работу опубликовали M. Dürig и соавт., также применившие удаляемый тазовый протез для защиты радиочувствительного эпителия тонкой кишки у онкогинекологических больных [9]. В том же 1984 г. K. Niwa и соавт. описали методику предотвращения радиационно-индуцированного остеонекроза нижней челюсти в ходе брахитерапии за счет введения в ротовую полость изделия из композитного материала у больного раком языка [10]. A. Sezeur и соавт. осуществили несколько клинических исследований, включающих применение силиконового баллона при тазово-абдоминальных новообразованиях для снижения показателей интестинальной токсичности [11, 12]. Очевидно, что существенным недостатком, объединяющим большинство выше описанных работ, является чрезмерная хирургическая травматичность процесса установки и последующего удаления синтетического спейсера, делающая такой подход малопривлекательным для пациентов.

Идея использовать в качестве пространственного разделителя биодеградирующих субстанций, не требующих их последующей эвакуации, открыла новые горизонты клинического применения спейсеров в радиационной онкологии. В 1986 г. исследователем из США D.F. Devereux апробирован способ снижения лучевой нагрузки на тонкую кишку при тазовом облучении за счет использования рассасывающейся синтетической сетки [13]. Этот подход, заключающийся в создании сетчатого гамака или суспензория, ограничивающего миграцию петель тонкой кишки в зону высокой дозы, был с успехом реализован и другими исследователями позднее [14, 15]. Несмотря на то что дальнейшее техническое совершенствование методик ДЛТ фактически нивелировало целесообразность применения сетчатых суспензориев, этот опыт послужил важным этапом на пути разработки современных БДС.

Преимущества использования спейсеров наиболее ярко были продемонстрированы в рамках лучевого лечения РПЖ. Это объясняется особенностями анатомии данной области:

- близкое прилежание передней стенки прямой кишки к облучаемой мишени (предстательная железа (ПЖ) ± семенные пузырьки) и ее гарантированное попадание в зону высокой дозы;
- наличие мезоректальной клетчатки между апоневрозом Денонвиллье и кишкой, обеспечивающее ее легкую смещаемость относительно ПЖ;
- возможность технически простого введения биополимеров посредством промежностного доступа.

P.J. Prada и соавт. описали трансперинеальное введение спейсера на основе гиалуроновой кислоты [16]. Годом позже T.J. Morancy и соавт. оценили возможность использования в качестве спейсера сгустков крови при брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы [17]. Методика подразумевала введение 20 мл аутологичной крови в промежуток между ПЖ и прямой кишкой, что приводило к формированию пространства между ними, равного в среднем 3,86 мм. Существенным недостатком такого подхода являлось непродолжительное время нахождения сгустков в необходимом объеме в тканях, что ограничивало его применение в случае пролонгированных курсов лучевого лечения.

Для протекции прямой кишки от радиационного повреждения был предложен целый ряд органических и синтетических субстанций [18–20]. Спейсер на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) со временем стал рассматриваться в качестве своего рода «золотого стандарта» биополимерной защиты в мировой радиотерапевтической практике. Первичный опыт использования ПЭГ-гидрогеля при лучевой терапии РПЖ связан с препаратом Duraseal, применяющийся нейрохирургами для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки. T.J. Strom и соавт. опубликовали результаты исследования, начавшегося в 2009 г. и включившего данные 200 пациентов с РПЖ, которым выполнялась брахитерапия после предварительного введения 10 мл геля Duraseal [21]. В 2011 г. M. Pinkawa и соавт. опубликовали данные об эффективности и безопасности промежностного введения нового разработанного исключительно для этих целей ПЭГ-гидрогелевого препарата SpaceOAR [22]. В настоящее время именно этот БДС имеет максимальный по длительности и объему выполненных имплантаций опыт применения, подтвержденный целым рядом рандомизированных исследований III фазы [23–25].

В последнее время отмечен существенный интерес к спейсерам на основе гиалуроновой кислоты, что во многом обусловлено разработкой большого числа полностью синтетических аналогов, характеризующихся высокой степенью биосовместимости. Первые исследования по оценке возможности промежностного введения гиалуроната натрия связаны с филлерами, используемыми в косметологии для контурной пластики лица и тела [26]. В конце 2020 г. был разрешен для клинического применения в Австралии и странах Европы первый коммерческий спейсер на основе гиалуроновой кислоты – Barrigel. Сравнение ПЭГ (SpaceOAR) и гиалуроновой кислоты (Barrigel) указывает на целый ряд критически важных преимуществ последней, позволяя определять препарат на ее основе фактически в качестве спейсера 2-го поколения.

Отдельную нишу занимают спейсеры в виде надуваемых баллонов. Как уже отмечалось ранее, первоначально они были применены для лечения абдоминальных опухолей, играя роль временных (не рассасывающихся) протезов, состоящих из наполняемого физиологическим раствором силиконового резервуара, который имплантируют в брюшную полость, обеспечивая смещение петель тонкой кишки из зоны облучения [11, 12]. После окончания курса ДЛТ осуществляют сдувание баллона и эвакуацию его из организма через небольшой (около 3 см) разрез. В дальнейшем были разработаны биодеградирующие баллоны (L-лактид-ко-эпсилонкапролактон), подвергающиеся деградации и абсорбции [27, 28]. В данный момент практика использования биодеградирующих баллонов (ProSpace, BioProtect) при радиотерапии РПЖ получила наибольшее распространение в клиниках Израиля.

При подведении итога краткого исторического обзора применения спейсеров для оптимизации лучевого лечения в онкологии с сожалением необходимо констатировать, что в настоящее время на территории России не зарегистрировано и не внедрено в клиническую практику ни одно подобное медицинское изделие.

Методика применения спейсеров и их характеристика

Применяемые при облучении РПЖ БДС условно можно разделить на 2 группы: жидкие (SpaceOAR, Barrigel) и твердые (ProSpace, BioProtect). Несмотря

на различия, все БДС объединяет идея создания максимально возможного пространства безопасности между прямой кишкой и ПЖ. Критерием эффективности введения спейсера со времен G. Hatiboglu и соавт., описавших стандартную технику процедуры, является достижение расстояния, равного или превышающего 1 см [29].

В 2016 г. междисциплинарным консенсусом специалистов из ведущих центров Германии на основании опыта 250 имплантаций были определены показания, противопоказания, а также ряд других важных аспектов использования БДС при лучевом лечении РПЖ [30]. В соответствии с этими рекомендациями введение спейсера целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы, равной или превышающей 76 Гр. С учетом последних тенденций по локальной эскалации дозы под этот критерий попадает подавляющее большинство клинических сценариев радиотерапии РПЖ (конформная ДЛТ в режиме стандартного фракционирования и умеренного гипофракционирования, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия, высоко- и низкомощностная брахитерапия). В настоящее время опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществах промежностного введения БДС при всех современных технологиях облучения ПЖ [23, 31–34].

Собственный опыт лечения больных РПЖ различных групп риска посредством СТЛТ, высокомощностной брахитерапии, конформной ДЛТ и их сочетания [35–37] дает основание сформулировать наши представления о наиболее оптимальных показаниях к использованию спейсеров:

- СТЛТ;
- сочетанная лучевая терапия (особенно при использовании в качестве дополнительной дозной нагрузки на область ПЖ СТЛТ);
- спасительная ЛТ (брахитерапия или СТЛТ) у ранее облученных пациентов.

Применение БДС при первичной брахитерапии в монорежиме кажется нам нецелесообразным. Это объясняется наличием резкого градиента падения величины подводимой дозы, обусловливающим крайне незначительную как раннюю, так и позднюю (после 9 мес) лучевую токсичность со стороны прямой кишки у данной категории больных.

В консенсусе 2016 г. приводятся состояния, которые, по мнению авторов, могут рассматриваться в качестве ограничений к применению БДС при РПЖ [30]:

- **абсолютные противопоказания** (риски и осложнения превышают возможные преимущества):
  - местно-распространенный РПЖ (пространство не может быть гарантированно сформировано, диссеминация опухолевых клеток не может быть исключена),
  - клинически значимые коагулопатии;
- **относительные противопоказания:**
  - прием антигоагулянтов,
  - активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции,
  - инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки,
  - фистула, кровотечение (язвенный колит, болезнь Крона),
  - предшествующее воздействие на ПЖ, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия, радиотерапия).

Ряд этих положений кажется спорным. Представляется оправданным введение БДС при распространении опухолевого процесса за пределы капсулы ПЖ или инвазию семенных пузырьков, так как именно эти случаи требуют существенной эскалации дозы, что определяет максимальные риски радиационного повреждения прямой кишки. Кроме этого, имплантация проводится в пространство между кишкой и апоневрозом Денонвиллье, играющее роль своеобразного барьера на пути местной инвазии РПЖ. В исследовании A. Villers и соавт. на материале 243 радикальных простатэктомий было показано, что вовлечение апоневроза суммарно наблюдалось в 19 % случаев и напрямую зависело от объема опухоли [38]. При этом даже в случае образований большого размера не отмечено ни одного наблюдения прорастания аденокарциномы через все слои фасции в мезоректальную клетчатку.

Опыт применения БДС для оптимизации спасительной лучевой терапии при изолированных местных рецидивах после радикальной простатэктомии доказывает реализуемость этого подхода у большого числа пациентов, имеющих в анамнезе предшествующее лечебное воздействие на ПЖ [39]. Вместе с тем существенные изменения топографической анатомии в зоне интереса (область везикоуретрального анастомоза) представляют наибольшие риски повреждения прямой кишки на этапе создания пространства посредством гидродиссекции, что необходимо учитывать при формулировании показаний и планировании процедуры имплантации спейсера. Результаты весьма успешного использования БДС продемонстрированы также в исследованиях, посвященных повторному облучению ПЖ в случае локального прогрессирования процесса после различных вариантов первичного лучевого воздействия (брахитерапии, ДЛТ) [40, 41]. Большой интерес представляет работа B.M. Lehrich и соавт., в которой показаны преимущества применения спейсеров при высокомощностной брахитерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки [42], ранее рассматривавшимися в качестве относительных

противопоказаний как лучевого лечения, так и промежностного введения радиопротективных препаратов [30].

Процедура имплантации имеет стандартный протокол вне зависимости от типа БДС. Она может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. При различных вариантах дистанционного облучения методом выбора является послойная инфильтрация парапростатических тканей анестетиком. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и фактически считается первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Антибактериальную профилактику проводят посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия непосредственно перед процедурой имплантации. После предварительной очистительной клизмы пациента укладывают в литотомическую позицию. В прямую кишку вводят биплановый трансректальный ультразвуковой датчик для брахи-/криотерапии, фиксированный на степпере, обеспечивающем его перемещение в 3 плоскостях. Выполнение процедуры при ручном удержании ультразвукового датчика резко повышает риски повреждения прямой кишки, поэтому недопустимо. Далее проводится обработка кожи промежности антисептическим раствором.

Для введения жидких БДС (ПЭГ, гиалуроновая кислота) используют иглу-интродьюсер (биопсийная игла) диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 1–1,5 см кпереди от анального края строго по срединной линии. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции и попадание в промежуток между ПЖ и прямой кишкой под оптимальным углом независимо от объема железы и выраженности клетчатки. Контроль продвижения интродьюсера осуществляют в сагиттальной плоскости сканирования ультразвукового датчика.

После достижения концом иглы уровня средней части ПЖ осуществляют этап гидродиссекции. Создание необходимого пространства проводят посредством медленного введения 10–20 мл физиологического раствора или 1 % лидокаина, используемого для предварительной местной анестезии [30]. Далее в сформированное пространство вводят препарат в среднем объеме 10 мл (рис. 1). Топометрические радиологические исследования (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию), необходимые для создания трехмерных моделей облучаемой области и последующего расчета дозиметрического плана, выполняют через 2–3 дня. Этот срок определяется необходимостью достижения введенным БДС стабильной формы и объема за счет резорбции избыточной жидкости, попавшей в ткани в процессе гидродиссекции.

Процедура имплантации биодеградирующих баллонов включает все те же этапы, что и введение жидких БДС. Отличительной особенностью является использование не только иглы-интродьюсера, но и дилататора для создания доступа большего диметра, требуемого для введения десуфлированного баллона [28]. Последний вводят под ПЖ посредством специального кожуха. После установки баллона и контроля положения осуществляют его наполнение теплым стерильным физиологическим раствором. По мере частичного наполнения резервуара остается некоторая возможность корректировки положения баллона (рис. 2).

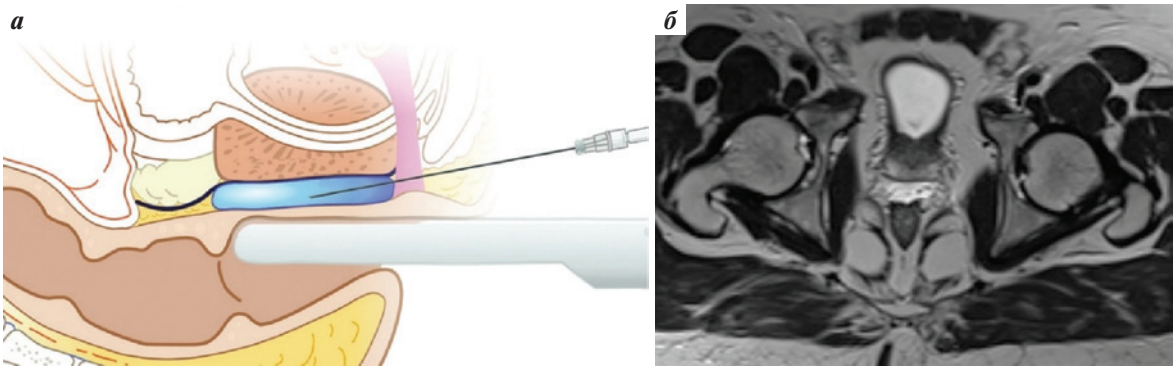


Рис. 1. *Трансперинеальное введение биодеградирующего спейсера: а – процесс введения спейсера (рисунок); б – предлучевая магнитно-резонансная топометрическая подготовка пациента Л. (аксиальный скан, Т2-взвешенное изображение) после введения спейсера на основе 1,8 % гиалуроновой кислоты (Solopharm). Введенный препарат объемом 7 мл позволил создать достаточное пространство между прямой кишкой и задней поверхностью предстательной железы протяженностью от 0,8 см (апекс) до 1,5 см (базис) (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)*

Fig. 1. *Transperineal injection of a biodegradable spacer: a – process of spacer injection (picture); б – pre-radiation magnetic resonance topometric preparation of patient L. (T2-weighted axial image) after injection of a spacer containing 1.8 % hyaluronic acid (Solopharm). Injected spacer (7 mL) allowed us to create sufficient space between the rectum and the posterior surface of the prostate gland with a length between 0.8 cm (apex) to 1.5 cm (base) (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)*

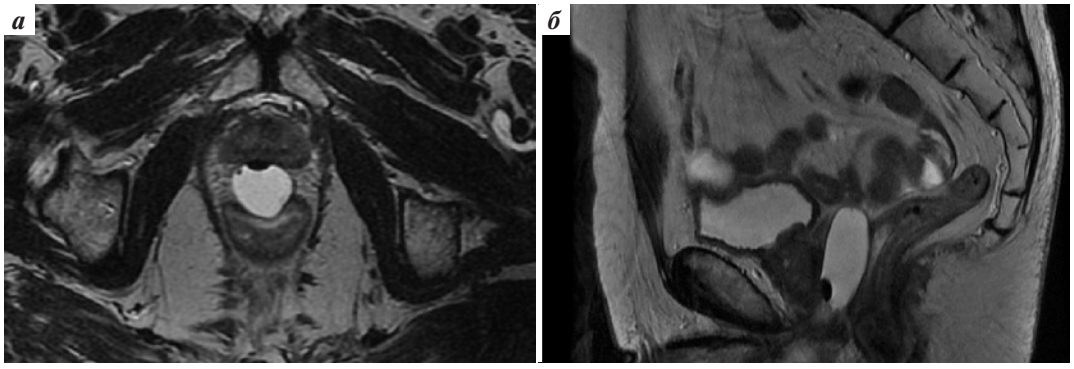


Рис. 2. *Трансперинеальная установка биодеградирующего баллона-спейсера. Предлучевая магнитно-резонансная топометрическая подготовка пациента Р. после установки спейсера: а – аксиальный скан, Т2-взвешенное изображение; б – сагиттальный скан (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)*
Fig. 2. *Transperineal injection of a biodegradable balloon spacer. Pre-radiation magnetic resonance topometric preparation of patient R. after spacer installation: a – T2-weighted axial scan image; б – sagittal image (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)*

Преимущество БДС в виде баллона связано с его хорошей визуализацией при компьютерной томографии, которая используется в качестве базового лучевого метода для планирования ДЛТ и позиционирования пациента на столе ускорителя. Сроки нахождения БДС в тканях различны и зависят от его состава. На полную биодеградацию и элиминацию из организма с мочой в среднем требуется от 6 до 12 мес [23, 29].

Имея практический опыт использования при лучевом лечении РПЖ различных типов БДС, мы считаем более оправданным применение в этих целях жидких биополимеров. В основе этого выбора лежит представление о более простой и быстрой процедуре имплантации, которая имеет меньшие риски травматизации передней стенки прямой кишки. Сравнительная характеристика основных объемообразующих препаратов, применяемых при лучевом лечении РПЖ, представлена в табл. 1.

Ряд субстанций не в полной мере обладает теми характеристиками, которые необходимы для использования их в качестве спейсеров [43]. Наш собственный опыт применения отечественного препарата на основе сшитого коллагена животного происхождения различной плотности свидетельствует о его низкой стабильности в тканях: значительное снижение объема за счет диффузного распределения препарата по тазовой клетчатке наблюдалось уже на следующие сутки после имплантации.

Таблица 1. *Спейсеры, применяемые в лучевой терапии рака предстательной железы*
Table 1. *Spacers used in radiation therapy for prostate cancer*

Материал Material	**Способ установки** Installation method	**Биосовместимость** Biocompatibility	**Переносимость** Tolerability	**Биорастворимость (биодеградация)** Biodegradability	**Стабильность** Stability	**Осложнения/недостатки** Complications/disadvantages
Гидрогель полиэтиленгликоля Polyethylene glycol hydrogel	Трансперинеальная установка под ультразвуковым наведением Ultrasound-guided transperineal injection	Да Yes	Превосходная Excellent	Да Yes	++++	Редко Rare
Коллаген Collagen					++	Высокая стоимость High cost
Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid					++++	Редко Rare
Биодеградирующие баллоны Biodegradable cylinders					++++	Редко Rare
Сгустки крови Blood clots					+	Нет None

Кроме этого, процедура дополнительной сшивки коллагена, повышающая биологическую стабильность, существенно удорожает конечную стоимость спейсера.

Биодеградирующие спейсеры на основе гиалуроновой кислоты имеют целый ряд важных практических преимуществ (табл. 2). Наиболее значимым из них представляется возможность корректировки окончательного объема и формы вводимой субстанции без учета временно́го фактора. Так, четкого вхождения в так называемый слой между фасцией Денонвиллье и прямой кишкой изначально удается достичь не всегда. Кроме этого, в ходе введения препарата появляются ультразвуковые артефакты, затрудняющие визуализацию и требующие дополнительного времени для восстановления правильной ориентировки в тканях, что при использовании ПЭГ фактически невозможно.

Таблица 2. *Сравнительная характеристика зарегистрированных спейсеров на основе жидких биополимеров*
Table 2. *Comparison of commercially available liquid biopolymer spacers*

Характеристика Characteristic	SpaceOAR	Barrigel	Комментарий Comment
Производитель Manufacturer	Boston Scientific (США) Boston Scientific (USA)	Palette Life Sciences (США) Palette Life Sciences (USA)	–
Материал Material	ПЭГ PEG	2 % гиалуроновая кислота 2 % hyaluronic acid	Препарат на основе ПЭГ состоит из 2 прекурсоров, размещенных в различных шприцах, которые, смешиваясь во время имплантации, подвергаются процессу полимеризации и загустению PEG-based hydrogel initially consists of 2 precursors placed in different syringes; after being mixed during implantation, they polymerize and thicken
Срок регистрации (опыт использования), год Year of registration (experience of use)	2010 (Европа) 2015 (США) 2010 (Europe) 2015 (USA)	2020 (Европа) Процедура одобрения в США 2020 (Europe) Approval procedures in the USA	–
Вводимый объем, мл Volume injected, mL	10	10	–
Способ введения Injection method	Трансперинеально Transperineal	Трансперинеально Transperineal	–
Заявленная длительность нахождения в тканях, мес Dissolution period, months	6	6–12	В случае гиалуроновой кислоты длительность можно варьировать за счет изменения размеров сшитых частиц биополимера In case of hyaluronic acid, the dissolution period may vary due to changes in the size of cross-linked particles of the biopolymer
Необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией Need for tissue hydrodissection before implantation	Да Yes	Нет No	Вязкая природа гиалуроновой кислоты обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект, в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Отсутствие этапа гидродиссекции позволяет выполнять топометрическое исследование в день имплантации, так как не требуется время на формирование финального объема спейсера за счет резорбции избыточной жидкости, что сокращает общие сроки лечения The viscous nature of hyaluronic acid ensures effective tissue separation and the necessary lift effect, unlike PEG, whose precursors are liquid. The absence of hydrodissection stage makes it possible to perform topometric examination on the day of implantation, since no time is needed to form the final spacer volume by resorbing excess fluid, which shortens treatment

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	SpaceOAR	Barrigel	Комментарий Comment
Возможность коррекции объема во время имплантации Possibility of volume correction during implantation	Нет No	Да Yes	Процесс полимеризации ПЭГ происходит в течение нескольких секунд, что требует точного и достаточно быстрого введения препарата, делая фактически невозможной коррекцию сформированного пространства в рамках процедуры при неадекватной имплантации PEG polymerization occurs in a few seconds, which requires its accurate and rapid injection, making it virtually impossible to correct the formed space within the procedure in case of inadequate implantation
Возможность коррекции объема после имплантации Possibility of volume correction after implantation	Нет No	Да Yes	Более высокая плотность биодеградирующих спейсеров на основе ПЭГ в случае неправильного введения препарата или возникновения местных осложнений определяет в качестве единственной возможной меры устранения данных состояний хирургическое вмешательство. Консистенция гиалуроновой кислоты позволяет при аналогичных ситуациях эвакуировать спейсер посредством промежностной пункции иглой большего (≥16 G) диаметра. Ускоренная биодеградация и абсорбция препарата могут быть также достигнуты за счет местного введения фермента гиалуронидазы Higher density of PEG-based biodegradable spacers in case of improper injection or development of local complications will require surgical intervention, since it is the only possible measure to correct it. Consistency of hyaluronic acid makes it possible to evacuate spacer in similar situations by perineal puncture with a larger needle (≥16 G). Faster biodegradation and absorption of spacer can also be achieved by local administration of hyaluronidase

Примечание. *ПЭГ – полиэтиленгликоль.*
Note. *PEG – polyethylene glycol.*

Существенным моментом, ограничивающим практическое применение БДС, является их цена. Текущая стоимость биодеградирующих баллонов и ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR) составляет 2500–3000 долларов США. Спейсеры на основе гиалуроновой кислоты с экономической точки зрения кажутся предпочтительнее, так как имеют более низкую стоимость – 800–1000 долларов США.

Эффективность спейсеров

Первой и самой очевидной целью использования спейсеров при лучевой терапии РПЖ является необходимость смещения передней стенки прямой кишки из зоны высокой дозы. Современные технологии дистанционного и контактного облучения (IMRT, VMAT, высокомощностная брахитерапия) характеризуются резким (несколько миллиметров) градиентом падения дозы и обеспечивают возможность значительного снижения радиационной нагрузки на окружающие ПЖ нормальные ткани [3, 44]. Это объясняет целесообразность имплантации БДС, признавая факт того, что значительный объем прямой кишки подвергается воздействию ионизирующего излучения, но в существенно меньшей дозе. Принципиальная схема зависимости величины подводимой дозы и выраженности лучевых осложнений со стороны прямой кишки на примере СТЛТ с подведением наиболее распространенной суммарной очаговой дозы, равной 36,25 Гр, представлена на рис. 3.

В 2021 г. опубликованы результаты систематического обзора, включившего 19 исследований различного дизайна (3622 пациента) и посвященного оценке эффективности применения в качестве спейсера ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR) [45]. В большинстве проанализированных работ (97,3 %) показано, что за счет введения спейсера радиационная нагрузка на прямую кишку снижалась в среднем на 25 % (p <0,0001). Наибольший дозиметрический выигрыш продемонстрирован при использовании современных технологий подведения дозы (брахитерапии и СТЛТ), что объясняется

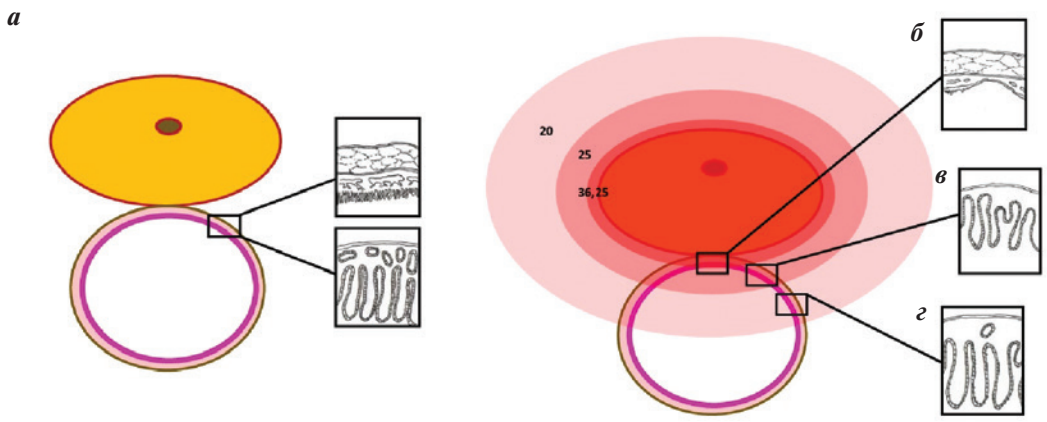


Рис. 3. *Корреляция величины подводимой дозы с выраженностью поздней прямокишечной лучевой токсичности: а – нормальная гистологическая картина стенки прямой кишки; б – необратимые изменения на участке стенки прямой кишки, получившей 100 % предписанной дозы (36,25 Гр) в виде тромбирования сосудов и облитерации сосудов подслизистого слоя, а также атрофии кишечного эпителия; в, г – обратимые изменения в зоне подведения дозы 25 и 20 Гр соответственно за счет миграции стволовых клеток из смежных интактных областей стенки прямой кишки (адаптировано из [46] с изменениями)*

Fig. 3. *Correlation between the amount of spacer injected and severity of late rectal radiation toxicity: a – normal histological pattern of the rectal wall; б – irreversible changes in the rectal wall that received 100 % of the dose (36.25 Gy), including vascular thrombosis, obliteration of submucosal vessels, and atrophy of the intestinal epithelium; в, г – reversible changes in the areas that received 25 and 20 Gy, respectively, due to migration of stem cells from adjacent intact areas of the rectal wall (adapted from [46] with changes)*

высоким градиентом падения дозы и точным позиционированием мишени, присущим этим методам лучевого лечения [23, 47].

Наибольший интерес представляют данные относительно влияния спейсеров на клинические проявления лучевой токсичности у больных РПЖ. L.I. Karsh и соавт. представили результаты проспективного рандомизированного слепого исследования III фазы, включившего пациентов, получавших лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 79,2 Гр за 44 фракции (IGRT-IMRT), разделенных на 2 группы: с введением БДС (группа SpaceOAR) и без него (контрольная группа) [24]. Значимых различий по выраженности ранней прямокишечной (G2+) и ранней мочевой (G2+) лучевой токсичности среди наблюдаемых пациентов не получено: 4,1 % против 4,2 % (p = 0,5) и 37,8 % против 44,4 % (p = 0,5) соответственно. Однако при использовании БДС отмечено значительное снижение болевого синдрома (2,7 % против 11,1 %; p = 0,022). Сравнительный анализ постлучевых нарушений демонстрирует существенное повышение показателей удовлетворенности пациентов качеством жизни после лучевого лечения в более поздние сроки в группе SpaceOAR (табл. 3).

Схожие результаты продемонстрированы в систематическом анализе N. Armstrong и соавт.: суммарный усредненный показатель поздней постлучевой токсичности со стороны прямой кишки составил 1 % против 6 % (p = 0,01) в случае имплантации БДС, поздних нарушений со стороны нижних отделов мочевыводящих путей – 15 % против 32 % (p <0,001) соответственно [45].

Тесный контакт ПЖ с мочевым пузырем и прямой кишкой, существенно меняющих свои объем и форму, обусловливает значительную подвижность ПЖ. K.M. Langen и соавт. провели исследование по изучению закономерностей смещения ПЖ при проведении ДЛТ у 17 пациентов во время 550 сеансов облучения [48]. В ПЖ были введены миниатюрные электромагнитные транспондеры, положение которых отслеживалось в online-режиме посредством 4D-навигационной системы Calypso (Varian, США). Авторы описали 3 варианта движений ПЖ: продольное, вертикальное (вследствие перистальтики и изменения тонуса мышц таза (мочеполовой диафрагмы)) и латеральное (ротация таза из-за изменения тонуса скелетной мускулатуры). Смещения с амплитудой >3 и >5 мм отмечались в 13,6 и 3,3 % случаев соответственно. При этом изменение положения транспондеров, превышающее 3 мм в течение первых 5 мин после первичного контроля и начала облучения, зафиксировано у 12 % пациентов. К исходу 10-минутного интервала подобные смещения определялись уже у каждого 4-го пациента.

Широкое внедрение в клиническую практику СТЛТ предъявляет особые требования к точности подведения больших разовых доз (6,5–10 Гр). Даже небольшие (в переделах нескольких миллиметров) смещения мишени могут быть причиной неадекватного покрытия объема облучения (появление «холодных зон»), что повышает риск местного рецидива РПЖ или может привести к осложнениям из-за переоблучения нормальных тканей.

В последние годы возрастает интерес к изучению влияния БДС на подвижность ПЖ. В исследовании F. Cuccia и соавт. выявлено значительное различие по степени ротационных смещений в переднезаднем направлении в группах с использованием спейсера

Таблица 3. *Поздняя лучевая токсичность и качество жизни пациентов (согласно QOL) при облучении с использованием биодеградирующих спейсеров*
Table 3. *Late radiation toxicity and quality of life of patients (according to QOL) who have undergone radiotherapy with biodegradable spacers*

Клинический исход Clinical outcome	Группа SpaceOAR, % SpaceOAR group, %	Контрольная группа, % Control group, %	*p*
Поздняя прямокишечная токсичность G_1 (3–37 мес) Late rectal toxicity G_1 (3–37 months)	2,0	9,2	0,028
Поздняя прямокишечная токсичность G_2 (3–37 мес) Late rectal toxicity G_2 (3–37 months)	0	5,7	0,015
Поздняя мочеполовая токсичность G_1 (3–37 мес) Late urinary toxicity G_1 (3–37 months)	4	15	0,046
Умеренные изменения согласно QOL со стороны прямой кишки (к 37 мес) Moderate changes in the rectum according to QOL (by month 37)	14	41	0,002
Умеренные изменения согласно QOL со стороны мочевыводящих путей (к 37 мес) Moderate changes in the urinary tract according to QOL (by month 37)	17	30	<0,05
Умеренные изменения всех 3 доменов QOL (кишечный, мочевой и сексуальный) (к 37 мес) Moderate changes in all three domains (intestinal, urinary, and sexual) according to QOL (by month 37)	2,5	20,0	0,002

Примечание. *QOL – шкала оценки качества жизни.*
Note. *QOL – quality of life scale.*

и без него ($p = 0,033$) [49]. Схожее иммобилизующее влияние БДС на ПЖ также продемонстрировано в работе H. Sato и соавт.: значимые различия по пространственным смещениям ПЖ в переднезаднем направлении в сторону уменьшения их амплитуды выявлены в группе пациентов после введения спейсера ($p <0,05$) [50]. При этом число наблюдений, в которых отклонения ПЖ от исходного геометрического центра органа во время сеанса облучения не превышало 5 мм, равнялось 95 % при имплантации БДС и только 55 % без него. Авторы сделали вывод, что введение БДС не только эффективно в качестве метода редукции дозы на прямую кишку, но и оказывает значимое положительное влияние на точность подведения энергии ионизирующего излучения к облучаемым тканям.

Влияние спейсеров на эректильную функцию

Использование БДС при лучевом лечении РПЖ не только позволяет снижать лучевую нагрузку на прямую кишку, но и увеличивает вероятность сохранения эректильной функции после облучения. Опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности в группе, в которой применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень статуса эректильной функции: через 37 мес наблюдения после лучевой терапии у 66,7 % мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель составил только 37,5 % ($p <0,001$) [24, 25]. Детальный анализ лечебных планов позволил сделать предположение, что в основе этого феномена лежит оптимизация дозной нагрузки на критические органы, ответственные за эректильную функцию (внутренние половые артерии, сосудисто-нервные пучки (СНП)) (рис. 4).

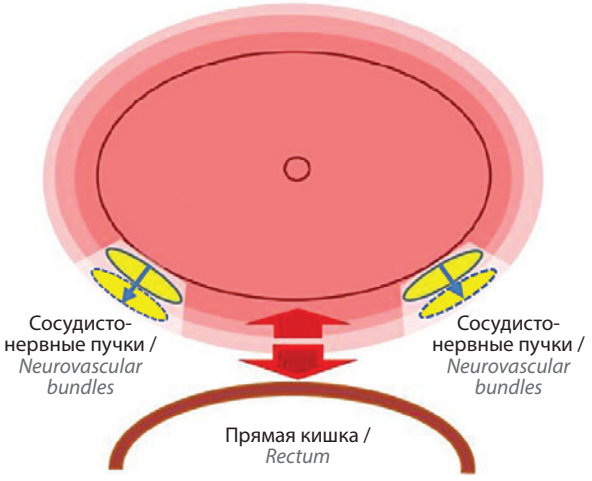


Рис. 4. *Вероятный механизм снижения лучевой нагрузки на область сосудисто-нервных пучков, обусловленный смещением прямой кишки и сосудисто-нервных пучков*
Fig. 4. *Possible mechanism of reducing radiation toxicity to the area of the neurovascular bundles, caused by the displacement of the rectum and neurovascular bundles*

В последние годы в рамках разработки технологии лучевой терапии, направленной на максимальное сохранение эректильной функции (sexual-sparing radiation therapy), набирает популярность идея редукции лучевой нагрузки на область СНП, т. е. нервосберегающего облучения [51]. K. Saigal и соавт. первыми сформулировали гипотезу о вероятном влиянии введения спейсера на финальное распределение дозы в области СНП как причине снижения частоты развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции, продемонстрированную ранее [52]. Исследование было проведено среди 117 пациентов, разделенных на 2 группы: предварительное введение SpaceOAR ($n = 59$) и стандартное облучение без имплантации БДС ($n = 58$). Лечение осуществлялось посредством высокомощностной брахитерапии под контролем магнитно-резонансной томографии. Показатель D_{1cc} (доза, подводимая к 1 см^3 прямой кишки) у пациентов после введения спейсера и без него составил 35,3 и 54,6 % соответственно ($p < 0,05$). Переменные, характеризующие величину дозной нагрузки на СНП, в группах имели следующие значения: D_{mean} (средняя доза) – 7,72 и 9,07 Гр ($p < 0,05$), $V_{75\,\%}$ (доза, подводимая к 75 % объема СНП) – 12,1 и 26,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Представляет несомненный интерес недавнее исследование M.E. Hwang и соавт., в котором было показано, что введение спейсера вызывает смещение СНП от капсулы железы в среднем на 3,1 ± 3,4 мм [53] (см. рис. 4). Дозиметрические расчеты продемонстрировали 10 % снижение дозы на область СНП по показателю $V_{34,4}$ (объем, получающий 34,4 Гр) в группе пациентов с введением спейсера ($p < 0,01$). В проводимом в настоящее время рандомизированном исследовании POTEN-C (NCT03525262) помимо прочих показателей оценивается вероятная роль спейсера SpaceOAR в сохранении эректильной функции посредством реализации концепции нервосбережения [54].

Осложнения применения спейсеров

Высокая биосовместимость современных БДС, а также отработанная и относительно простая процедура трансперинеальной имплантации определяют незначительный процент нежелательных явлений, связанных с их использованием. Очевидно, что по мере накопления опыта имплантаций вероятность осложнений, обусловленных инвазивностью процедуры, существенно снижается.

В 2019 г. производителем SpaceOAR (Boston Scientific, США) был опубликован отчет, описывающий осложнения, зарегистрированные при использовании этого БДС в период с 2015 по 2019 г. [55]. За указанное время зафиксировано 25 нежелательных явлений: в 2015 г. – у 1, в 2016 г. – у 2, в 2017 г. – у 3 и в 2018 г. – у 14 пациентов. Прогрессивное увеличение числа наблюдений объясняется существенным ростом использования БДС в клинической практике. Осложнения были ранжированы от незначительных и умеренных ($G_{1–2}$) до выраженных и серьезных ($G_{3–4}$). Хирургическая коррекция ($G_{3–4}$) была проведена 11 больным с инфекционными осложнениями (проктит, внутритазовый абсцесс), ректальным свищом и значимым кровотечением, возникшим в ходе процедуры имплантации. Одно из самых грозных осложнений – септическое состояние – описано в 1 наблюдении. Фактически наиболее значимым (требующим хирургической коррекции) и при этом достаточно редким местным осложнением является формирование язвы или свища прямой кишки вследствие непосредственного ее повреждения при процедуре имплантации БДС или как исход развития инфекционных осложнений [56–58].

В нашей практике, объединяющей несколько десятков имплантаций (биодеградирующие баллоны, карбоксиметилцеллюлоза, коллаген и гиалуроновая кислота), был отмечен 1 нежелательный случай, обусловленный введением гиалуроновой кислоты в межсфинктерное пространство сфинктерного аппарата прямой кишки. Клинически это состояние не проявлялось и полностью разрешилось с течением времени, что было подтверждено при контрольном обследовании (магнитно-резонансной томографии).

Заключение

Представленный обзор опубликованных данных и собственный опыт применения БДС при лучевом лечении РПЖ позволяют сделать ряд важных выводов:

- промежностное введение спейсеров в виде биодеградирующих субстанций на сегодняшний день является широко распространенной в зарубежной радиотерапевтической практике процедурой, характеризующейся низкой частотой осложнений;
- имплантация БДС позволяет снижать лучевую нагрузку на прямую кишку приблизительно на 25 %, что дает существенное преимущество с точки зрения профилактики ранней и, что более важно, поздней лучевой токсичности;
- дополнительные преимущества с точки зрения распределения дозы при использовании спейсеров связаны с иммобилизацией ПЖ, позволяющей более точно подводить энергию ионизирующего облучения к облучаемых структурам и тем самым снижать объемы нормальных тканей, получающих высокую радиационную нагрузку;
- предварительные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии спейсеров на возможность сохранять эректильную функцию в рамках реализации концепции лучевой терапии sexual-sparing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tamponi M., Gabriele D., Maggio A. et al. Prostate cancer dose-response, fractionation sensitivity and repopulation parameters evaluation from 25 international radiotherapy outcome data sets. Br J Radiol 2019;92(1098):20180823. DOI: 10.1259/bjr.20180823.
2. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I. et al. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. Biomedicines 2020;8(11):461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
3. Hossain S., Xia P., Huang K. et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric Cyberknife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(1):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1752.
4. Struik G.M., Godart J., Verduijn G.M. et al. A randomized controlled trial testing a hyaluronic acid spacer injection for skin toxicity reduction of brachytherapy accelerated partial breast irradiation (APBI): a study protocol. Trials 2018;19(1):689. DOI: 10.1186/s13063-018-3035-3.
5. Murakami N., Nakamura S., Kashihara T. et al. Hyaluronic acid gel injection in rectovaginal septum reduced incidence of rectal bleeding in brachytherapy for gynecological malignancies. Brachytherapy 2020;19(2):154–61. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.11.004.
6. Kawaguchi H., Demizu Y., Mukumoto N. et al. Efficacy of spacers in radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a planning study. Anticancer Res 2021;41(1):503–8. DOI: 10.21873/anticanres.14801.
7. Achard V., Ris F., Rouzaud M. et al. Sexual organ-sparing with hydrogel spacer injections for rectal cancer radiotherapy: a feasibility pilot study. Br J Radiol 2021;22:20200931. DOI: 10.1259/bjr.20200931.
8. Sugarbaker P.H. Intrapelvic prosthesis to prevent injury of the small intestine with high dosage pelvic irradiation. Surg Gynecol Obstet 1983;157(3):269–71.
9. Dürig M., Steenblock U., Heberer M., Harder F. Prevention of radiation injuries to the small intestine. Surg Gynecol Obstet 1984;159(2):162–3.
10. Niwa K., Morita K., Kanazawa H., Yokoi M. Usefulness of a radiolucent spacer in radiation therapy for cancer of the tongue. Gan No Rinsho 1984;30(15):1861–5.
11. Sezeur A., Abbou C., Rey P. et al. New surgical procedure for the protection of the small intestine before postoperative pelvic irradiation. Ann Chir 1990;44(5):352–5.
12. Sezeur A., Martella L., Abbou C. et al. Small intestine protection from radiation by means of a removable adapted prosthesis. Am J Surg 1999;178(1):22–5. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)0112-9.
13. Devereux D.F. Protection from radiation-associated small bowel injury with the aid of an absorbable mesh. Semin Surg Oncol 1986;2(1):17–23. DOI: 10.1002/ssu.2980020103.
14. Rodier J.F., Janser J.C., Rodier D. et al. Prevention of radiation injuries of the small intestine with pelvic exclusion by polyglactin 910 mesh. Contribution to gynecologic and digestive cancer surgery. J Chir (Paris) 1989;126(2):73–80.
15. Trimbos J.B., Snijders-Keilholz T., Peters A.A. et al. Feasibility of the application of a resorbable polyglycolic-acid mesh (Dexon mesh) to prevent complications of radiotherapy following gynaecological surgery. Eur J Surg 1991;157(4):281–4.
16. Prada P.J., Fern ndez J., Martinez A.A. et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(1):95–102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034.
17. Morancy T.J., Winkfield K.M., Karasiewicz C.A. et al. Use of a blood-patch technique to reduce rectal dose during cesium-131 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol 2008;72:S331–2. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1127.
18. Noyes W.R., Hosford C.C., Schultz S.E. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):1918–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034.
19. Weber D.C., Zilli T., Vallee J.P. et al. Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(3):e311–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.028.
20. Basu S., Manir K.S., Basu A., Ghosh K. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach. J Contemp Brachytherapy 2016;8(5):399–403. DOI: 10.5114/jcb.2016.62951.
21. Strom T.J., Wilder R.B., Fernandez D.C. et al. A dosimetric study of polyethylene glycol hydrogel in 200 prostate cancer patients treated with high-dose rate brachytherapy ± intensity modulated radiation therapy. Radiother Oncol 2014;111(1):126–31. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.011.
22. Pinkawa M., Corral N.E., Caffaro M. et al. Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2011;100(3):436–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.005.
23. Vaggers S., Rai B.P., Chedgy E.C.P. et al. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique. World J Urol 2021;39(6):1769–80. DOI: 10.1007/s00345-020-03414-6.
24. Karsh L.I., Gross E.T., Pieczonka C.M. et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. Urology 2018;115(1):39–44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016.
25. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. Pract Radiat Oncol 2018;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
26. Mok G., Benz E., Vallee J.P. et al. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90(2):278–88. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.044.
27. Melchert C., Gez E., Bohlen G. et al. Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study. Radiother Oncol 2013;106(2):210–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.01.007.
28. Kouloulias V., Kalogeropoulos T., Platoni K. et al. Feasibility and radiation induced toxicity regarding the first application of transperineal implementation of biocompatible balloon for high dose radiotherapy in patients with prostate carcinoma. Radiat Oncol 2013;8:82. DOI: 10.1186/1748-717X-8-82.
29. Hatiboglu G., Pinkawa M., Vallée J.P. et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. BJU Int 2012;110(11):E647–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x.
30. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T. et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. Radiol Oncol 2016;50(3):329–36. DOI: 10.1515/raon-2016-0036.
31. Afkhami Ardekani M., Ghaffari H. Optimization of prostate brachytherapy techniques with polyethylene glycol-based hydrogel spacers: a systematic review. Brachytherapy 2020;19(1):13–23. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.08.009.

32. Nehlsen A.D., Sindhu K.K., Moshier E. et al. The impact of a rectal hydrogel spacer on dosimetric and toxicity outcomes among patients undergoing combination therapy with external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy 2021;20(2):296–301. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.09.018.
33. Thompson A.B., Hamstra D.A. Rectal spacer usage with proton radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;108(3):644–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.034.
34. Alongi F., Rigo M., Figlia V. et al. Rectal spacer hydrogel in 1.5T MR-guided and daily adapted SBRT for prostate cancer: dosimetric analysis and preliminary patient-reported outcomes. Br J Radiol 2021;94(1117):20200848. DOI: 10.1259/bjr.20200848.
35. Гафтон Г., Новиков Р.В., Новиков С.Н. и др. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ результатов пятилетнего наблюдения. Вопросы онкологии 2020;66(4):404–12. [Gafton G., Novikov R.V., Novikov S.N. et al. Brachytherapy of prostate cancer with a high dose rate source in monotherapy: an analysis of the results of a five-year follow-up. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2020;66(4):404–12. (In Russ.)]. DOI.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412.
36. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. Вопросы онкологии 2020;66(6):685–94. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Five-year results of concomitant radiotherapy for high-risk prostate cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2020;66(6):685–94. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694.
37. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и др. Влияние биодеградирующего спейсера на распределение дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы. Материалы III Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи, 2017», Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017 г. СПб., 2017. С. 42. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Melnik Yu.S. et al. Effect of a biodegradable spacer on dose distribution during stereotactic radiation therapy for prostate cancer. Proceedings of the 3rd Russian Oncological Research and Educational Forum "White Nights, 2017", Saint-Petersburg, 23–25 June 2017. Saint-Petersburg, 2017. P. 42. (In Russ.)].
38. Villers A., McNeal J.E., Freiha F.S. et al. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. J Urol 1993;149(4):793–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36209-2.
39. Lehrich B.M., Moyses H.M., Ravera J. et al. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy. J Radiat Oncol 2019;8(1):31–8. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0.
40. Scher N., Bauduceau O., Bollet M. et al. Stereotactic prostate focal reirradiation therapy for local recurrence: preliminary results of Hartmann Oncology Radiotherapy Group. BJR Open 2019;1(1):20180027. DOI: 10.1259/bjro.20180027.
41. Ozyigit G., Hurmuz P., Akinci D. et al. Hyaluronic acid spacer in focal prostate reirradiation: a single centre experience. Cancer Radiother 2020;24(8):805–11. DOI: 10.1016/j.canrad.2020.03.009.
42. Lehrich B.M., Moyses H.M., Kawakubo A. et al. Long-term toxicity of high dose rate brachytherapy in prostate carcinoma patients with inflammatory bowel disease. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2019;31(6):399–400. DOI: 10.1016/j.clon.2019.01.013.
43. Tang Q., Zhao F., Yu X. et al. The role of radioprotective spacers in clinical practice: a review. Quant Imaging Med Surg 2018;8(5):514–24. DOI: 10.21037/qims.2018.06.06.
44. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического планирования). Вопросы онкологии 2015(1):130–6. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Real-time high-dose-rate brachytherapy with 192-Ir for prostate cancer (dose planning). Voprosy onkologii = Oncology Issues 2015(1):130–6. (In Russ.)].
45. Armstrong N., Bahl A., Pinkawa M. et al. SpaceOAR hydrogel spacer for reducing radiation toxicity during radiotherapy for prostate cancer. A systematic review. Urology 2021:S0090-4295(21)00421-0. DOI: 10.1016/j.urology.2021.05.013.
46. Leiker A.J., Desai N.B., Folkert M.R. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer. Future Oncol 2018;14(26):2773–88. DOI: 10.2217/fon-2018-0286.
47. Fried D.B., Dubose R.S., Johnson K. et al. Dosimetry for organs at risk with and without use of perirectal hydrogel spacer in prostate cancer patients treated with SBRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;99(2 Suppl 1):E233. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1161.
48. Langen K.M., Willoughby T.R., Meeks S.L. et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(4):1084–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.054.
49. Cuccia F., Mazzola R., Nicosia L. et al. Impact of hydrogel perirectal spacer insertion on prostate gland intra-fraction motion during 1.5 T MR-guided stereotactic body radiotherapy. Radiat Oncol 2020;15(1):178. DOI: 10.1186/s13014-020-01622-3.
50. Sato H., Kato T., Motoyanagi T. et al. Preliminary analysis of prostate positional displacement using hydrogel spacer during the course of proton therapy for prostate cancer. J Radiat Res 2021;62(2):294–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa115.
51. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протощак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. Онкоурология 2020;16(3):143–52. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhalilov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with pros-tate cancer: current methods of radiotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):143–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152.
52. Saigal K., Schofield D., Nguyen N. et al. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy. Brachytherapy 2019;18(3 Suppl):S63–4. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.04.134.
53. Hwang M.E., Mayeda M., Shaish H. et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. Br J Radiol 2021;94(1119): 20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433.
54. Leiker A.J., Rezaeian N.H., Laine A.M. et al. Prostate cancer neurovascular element sparing with stereotactic ablative radiation therapy (SAbR): a pilot dosimetric study for the POTEN-C Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102(3):e125. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2018.07.335.
55. Aminsharifi A., Kotamarti S., Silver D., Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. J Endourol 2019;33(10):868–71. DOI: 10.1089/end.2019.0431.
56. Iinuma K., Mizutani K., Kato T. et al. Spontaneous healing of rectal penetration by SpaceOAR® hydrogel insertion during permanent iodine-125 implant brachytherapy: a case report. Mol Clin Oncol 2019;11(6):580–2. DOI: 10.3892/mco.2019.1937.
57. Kuperus J.M., Kim D.G., Shah T. et al. Rectourethral fistula following SpaceOAR gel placement for prostate cancer

radiotherapy: a rare complication. Urol Case Rep 2020;35:101516. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101516.

58. Imai K., Sakamoto H., Akahane M. et al. Spontaneous remission of rectal ulcer associated with SpaceOAR® hydrogel insertion in radiotherapy for prostate cancer. IJU Case Rep 2020;3(6):257–60. DOI: 10.1002/iju5.12209.

Вклад авторов
Р.В. Новиков: автор идеи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
С.Н. Новиков: написание текста рукописи, рецензирование текста рукописи.
Authors' contributions
R.V. Novikov: developed the article concept, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.N. Novikov: article writing, article edited.

ORCID авторов / ORCID of authors
Р.В. Новиков / R.V. Novikov: https://orcid.org/0000-0003-1873-1293
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: https://orcid.org/0000-0002-7185-1967

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: 25.06.2021. **Принята к публикации:** 14.09.2021.
Article submitted: 25.06.2021. **Accepted for publication:** 14.09.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-78-84

CC BY 4.0

Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов при применении даролутамида

Б.Я. Алексеев[1, 2], В.М. Перепухов[1], К.М. Нюшко[1, 2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
[2]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко *Kirandja@yandex.ru*

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Радикальное лечение больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, включая хирургическое и лучевое лечение, зачастую не приводит к излечению ряда пациентов от данной патологии, особенно в когорте с высоким риском прогрессирования заболевания, при этом риск развития биохимического рецидива в этой группе пациентов может достигать 40–60 %. Широкое распространение методов радикального лечения позволило существенно увеличить выживаемость пациентов данной группы. Тем не менее в случае возникновения биохимического рецидива заболевания большинство пациентов будут нуждаться в проведении длительной андроген-депривационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. У части этих больных при отсутствии признаков радиологического прогрессирования заболевания при длительной кастрационной терапии со временем развивается неметастатический кастрационно-рефрактерный РПЖ (КРРПЖ). Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о необходимости стратификации этих пациентов на группу высокого риска прогрессирования заболевания с учетом короткого периода удвоения уровня простатического специфического антигена и реализации отдаленных метастазов. Основной концепцией терапии данной группы больных является применение ингибиторов андрогенового сигнала новой генерации в целях увеличения времени до возникновения метастазов КРРПЖ и общей продолжительности жизни. В статье представлены результаты крупных исследований, проведенных в данном направлении у больных неметастатическим КРРПЖ, охарактеризована роль одного из наиболее эффективных препаратов, даролутамида, применяемого для лечения этой когорты пациентов.

Ключевые слова: даролутамид, неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, время удвоения уровня простатического специфического антигена, высокий риск прогрессирования, безметастатическая выживаемость

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Нюшко К.М. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов при применении даролутамида. Онкоурология 2021;17(3):78–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-78-84.

Current capabilities in treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: effectiveness, safety, and quality of life of patients taking darolutamide

B.Ya. Alekseev[1, 2], V.M. Perepukhov[1], K.M. Nyushko[1, 2]

[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[2]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko *Kirandja@yandex.ru*

Prostate cancer is an important disease in current oncological urology. Radical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer, including surgical and radiological treatments, often does not cure patients from this pathology, especially in the group with high risk of disease progression; the risk of biochemical recurrence in this patient group can be up to 40–60 %. Widespread application of radical treatment allowed to significantly increase survival of patients from this group. However, in case of biochemical recurrence, the majority of patients require long-term androgen-depriving therapy for suppression of natural testosterone level. In some of these patients during long-term castration therapy, non-metastatic castration-resistant prostate cancer develops (CRPC) in the absence of signs of radiological disease progression. Results of large randomized trials show the necessity of stratification of these patients in the group with high risk of progression considering short doubling period of prostate-specific antigen and realization of distant metastases. The main therapy concept for this patient group is use of new-generation inhibitors of androgen signal to increase time to CRPC metastases and overall life expectancy. The article presents results of large trials performed in patients with non-metastatic CRPC and characterizes the role of one of the most effective drugs, darolutamide, used for treatment in this patient cohort.

Key words: darolutamide, non-metastatic castration-resistant prostate, prostate-specific antigen doubling time, high risk of progression, metastases-free survival

For citation: Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Current capabilities in treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: effectiveness, safety, and quality of life of patients taking darolutamide. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):78–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-78-84.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – 2-е по распространенности злокачественное заболевание среди мужчин. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. было выявлено почти 1,4 млн (7,3 %) случаев РПЖ, а число смертельных исходов составило около 375 тыс. (GLOBOCAN 2020) [1].

Андрогенная депривационная терапия (АДТ), направленная на супрессию нативного уровня тестостерона в организме больного, является частью стандарта лечения пациентов, у которых РПЖ рецидивирует после первичного лечения. Несмотря на то что почти все пациенты первоначально имеют ответ на АДТ, у большинства из них в конечном итоге развивается кастрационно-рефрактерный РПЖ (КРРПЖ), определяемый как повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА), несмотря на постоянную АДТ [2]. КРРПЖ при отсутствии обнаруживаемых метастазов классифицируется как неметастатический. В большинстве случаев неметастатический КРРПЖ (нмКРРПЖ) прогрессирует в метастатический КРРПЖ, что ассоциировано со значительным снижением общей выживаемости. Средний возраст пациентов с нмКРРПЖ, как правило, ≥73 лет (в исследованиях ARAMIS, SPARTAN и PROSPER). Как правило, у пациентов с нмКРРПЖ отсутствуют симптомы заболевания и, по сравнению с пациентами с более поздней стадией заболевания, обычно они имеют удовлетворительное качество жизни (КЖ) [3–5].

Даролутамид – нестероидный ингибитор рецепторов андрогенов новой генерации, который блокирует рост клеток РПЖ, связываясь с андрогенными рецепторами, что приводит к ингибированию передачи сигнала ядерной транслокации. Даролутамид менее токсичен, чем апалутамид и энзалутамид, за счет более низкой способности проникать через гематоэнцефалический барьер [6–8], а также за счет более низкой способности связываться с рецепторами γ-аминомасляной кислоты типа А [9]. Даролутамид имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия с препаратами, обычно принимаемыми пациентами с КРРПЖ для терапии сопутствующих заболеваний [10].

Применение даролутамида при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Безопасность, фармакокинетику и активность даролутамида оценивали в исследовании ARADES, которое проводилось на базе 23 центров в США и Европе. В I фазе клинических испытаний подбирали дозу с повышением с 200 до 1800 мг ежедневно, оценивая показатели безопасности и переносимости. Ни у одного из 24 пациентов, включенных в исследование, не была достигнута максимально переносимая доза, побочные эффекты III–IV степеней тяжести отсутствовали. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были усталость (12 %), приливы жара (5 %) и анорексия (4 %). Во II фазе клинических испытаний для расчета наиболее эффективной дозы препарата, при которой уровень ПСА снижается на ≥50 %, были в случайном порядке распределены различные дозы даролутамида (200, 400, 1400 мг/сут). Ответ на применение даролутамида был получен у 17 (81 %) из 21 пациента с известными уровнями ПСА. В другой части II фазы исследования с участием 110 пациентов в группах с применением 200, 400 и 1400 мг препарата было достигнуто снижение уровня ПСА ≥50 % в 29, 33 и 33 % случаев соответственно. В исследовании ARADES использовалась лекарственная форма в виде капсул по 100 мг, что создавало неудобства для пациентов,

которые принимали высокие дозы. Для удобства применения была разработана таблетированная форма даролутамида по 300 мг, испытание которой проводилось в исследовании ARAFOR [11].

В I фазе исследования ARAFOR сравнили фармакокинетику даролутамида в виде капсул 100 мг и таблеток 300 мг, изучали безопасность и противоопухолевую эффективность препарата в дозе 600 мг 2 раза в сутки у 30 пациентов, получавших химиотерапию по поводу метастатического КРРПЖ. Были получены следующие результаты: медиана времени без отрицательной динамики по уровню ПСА составила 54 нед, до появления рентгенологических признаков прогрессирования заболевания – 66 нед; в 25 (83 %) случаях наблюдалось снижение уровня ПСА ≥50 % в течение 12 нед. Концентрация препарата была выше у пациентов при приеме таблеток во время еды (удвоение площади под кривой для максимальной концентрации (AUC C_{max}) при употреблении жирной пищи), в отличие от приема натощак. У 22 (73 %) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, 91 % из них – I–II степени тяжести, при этом только 20 % нежелательных явлений были связаны с применением даролутамида. Среди нежелательных явлений I степени тяжести были зафиксированы усталость, анорексия, головные боли, боль в животе, шум в ушах и солнечный дерматит. Прекращения приема препарата по причине развития побочных действий не отмечалось [12].

Применение даролутамида при неметастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

На основании полученных результатов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ARAMIS [13] даролутамид оценивался для лечения нмКРРПЖ у пациентов группы высокого риска прогрессирования с временем удвоения уровня ПСА <10 мес. Суточная доза составила 600 мг (по 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды). В III фазу клинических испытаний в период с 2014 по 2018 г. вошли 409 центров в 36 странах. В соотношении 2:1 1509 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 955 испытуемых получали даролутамид, 554 – плацебо. Участие пациентов в исследовании проводилось до прогрессирования, определенного протоколом, появления непереносимых побочных эффектов терапии или отзыва информированного согласия. Характеристики пациентов по клиническим и демографическим показателям были сопоставимы в обеих группах.

Первичный анализ результатов исследования проведен 3 сентября 2018 г. (среднее время наблюдения составило 17,9 мес). К этому моменту было зафиксировано появление метастазов или смерть у 437 пациентов (табл. 1).

Обновленные результаты исследования получены 15 ноября 2019 г. (табл. 2). При приеме даролутамида значительно увеличилось время до прогрессирования

Таблица 1. *Результаты исследования ARAMIS на 3 сентября 2018 г.*
Table 1. *Results of the ARAMIS study as of September 3, 2018*

Результат исследования Outcome measure	Даролутамид, мес Darolutamide, months	Плацебо, мес Placebo, months	Отношение рисков (доверительный интервал) Hazard ratio (confidence interval)	*p*
Средняя продолжительность терапии Mean duration of therapy	40,3	25,4		
Медиана выживаемости без метастазирования Median metastasis-free survival	40,4	18,4	0,41 (0,34–0,50)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня простатического специфического антигена Median time to PSA progression	33,2	7,3	0,13 (0,11–0,16)	<0,001

Таблица 2. *Результаты исследования ARAMIS на 15 ноября 2019 г.*
Table 2. *Results of the ARAMIS study as of November 15, 2019*

Результат исследования Outcome measure	Даролутамид, мес Darolutamide, months	Плацебо, мес Placebo, months	Отношение рисков (доверительный интервал) Hazard ratio (confidence interval)	*p*
Медиана общей выживаемости Median overall survival	40,3	25,4	0,65 (0,53–0,79)	<0,001
Медиана выживаемости без прогрессирования Median progression-free survival	36,8	14,8	0,38 (0,32–0,45)	<0,001

боли по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,79; p <0,001). Риск наступления летального исхода при применении даролутамида снижался на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; p = 0,003).

Побочные эффекты были отмечены у 83,2 % пациентов, принимавших даролутамид, и у 76,9 % пациентов, получавших плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 24,8 и 20,0 % пациентов соответственно. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением стала утомляемость с частотой более 10 % в группе даролутамида (13,2 % по сравнению с 8,3 % в группе плацебо) [13, 14]. Прекратили назначенную терапию 8,9 % пациентов, получавших даролутамид, и 8,7 %, получавших плацебо. Частота нежелательных явлений значимо не различалась (артериальная гипертензия, судорожные припадки, головокружение, когнитивные расстройства).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в III фазе исследования ARAMIS, составил 74 года, большинство больных нмКРРПЖ имели сопутствующие заболевания, которые требовали применения различных лекарственных средств. Среди сопутствующих патологий чаще всего встречались сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, остеоартроз. Препараты, назначавшиеся при сопутствующих патологиях (действующие на сердечно-сосудистую систему, анальгетики, гастропротективные препараты, анксиолитики, церебропротекторы), существенного влияния на фармакокинетику даролутамида не оказывали [15]. Тем не менее даролутамид оказывал существенное влияние на экспрессию розувастатина [16].

Одной из конечных точек исследования ARAMIS явилась оценка КЖ пациентов при приеме даролутамида. В сентябре 2021 г. опубликованы данные по влиянию даролутамида на КЖ, связанное со здоровьем. Оценивалось время до ухудшения КЖ с использованием опросника функционального исследования терапии рака FACT-G, в частности подшкала для РПЖ (PCS) – FACT-P, и опросника по КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака для пациентов с РПЖ (EORTC QLQ-PR25).

Пациенты заполняли опросник FACT-P в 1-й день и на 16-й неделе лечения, а также при каждом последующем посещении в течение двойного слепого периода исследования ARAMIS до окончания лечения (рис. 1). Опросник содержит 12 вопросов, оцениваемых по шкале типа Лайнера от 0 до 4. Баллы объединяются для получения суммы от 0 до 48, где более высокие баллы соответствуют лучшему КЖ. Полный опросник FACT-P из 39 пунктов (физическое, социальное, семейное, эмоциональное и функциональное благополучие в дополнение к PCS) также использовался во время скрининга в 1-й день, на 16-й неделе и в конце лечения; 86 % пациентов ответили на все вопросы. На основании оценки результатов терапии с помощью опросников даролутамид значительно отсрочил время до ухудшения КЖ по шкале FACT-P на 3,2 мес больше, чем плацебо (в группе даролутамида медиана 11,1 мес, в группе плацебо – 7,9 мес; ОР 0,80; 95 % ДИ 0,70–0,91; p = 0,0005).

Опросник EORTC QLQ-PR25 использовался в 1-й день, на 16-й неделе, затем каждую 16-ю неделю до окончания лечения или смерти пациента; 82 % пациентов ответили на все вопросы. Опросник состоит

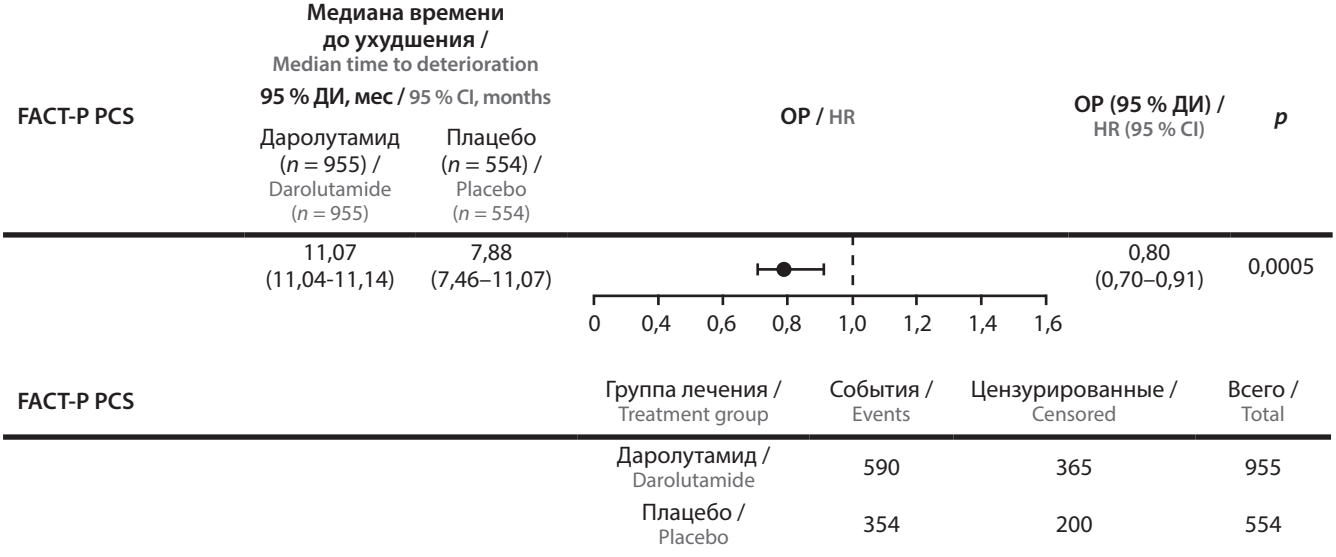
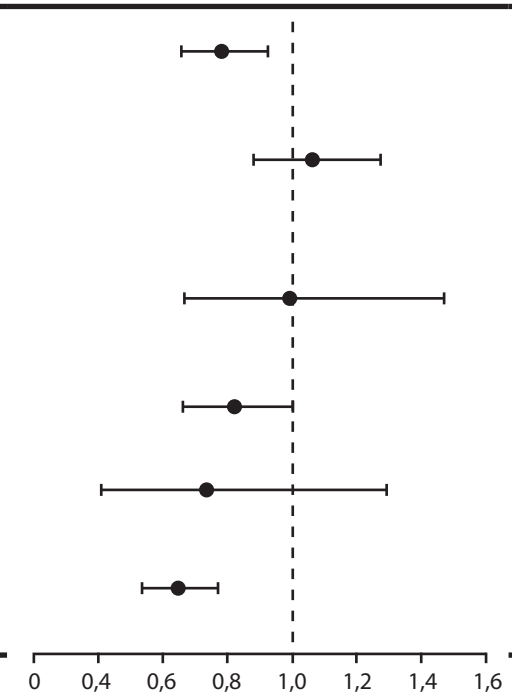


Рис. 1. *Результаты опросника функционального исследования терапии рака (FACT-G), подшкала для рака предстательной железы (PCS) – FACT-P. Здесь и на рис. 2: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал*

Fig. 1. *Results the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Prostate Cancer Subscale (PSC) questionnaire – FACT-P. Here and in fig. 2: HR – hazard ratio; CI – confidence interval*

из 25 пунктов и оценивает влияние симптомов, связанных с мочеиспусканием (8 пунктов), симптомов со стороны кишечника (4 пункта), симптомов, связанных с гормональным лечением (6 пунктов), использования вспомогательных средств при недержании мочи (1 пункт), сексуальную активность (2 пункта) и КЖ в отношении полового статуса (4 пункта). Более высокий функциональный балл соответствует лучшему КЖ (для сексуальной активности и функции), при этом более высокая сумма баллов по симптомам РПЖ отражает ухудшение КЖ. EORTC QLQ-PR25 использует шкалу Лайкерта от 1 до 4 для ответов на вопросы. Эти баллы линейно преобразуются и суммируются в общую шкалу от 0 до 100 [17].



EORTC QLQ-PR25	Медиана времени до ухудшения / Median time to deterioration, 95 % ДИ, мес / 95 % CI, months: Даролутамид (*n* = 955) / Darolutamide (*n* = 955)	Плацебо (*n* = 554) / Placebo (*n* = 554)	ОР / HR	ОР (95 % ДИ) / HR (95 % CI)	*p*
Симптомы со стороны кишечника / Intestinal symptoms	18,4 (14,8–18,5)	11,5 (11,1–14,8)		0,78 (0,66–0,92)	0,0027
Симптомы, связанные с гормональным лечением / Symptoms associated with hormone treatment	18,9 (18,2–22,2)	18,4 (14,8–25,9)		1,06 (0,88–1,27)	0,5237
Использование вспомогательных средств при недержании мочи / Use of incontinence aids	36,6 (15,1–NE)	22,1 (14,8–NE)		0,99 (0,67–1,47)	0,9736
Сексуальная активность / Sexual activity	33,2 (33,0–NE)	30,1 (25,8–NE)		0,82 (0,66–1,00)	0,0549
Эректильная функция / Erectile function	22,7 (18,4–NE)	NE (7,5–NE)		0,73 (0,41–1,29)	0,2815
Симптомы со стороны мочевыводящих путей / Urinary tracts symptoms	25,8 (22,0–33,1)	14,8 (11,2–15,1)		0,64 (0,54–0,76)	<0,0001

EORTC QLQ-PR25	Группа лечения / Treatment group	События / Events	Цензурированные / Censored	Всего / Total
Симптомы со стороны кишечника / Intestinal symptoms	Даролутамид / Darolutamide	415	540	955
	Плацебо / Placebo	235	319	554
Симптомы, связанные с гормональным лечением / Symptoms associated with hormone treatment	Даролутамид / Darolutamide	385	570	955
	Плацебо / Placebo	172	382	554
Использование вспомогательных средств при недержании мочи / Use of incontinence aids	Даролутамид / Darolutamide	83	169	252
	Плацебо / Placebo	36	93	129
Сексуальная активность / Sexual activity	Даролутамид / Darolutamide	253	702	955
	Плацебо / Placebo	143	411	554
Эректильная функция / Erectile function	Даролутамид / Darolutamide	29	71	100
	Плацебо / Placebo	22	48	70
Симптомы со стороны мочевыводящих путей / Urinary tracts symptoms	Даролутамид / Darolutamide	321	634	955
	Плацебо / Placebo	215	339	554

Рис. 2. *Результаты опросника по качеству жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака для пациентов с раком предстательной железы (EORTC QLQ-PR25). NE – не определяется*

Fig. 2. *Results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Prostate Cancer Module (EORTC QLQ-PR25). NE – not estimable*

Анализ шкалы EORTC QLQ-PR25 показал статистически значимое увеличение времени до прогрессирования симптомов, связанных с мочеиспусканием и функцией кишечника, при приеме даролутамида по сравнению с плацебо: среднее время до ухудшения составило 25,8 и 14,8 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,54–0,76; p <0,0001) для мочевых симптомов; 18,4 и 11,5 мес соответственно (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,92; p = 0,0027) для симптомов со стороны кишечника. Не выявлено значимых различий во времени до ухудшения симптомов, связанных с гормональным лечением (приливы, проблемы, связанные со снижением или увеличением массы тела и др.) (рис. 2).

Кроме этого, при приеме даролутамида частота возникновения инфекций мочевыводящих путей ниже, чем при приеме плацебо (4,9 % против 5,1 %), задержка мочеиспускания наблюдалась значительно реже (3,5 % против 6,5 %) [13]. В исследовании ARAMIS с учетом приема АДТ не наблюдалось статистически значимых различий в КЖ пациентов, не было различий в частоте симптомов, связанных с приемом АДТ, в подгруппах больных, получавших даролутамид и плацебо.

Анализ КЖ, проведенный с помощью опросника EORTC QLQ-PR25 в исследованиях ARAMIS и PROSPER, показал, что для даролутамида и энзалутамида соответственно время до появления симптомов со стороны мочевыводящих путей и кишечника было одинаковым [4], что было связано с лучшим контролем над заболеванием в подгруппах пациентов, получавших активное лечение, по сравнению с группой плацебо [18]. При этом время до усиления симптомов, связанных с применением АДТ, было одинаковым для даролутамида и плацебо в исследовании ARAMIS, тогда как в PROSPER при использовании энзалутамида симптомы, связанные с АДТ, развивались быстрее, чем при применении плацебо [4].

Заключение

Таким образом, на основании результатов крупных рандомизированных исследований прием даролутамида по сравнению плацебо в комбинации с АДТ достоверно увеличивает выживаемость без метастазирования [13], общую выживаемость [14], а также время до прогрессирования боли [14]. Результаты исследования ARAMIS демонстрируют, что при терапии больных нмКРРПЖ даролутамидом существенно увеличивается время до ухудшения КЖ, специфичного для пациентов с РПЖ, а также до симптомов, связанных с заболеванием. Даролутамид имеет хороший профиль безопасности, а вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, чаще всего используемыми при сопутствующих заболеваниях, ниже, чем у апалутамида и энзалутамида. Данные выводы говорят о возможности широкого применения даролутамида для лечения больных нмКРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCA Nestimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Gillessen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. Eur Urol 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
3. Saad F., Cella D., Basch E. et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(10):1404–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.
4. Tombal B., Saad F., Penson D. et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(4):556–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.
5. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2019;75(2):285–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
6. Zurth C., Trummel D., Sandman S., Trummel D. Higher blood-brain barrier penetration of [14C] apalutamide and [14C] enzalutamide compared to [14C] darolutamide in rats using whole-body autoradiography. J Clin Oncol 2019;37(7_suppl):156. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
7. Zurth C., Trummel D., Sandman S., Seidel D. Blood-brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. J Clin Oncol 2018;36(6_suppl):345. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345.
8. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. Sci Rep 2015;5:12007. DOI: 10.1038/srep12007.
9. Moilanen A. ODM-201-New Generation Androgen Receptor Inhibitor with Excellent Antiandrogenic and Antitumor Activity in Nonclinical Models of CRPC. Poster P376 presented at the European Cancer Congress 2013.
10. 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.
11. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. Lancet Oncol

2014;15(9):975–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2.
12. Massard C., Penttinen H.M., Vjaters E. et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. Eur Urol 2016;69(5):834–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.046.
13. 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.
14. Fizazi K. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383(11):1040–9.
15. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction (DDI) of darolutamide: *in vitro* and clinical studies. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2019;44(6):747–59. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5.
16. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Nubeqa (darolutamide) US prescribing information. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed 31.07.2019.
17. Van Andel G., Bottomley A., Fosså S.D. et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer 2008;44(16):2418–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.030.
18. Saad F., Ivanescu C., Morlock R.J., Sugg J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. J Clin Oncol 2019;37(7_suppl):233. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.233.

Вклад авторов
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;
В.М. Перепухов, К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
Authors' contributions
B.Ya. Alekseev: developing the research design, article writing;
V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: https://orcid.org/0000-0001-7280-2553
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211

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: 18.09.2021. **Принята к публикации:** 07.10.2021.
Article submitted: 18.09.2021. **Accepted for publication:** 07.10.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-85-94

CC BY 4.0

Значение герминальной *BRCA*-мутации при формировании опухолевого микроокружения Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

А.И. Стукань[1, 2], А.Ю. Горяинова[1, 2], Н.А. Ригер[1], С.В. Шаров[1, 2], А.С. Шатохина[1], О.Ю. Чухрай[1], Д.В. Андреев[1, 2]

[1]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;
[2]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань *jolie86@bk.ru*

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы является сложной проблемой для клинического онколога. Кроме этого, наличие мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК, в том числе *BRCA1/2*, предполагает агрессивное течение и резистентность к проводимой терапии. До регистрации новой группы препаратов – PARP-ингибиторов – опции лечения таких больных были существенно ограниченны. Тем не менее есть данные о том, что мутации генов *BRCA1/2* связаны с повышенной мутационной нагрузкой, образованием неоэпитопов, увеличением количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и ответом на блокаду контрольных точек иммунного ответа. В исследованиях показано, что *BRCA2*-мутированный рак предстательной железы обладает высоким уровнем инфильтрации иммунными клетками по сравнению с опухолями без мутации, в частности в отношении Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4, CD8 и FOXP3. Следует отметить, что в исследованиях наблюдалась тенденция к снижению отношения $CD8^+$-Т-лимфоцитов к $FOXP3^+$-Т-клеткам в *BRCA2*-мутированных опухолях. Таким образом, мутационный статус *BRCA2* предположительно формирует иммунный фенотип рака предстательной железы с увеличением количества интратуморальных иммунных клеток, но с иммуносупрессивными свойствами. При этом использование блокаторов контрольных точек иммунитета при распространенном раке предстательной железы до сих пор было в значительной степени безуспешным в отношении показателей общей выживаемости пациентов. Несмотря на то что эффективность блокаторов контрольных точек иммунитета зачастую связана с высоким содержанием внутриопухолевых $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-лимфоцитов, их присутствия явно недостаточно для ответа. Как показано в исследованиях, ингибиторы PARP способны оказывать существенное влияние на микроокружение опухоли. Активно изучается комбинация анти-PD-1/PD-L1 с ингибиторами PARP за счет их свойств модулирования микроокружения опухоли. Таким образом, будущие онкоиммунологические стратегии первичной терапии рака предстательной железы могут включать не только повышение мутационной нагрузки, но и воздействие на иммуносупрессивное микроокружение.

В статье представлены случаи развития рака предстательной железы у 3 братьев, носителей герминальной мутации гена *BRCA2* c.9371A>T с отягощенным семейным анамнезом. Изучено клиническое течение заболевания при применении стандартных методов терапии, иммуногистохимически оценены маркеры микроокружения опухоли. Проанализирована эффективность использования PARP-ингибитора олапариба у одного из братьев в поздней линии терапии при метастатическом кастрационно-резистентном заболевании.

Ключевые слова: рак предстательной железы, микроокружение опухоли, *BRCA1/2*-мутации, PARP-ингибитор

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Ригер Н.А. и др. Значение герминальной *BRCA*-мутации при формировании опухолевого микроокружения. Эффективность PARP-ингибирования в поздней линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2021;17(3):85–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-85-94.

Germinal *BRCA*-mutation significance in the tumor microenvironment formation Efficacy of PARP inhibition in late-line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer

A.I. Stukan[1, 2], A.Yu. Goryainova[1, 2], N.A. Riger[1], S.V. Sharov[1, 2], A.S. Shatokhina[1], O.Yu. Chukhray[1], D.V. Andreev[1, 2]

[1]Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
[2]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan *jolie86@bk.ru*

Metastatic castration-resistant prostate cancer is a difficult problem for a clinical oncologist. In addition, mutations in genes of homologous DNA recombination, including *BRCA1/2*, suggest an aggressive behavior and therapy resistance. Treatment options for such patients were significantly limited until new drugs – PARP inhibitors have been registered. Nevertheless, there is evidence that *BRCA1/2* gene mutations are associated with increased mutational load, neoepitopes formation, increased number of tumor-infiltrating lymphocytes and a response to the immune response checkpoints blockade. Studies have shown that *BRCA2*-mutated prostate cancer demonstrates high level of immune cells infiltration compared to tumors without mutation, in particular with respect to $CD4^+$, $CD8^+$ and $FOXP3^+$ T-lymphocytes. It should be noted that studies have shown a tendency of $CD8^+$ T-lymphocytes/$FOXP3^+$ T-cells ratio decreasing in *BRCA2*-mutated tumors. Thus, the mutational status of *BRCA2* presumably forms the immune phenotype of prostate cancer with an increase of intratumoral immune cells, but with immunosuppressive properties. At the same time, the use of immune checkpoint blockers in advanced prostate cancer has been unsuccessful in terms of overall survival. Despite the fact that immune checkpoint blocker's efficacy is often associated with a high intracellular $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes, their presence is clearly insufficient for response. Studies showed that PARP inhibitors effect tumor microenvironment significantly. Anti-PD-1/PD-L1 combination with PARP inhibitors is being actively studied due to their properties of modulating the tumor microenvironment. Thus, future immunooncological strategies for primary prostate cancer therapy may include not only an increase in mutational load, but also an impact on the immunosuppressive microenvironment. The article presents clinical cases of 3 brothers, carriers of the germinal *BRCA2* c.9371A>T mutation, suffering from prostate cancer with a burdened family history. The disease development under standard therapies was studied and markers of the tumor microenvironment were immunohistochemically evaluated. PARP inhibitor Olaparib efficacy in prostate cancer of older brother in late-line therapy for metastatic castration-resistant disease was analyzed.

Key words: prostate cancer, tumor microenvironment, *BRCA1/2* mutations, PARP-inhibitor

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Riger N.A. et al. Germinal *BRCA*-mutation significance in the tumor microenvironment formation. Efficacy of PARP inhibition in late-line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-85-94.

Введение

Концепция роли микроокружения опухоли в канцерогенезе занимает одно из ведущих мест в разработке подходов к лечению злокачественных опухолей, в том числе рака предстательной железы (РПЖ). Известно, что микроокружение опухоли состоит из иммунокомпетентных клеток и клеток стромы и принимает участие в патогенезе и прогрессировании заболевания путем межклеточных взаимодействий [1, 2]. Микроокружение опухоли представляет собой нишу, состоящую из мезенхимальных и стромальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов, миофибробластов, иммунных клеток, которые секретируют хемокины, цитокины, экстрацеллюлярный матрикс и ферменты. Ввиду клеточно-стромальных взаимодействий окружающие структуры претерпевают существенные изменения, приводя к агрессивному течению, повышению метастатического потенциала и резистентности к стандартной терапии. Известно, что опухолевые стволовые клетки РПЖ могут возникать под влиянием опухоль-ассоциированных фибробластов или миофибробластов. Идентифицированы многие процессы, принимающие участие в этом перерождении. Эти сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и стромой контролируются вышеупомянутыми факторами и могут быть мишенями терапии на ранних этапах канцерогенеза [3].

Опухолевое микроокружение в патогенезе и разработке стратегий терапии рака предстательной железы

В многочисленных исследованиях установлено, что инфильтрация $CD4^+$- или $CD8^+$-Т-лимфоцитами является отличительной чертой РПЖ в сравнении с доброкачественными процессами [4]. Однако данные по этому поводу противоречивы [5]. Известно, что инфильтрация Т-лимфоцитами повышается в процессе андроген-депривационной терапии, но при этом роль иммунного окружения при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ мало изучена [6, 7].

В противоположность большинству других злокачественных новообразований высокое содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов $CD8^+$ при РПЖ ассоциировано с плохим прогнозом, включая уменьшение времени до биохимического и клинического

прогрессирования, кастрационной резистентности и/или отдаленного метастазирования [8, 9]. Подобные корреляции описаны и при высоком содержании $CD4^+$-Т-лимфоцитов [6]. Возможной причиной является дисфункция или супрессия Т-лимфоцитов посредством экспрессии PD-L1 или CD73 [6, 10]. В дополнение к этому при РПЖ обнаружено высокое содержание иммуносупрессивных $FOXP3^+$-Т-регуляторных клеток и $CD163^+$-опухоль-ассоциированных макрофагов (М2), что связано с ухудшением прогноза [11]. При РМЖ было показано, что дефицит гомологичной рекомбинации, вызванный инактивацией гена *BRCA1*, связан с повышением количества инфильтрирующих опухоль $CD4^+$-Т-лимфоцитов, $CD8^+$-Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессией PD-L1 и возможной эффективностью блокаторов контрольных точек иммунитета [12, 13]. Однако при РМЖ с мутацией *BRCA2* не было обнаружено высокого содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, несмотря на похожие генетические повреждения. Это предполагает иной механизм, отличный от мутационной нагрузки, повышающий иммунный ответ [13].

Дефицит инфильтрирующих опухоль лимфоцитов также был выявлен при *BRCA2*-мутированном раке яичника в сравнении с *BRCA1*-мутированными опухолями [6]. Тем не менее в других исследованиях обнаружен повышенный уровень инфильтрирующих опухоль лимфоцитов $CD3^+$ и $CD8^+$ при *BRCA1/2*-мутированном раке яичка без существенных отличий между мутациями *BRCA1* и *BRCA2* [14].

Влияние мутаций *BRCA1/2* на клеточный иммунный фенотип РПЖ в основном не изучен. В исследовании M. Jenzer и соавт. секвенировали ген Т-клеточного рецептора и иммуногистохимически (ИГХ) окрашивали гистологический материал на маркеры CD45, CD4, CD8, FOXP3 и CD163. Был описан характер иммунного инфильтрата у 7 пациентов с РПЖ с мутациями *BRCA2* или *ATM* и без них. Результаты показали повышение количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, включая потенциально иммуносупрессивные $FOXP3^+$-Т-лимфоциты при *BRCA2*-мутированном РПЖ, по сравнению с «диким» типом *BRCA1/2*, который демонстрирует наличие экстратуморальных клеток. *BRCA2*-мутированные опухоли характеризуются повышенным внутриопухолевым иммунным инфильтратом в сравнении с «диким» типом *BRCA1/2* в отношении Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4, CD8, и FOXP3. Кроме этого, имелась тенденция к ассоциации низкого соотношения внутриопухолевых $CD8^+$-Т-лимфоцитов к $FOXP3^+$-Т-регуляторным клеткам при мутации *BRCA2*, что предполагает иммуносупрессивное микроокружение [6, 14].

В исследовании A. Trigos и соавт. изучалось опухолевое микроокружение у 26 больных с герминальной мутацией *BRCA2*, 5 больных с герминальной мутацией *BRCA1*, 5 пациентов с другими мутациями в генах репарации ДНК (*ATM*, *CHEK2*, *FANCI*, *PALB2*). Также изучены опухоли 26 больных спорадическим РПЖ. Использован ИГХ-метод окраски 7 маркеров (CD3, CD4, CD8, FOXP3, PD-L1 , AMACR, DAPI) для идентификации иммунных подтипов. Дополнительно проанализирован статус 770 генов иммунного ответа. Обнаружено, что у носителей герминальной мутации *BRCA1/2* имелись низкие уровни Т-лимфоцитов (9,73 % опухолевой стромы) по сравнению с пациентами со спорадическим раком (14,8 %). В обоих когортах доминировала популяция Т-лимфоцитов $CD4^+$ (69,5 %) и $CD8^+$ (25,6 %). Спорадический РПЖ демонстрирует агрегацию Т-лимфоцитов в строме с доминированием $CD4^+$-Т-лимфоцитов. При этом 77 % опухолей высокой степени злокачественности при герминальной мутации *BRCA2* демонстрировали высокий уровень одиночных, не агрегированных внутриопухолевых $CD8^+$-Т-лимфоцитов. Экспрессия HLA-A при герминальной мутации *BRCA2* была выше более чем в 2 раза ($p = 3{,}4 \times 10^{-8}$) с более высоким уровнем экспрессии генов, ассоциированных с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением ($p = 1{,}4 \times 10^{-4}$). Пациенты с РПЖ и герминальной мутацией *BRCA2*, демонстрировавшие наличие агрегатов Т-лимфоцитов, имели худший прогноз по сравнению с пациентами без мутации: время до метастазирования – 55,1 и 85,3 мес, общая выживаемость – 67,3 и 85,0 мес соответственно. Так, носители герминальной мутации *BRCA2* имеют высокий уровень HLA-A и большее количество $CD8^+$-Т-лимфоцитов с более высокими показателями воспалительной реакции, что говорит о дефектах иммунного ответа у этой категории больных [15].

Есть данные, что *BRCA2*-мутации ассоциированы с повышением мутационной нагрузки, количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, неоантигенной презентацией и ответом на блокаторы контрольных точек иммунитета [6, 14]. Тем не менее их эффективность в отношении общей выживаемости не убедительна. Вероятно, недостаточный эффект обусловлен именно иммунной супрессией $FOXP3^+$-Т-регуляторными лимфоцитами, наличием $CD163^+$-опухоль-ассоциированных макрофагов (М2) или миелоидными супрессивными клетками (MDSCs). Таким образом, инфильтрации Т-лимфоцитами недостаточно для реализации эффекта блокаторов контрольных точек иммунитета, что сопряжено с трудностями в лечении *BRCA2*-мутированного РПЖ. Более того, Т-цитотоксические лимфоциты при этом не функционируют должным образом.

Недавно изученные терапевтические подходы, влияющие на Т-регуляторные лимфоциты, могут быть обнадеживающей стратегией для повышения эффективности блокаторов контрольных точек иммунитета [6, 16]. Подгрупповой анализ KEYNOTE-199 показал увеличение частоты клинического ответа на 12 % при *BRCA1/2*-мутированном метастатическом кастрационно-резистентном

РПЖ в случае назначения пембролизумаба. Вероятно, ДНК-повреждающие агенты – соли платины или PARP-ингибиторы – могут повысить мутационную нагрузку, количество неоантигенов и, возможно, частоту ответа на иммуноонкологические препараты. В связи с этим весьма ожидаемы результаты комбинированной терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами с PARP-ингибиторами, включая ниволумаб/рукапариб (CheckMate 9KD, NCT03338790), пембролизумаб/олапариб (KEYNOTE-365, NCT02861573) и дурвалумаб/олапариб (NCT02484404) [6, 17].

В исследованиях показано, что даже опухоли с низкой мутационной нагрузкой способны отвечать на блокаторы контрольных точек иммунитета [18]. Это может быть связано с тем, что нарушение механизмов репарации ДНК приводит к увеличению цитозольной ДНК, которая связывается с синтазой циклического гуанозинмонофосфата-аденозинмонофосфата (ГМФ-АМФ; cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) и последовательно стимулирует врожденный иммунный ответ через сигнальный механизм стимулятора генов интерферонового ответа (*STING*) [19–22]. В противоположность опухолям без нарушений репарации дефицит репарации при РМЖ сопровождается повышенной иммунной инфильтрацией и высоким уровнем экспрессии PD-L1 ввиду активации сигнального механизма cGAS/STING, а не по причине неоантигенной продукции [23]. При клеточном анализе потеря функции *BRCA2* стимулировала cGAS/STING-зависимый интерфероновый ответ [24]. Важно, что активация *STING*, запускаемая ДНК-повреждающими агентами, вовлечена в ответ на блокаторы контрольных точек иммунитета.

Интересно, что, несмотря на роль PARP-ингибиторов в реализации синтетической летальности в клетках с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК при их комбинации с анти-PD-1/PD-L1-терапией, опухоли, ответившие на это лечение, не имели мутаций *BRCA1/2* или иных нарушений гомологичной рекомбинации ДНК [25–27]. Ответ опухоли без нарушения рекомбинации ДНК на терапию PARP-ингибиторами может быть объяснен активацией сигнального механизма cGAS/STING [28]. По доклиническим данным STING-индуцирующие CHK1-ингибиторы могут повысить эффективность терапии ингибиторами контрольных точек при немелкоклеточном раке легкого [29]. В дополнение к презентации неоантигенов и активации сигнального пути cGAS/STING дефицит рекомбинации ДНК может повысить чувствительность опухоли путем активирования иных сигнальных путей [30–32].

Роль PARP-ингибирования в опухолевом процессе. Эффективность олапариба при раке предстательной железы и предпосылки комбинаций с иммуноонкологическими препаратами

Накоплено немало данных об иммунологической роли белков семейства PARP. Установлено, что PARP играют важную роль в процессах воспаления, врожденного иммунитета и функционирования клеток иммунной системы. Ферменты PARP взаимодействуют с транскрипционными и адгезионными факторами, вовлеченными в регуляцию медиаторов цитокинов и воспаления и различные аспекты воспалительной реакции. В нескольких исследованиях показана PARP-1-зависимая активация сигнального пути NF-κB, основного транскрипционного фактора при воспалительном процессе [33].

Суперсемейство PARP состоит из группы белков, характеризующихся наличием PARP-сигнатуры их последовательностей. Основная характеристика активности относится к процессу PARylation (poly(ADP-ribosyl)ation). С помощью никотинамидадениндинуклеотида ($НАД^+$) и аденозинтрифосфата (АТФ) образуется аденозиндифосфатрибоза (АДФ-рибоза) и затем траспортируется как поли- или моно-АДФ-рибоза к различным мишеням. Эти модификации нарушают их активность или стабильность, что отражается на клеточном метаболизме. Свободная PAR может функционировать как отдельная молекула, и ее синтез может повышать уровни $НАД^+$ и АТФ, что ведет к клеточной гибели. Синтез PAR активирован в основном при повреждении ДНК, нарушении конформации ДНК или в случае посттранскрипционных модификаций PARP.

Таким образом, активация PARP является ключевой в клеточных процессах – репарации ДНК, регуляции транскрипции, ремоделировании ДНК, ответе на гипоксию, эпителиально-мезенхимальном переходе, ангиогенезе, аутофагии, воспалении и программировании опухолевой стволовой клетки. Все эти процессы ведут к изменению выживания, пролиферации, дифференцировки и злокачественной трансформации.

При этом описана значимая роль PARP в канцерогенезе. Клетки с гиперэкспрессией PARP будут более подвержены восстановлению повреждений ДНК, индуцированных генотоксическими агентами, они лучше адаптируются к гипоксии и будут способны к метастазированию с помощью ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода.

Несмотря на схожий механизм действия по принципу синтетической летальности при *BRCA1/2*-мутации, PARP-ингибиторы (олапариб, рукапариб, нирапариб и талазопариб) также рассматриваются как кандидаты для комбинированной терапии совместно с химиотерапией и антиангиогенным лечением [34].

Известно, что PARP-1 и PARP-2 регулируют несколько воспалительных факторов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α, NO-синтазу, интерлейкин (IL) 1β, что предполагает перекрестные механизмы регуляции [35]. Также энзимы PARP вовлечены в регуляцию экспрессии цитокинов и хемоаттрактантов IL-6, IL-12 или CCL2. PARP-14 повышает активность STAT6 и регулирует его экспрессию на Th2 через индукцию IL-4, что важно для иммунного ответа [36].

PARP-1 вовлечен в развитие и активацию иммунных клеток различного типа – макрофагов, микроглии, дендритных клеток. Также PARP-1 и PARP-2 индуцируют провоспалительные эффекты, не ограниченные врожденным иммунным ответом, повышают активность дендритных клеток и фибробластов [37]. Экспрессия PARP-1 и PARP-2 более выражена в пролиферативных зонах тимуса, что влияет на созревание Т-лимфоцитов. Инактивация PARP-2 уменьшает размер тимуса, что снижает количество $CD4^+/CD8^+$ (двойных положительных) тимоцитов и продолжительность их жизни [38]. Показана нарушенная способность к дифференцировке в Th2-клетки при отсутствии функционирующего PARP-1 в клетках [39].

Сигнальный путь STING описан как механизм, активированный в ответ на бактериальное инфицирование и ДНК-содержащими вирусами, но также имеет значение при определенных аутоиммунных и воспалительных состояниях. Имеется множество доказательств роли сигнального пути STING в распознавании опухоли [40, 41]. Активация STING происходит путем аккумулирования фрагментов цитозольной ДНК, которые взаимодействуют с cGAS, что катализирует формирование вторичного посредника циклического ГМФ-АМФ (GAMP) для активации STING [42]. После индукции STING активирует TBK1, что, в свою очередь, фосфорилирует STING и регуляторный фактор интерферона (interferon regulatory factor 3, IRF3). IRF3 мигрирует в ядро, вызывая гиперэкспрессию генов интерферона 1-го типа, включая интерферон β. Сигнальные пути STING и интерферон β 1-го типа участвуют в праймировании Т-клеток и активации в ответ на опухоль – ассоциированные антигены в опухолевом микроокружении [43, 44]. После детекции цитозольной ДНК и активации сигнальной оси cGAS–STING–TBK1–IRF3 происходит активация интерферонов 1-го типа, наблюдается индукция цитокинов, вовлеченных в хемотаксис Т-клеток, таких как CCL5 или CXCL10. Обнаружено, что продукция интерферона 1-го типа и экспрессия CCL5 или CXCL10 коррелируют с инфильтрацией $CD8^+$-Т-лимфоцитами при нескольких видах рака [45]. J. Shen и соавт. выявили механизм, описывающий модулирование иммунных ответов микроокружения ингибиторами PARP даже в отсутствие влияния мутаций *BRCA1/2* с участием сигнального пути STING [28].

В исследование II фазы TOPARP-A были включены пациенты из 17 госпиталей Великобритании. Монотерапия олапарибом характеризовалась комбинированным ответом (объективный ответ по критериям RECIST v.1.1 с модификацией по рекомендациям PCWG2 как снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50 % или изменение концентрации циркулирующих опухолевых клеток с 5 и более на 7,5 мл крови в начале до <5 клеток на 7,5 мл крови) в 88 % случаев с медианой выживаемости 13,8 мес в небольшой когорте предлеченных пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с мутациями в генах гомологичной рекомбинации ДНК [46]. В другом исследовании (TOPARP-B) 98 больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с мутацией в генах репарации ДНК и предшествующим лечением с помощью химиотерапии и новым антиандрогенным препаратом были рандомизированы для лечения олапарибом в дозе 400 мг или 300 мг 2 раза в день. Сочетанный ответ наблюдался у 54,3 и 39,1 % пациентов соответственно. Радиологические ответы выявлены преимущественно у больных с мутацией *BRCA1/2* в сравнении с пациентами с мутациями в генах *ATM* и *CDK12* [47].

Согласно дизайну рандомизированного клинического исследования III фазы PROfound в когорту А вошли 245 больных, которые имели мутации хотя бы одного гена – *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*; в когорту В – 142 больных с нарушениями в 12 других генах (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RA51D*, *RAD54L*). Пациенты получали олапариб либо терапию по выбору врача: энзалутамид или абиратерон (контрольная группа). Первичная конечная точка – выживаемость без радиологического прогрессирования – в когорте А была значимо выше у больных, получавших олапариб: медиана 7,4 мес против 3,6 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти 0,34 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,47; p <0,001). Существенное преимущество получено в отношении частоты объективного ответа и времени до появления боли. Медиана общей выживаемости в когорте А составила 19,1 мес в группе олапариба и 14,7 мес в контрольной группе. При прогрессировании заболевания у 67 % пациентов контрольной группы меняли лечение на олапариб. В общей популяции пациентов также выявлено преимущество олапариба в отношении показателей выживаемости без радиологического прогрессирования. Общая выживаемость в когорте А была существенно выше при назначении олапариба, чем при применении энзалутамида или абиратерона (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,97; p = 0,02), с тенденцией к увеличению общей выживаемости в общей популяции (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,61–1,03) [48, 49].

Безопасность и противоопухолевая активность иммунотерапии в сочетании с олапарибом оценены в исследованиях ранних фаз. В открытом клиническом исследовании II фазы изучалась комбинация дурвалумаба с олапарибом у 17 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от мутационного статуса. У 9 из 17 больных отмечено снижение уровня ПСА на 50 %, у 4 пациентов зафиксирован радиологический ответ по критериям RECIST v.1.1. У пациентов с ответом на терапию генетический анализ показал наличие 4 герминальных и 2 биаллельных соматических мутаций в гене *BRCA2*. В другом исследовании

E.Y. Yu и соавт. оценивали эффективность комбинации пембролизумаба с олапарибом у 41 больного метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с отсутствием дефекта гомологичной рекомбинации ДНК. Эта комбинация продемонстрировала контроль над заболеванием и частичный ответ по критериям RECIST v.1.1 в 29 и 7 % случаев соответственно. Медиана общей выживаемости составила 14 мес, наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия, лихорадка и тошнота [50].

Несмотря на существенные положительные предпосылки применения комбинации PARP-ингибитора с блокатором контрольных точек иммунитета, судить о потенциальной пользе рано ввиду ранних фаз клинических исследований, лечения поздних стадий заболевания и необходимости сравнения со стандартными режимами.

Представляем клинические случаи РПЖ у носителей герминальной мутации гена *BRCA2*. PARP-ингибитор олапариб продемонстрировал свою эффективность при кастрационно-резистентном метастатическом РПЖ.

Клинические случаи

В Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара под наблюдением находились 3 брата с РПЖ. При сборе анамнеза прослежено развитие онкологических заболеваний в одной семье.

Из анамнеза установлено, что мать пациентов умерла в возрасте 45 лет. Со слов, у нее было выявлено злокачественное новообразование женской репродуктивной системы с развитием асцита. У отца был диагностирован колоректальный рак, по поводу которого он прооперирован в возрасте 40 лет, умер в возрасте 80 лет.

*У **младшего брата В.С.А.,** 1955 года рождения, РПЖ был диагностирован в возрасте 59 лет в распространенной форме с метастазами в костях, лимфатических узлах таза. На момент написания статьи имелись немногочисленные данные об этом пациенте. У него наблюдались неврологические нарушения – параплегия нижних конечностей. Пациенту была назначена терапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), после чего на прием онколога он не являлся, наступил летальный исход.*

*У **старшего брата В.Н.А.,** 1948 года рождения, РПЖ развился в возрасте 62 лет. В 2010 г. ему была выполнена многофокусная пункционная биопсия печени. По данным патогистологического исследования (декабрь 2010 г.) диагностирована аденокарцинома G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 5 + 4) с врастанием в капсулу. В 2011 г. пациенту выполнена простатэктомия с лимфаденэктомией. Установлена стадия pT3N1M0. Были назначены агонисты ЛГРГ.*

В 2013 г. при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза было отмечено метастатическое поражение костей, зафиксирован рост уровня ПСА. Пациенту была проведена радикальная дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли (суммарная очаговая доза 66 Гр), отмечено снижение уровня ПСА. В 2014 и 2017 гг. проводилась стереотаксическая лучевая терапия отдельных костных метастазов.

В конце 2017 г. у больного вновь зафиксирован рост уровня ПСА. С октября 2017 г. по март 2018 г. пациент получил 6 курсов монохимиотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м^2. После 6-го курса отмечен рост уровня ПСА. С мая 2018 г. пациент получал абиратерон с преднизолоном. Выполнена двухсторонняя орхэктомия. Наблюдалось снижение уровня ПСА (в июле 2018 г. – 2,1 нг/мл, в декабре 2018 г. – 1,96 нг/мл).

В марте 2019 г. по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) зарегистрировано прогрессирование процесса по количеству очагов в костях по сравнению с таковым при ПЭТ-КТ с Ga-ПСМА от мая 2018 г., также был отмечен рост уровня онкомаркера ПСА – 2,38 нг/мл. По поводу прогрессирования заболевания больному назначена монохимиотерапия кабазитакселом в дозе 20 мг/м^2 1 раз в 4 нед. По данным контрольной КТ в июне 2019 г. зафиксированы прогрессирование и рост уровня онкомаркера ПСА до 3,23 нг/мл. Назначена антиандрогенная терапия энзалутамидом в дозе 160 мг/сут на фоне остеомодифицирующей терапии деносумабом в дозе 120 мг подкожно.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в августе 2020 г. отмечена стабилизация процесса (рис. 1, а). Наблюдалось незначительное снижение уровня онкомаркера ПСА с 62,6 нг/мл в сентябре 2020 г. до 59,5 нг/мл в октябре 2020 г. Однако при контрольной КТ в ноябре 2020 г. установлены увеличение количества склерозированных костных метастазов и рост уровня ПСА до 164 нг/мл, усиление болевого синдрома в костях (рис. 1, б).

По поводу прогрессирования пациент получил 3 курса терапии митоксантроном, после чего наблюдались рост уровня онкомаркера (в январе 2021 г. до 303 нг/мл) и ухудшение самочувствия при стабилизации множественных костных метастазов по данным КТ (рис. 2, а). С января 2021 г. выполнена реиндукция – 4 курса терапии доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.

В марте 2021 г. на фоне роста уровня ПСА до 244 нг/мл, клинического ухудшения, выявленной герминальной мутации BRCA2 c.9371A>T по данным секвенирования «нового поколения» (Next-Generation Sequencing, NGS) и отсутствия микросателлитной нестабильности по ИГХ-данным (dMMR) больному был назначен олапариб в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в июле 2021 г. (рис. 2, б) отмечены стабилизация костных метастазов по критериям RECIST v.1.1, снижение уровня ПСА до 107 нг/мл, улучшение общего состояния, уменьшение болей в костях.

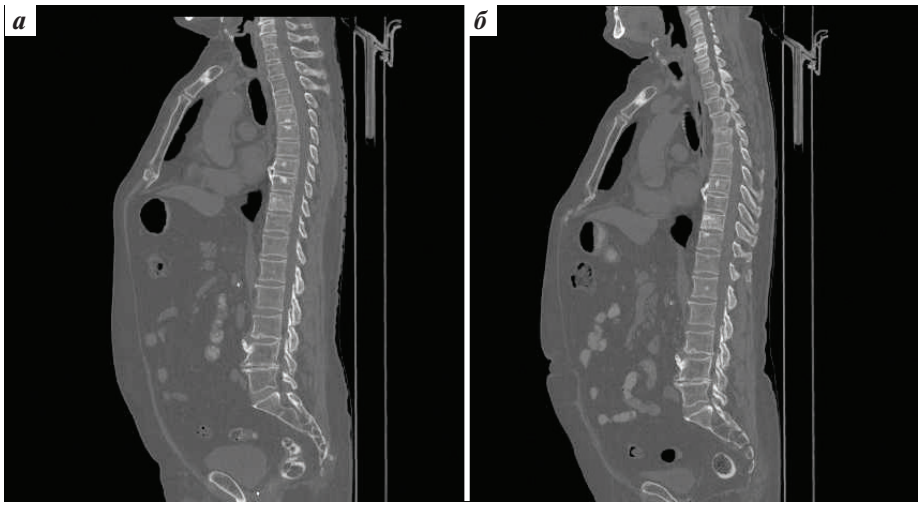


Рис. 1. *Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием от 13.08.2020 (а) и 13.11.2020 (б): динамика костных метастазов до назначения олапариба*
Fig. 1. *Computed tomograms of the chest, abdomen and small pelvis organs with contrast from 13.08.2020 (a) and 13.11.2020 (б): the dynamics of bone metastases before the appointment of olaparib*

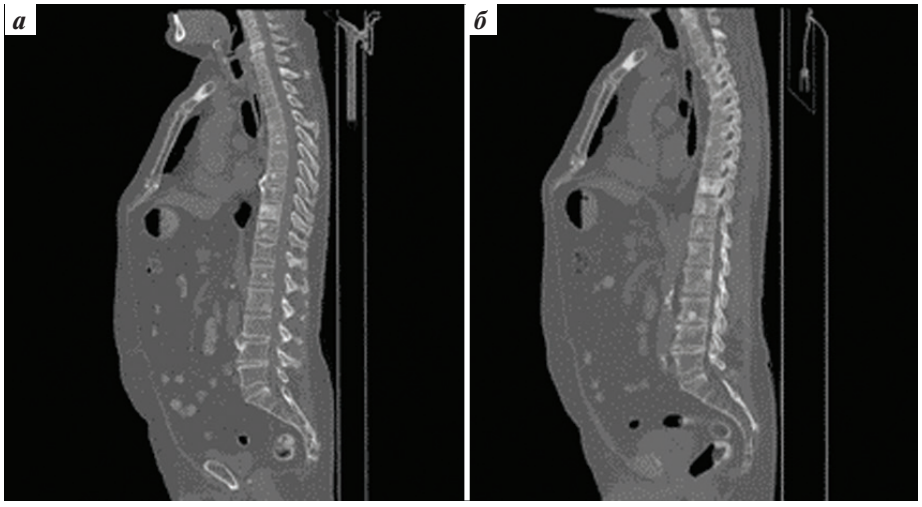


Рис. 2. *Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием от 13.01.2021 (а) и 14.07.2021 (б): динамика костных метастазов во время терапии олапарибом*
Fig. 2. *Computed tomograms of the chest, abdomen, and small pelvis organs with contrast from 13.01.2021 (a) and 14.07.2021 (б): dynamics of bone metastases during olaparib therapy*

*У **среднего брата В.П.А.,** 1952 года рождения, при контрольном обследовании в июне 2013 г. в возрасте 61 года было выявлено повышение уровня ПСА до 61,4 нг/мл. По данным остеосцинтиграфии (июль 2013 г.) патологии костной системы не обнаружено. При КТ (июль 2013 г.) метастатического поражения не выявлено.*

В июле 2013 г. пациенту было выполнено оперативное лечение – экстраперитонеальная эндовидеоскопическая радикальная простатвезикулэктомия, тазовая лимфодиссекция. По данным патогистологического исследования диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 7) с инвазией в семенные пузырьки. Больному была назначена гормонотерапия в режиме максимальной андрогенной блокады, на фоне которой уровень ПСА в декабре 2013 г. составил 0,04 нг/мл. С учетом низкого уровня ПСА гормонотерапия была отменена. На фоне кастрационного уровня тестостерона динамика уровня ПСА: в июле 2014 г. – 0,1 нг/мл, в ноябре 2014 г. – 0,28 нг/мл, в мае 2015 г. – 0,63 нг/мл.

В мае 2015 г. пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза: наблюдалась магнитно-резонансная картина после комбинированного лечения по поводу РПЖ, правосторонний везикулит? Больному возобновлена андроген-депривационная терапия

агонистами ЛГРГ, на фоне которой уровень ПСА в октябре 2015 г. составил 0,02 нг/мл. С учетом снижения уровня ПСА пациенту назначена гормонотерапия в интермиттирующем режиме.

При повышении уровня ПСА в мае 2016 г. до 1,14 нг/мл пациенту возобновлена гормонотерапия агонистами ЛГРГ. Динамика уровня ПСА: в феврале 2017 г. – 0,28 нг/мл, в июле 2017 г. – 0,41 нг/мл. В декабре 2017 г. зафиксирован биохимический рецидив, уровень ПСА – 2,28 нг/мл. Данные магнитно-резонансной томографии: остаточная ткань правых семенных пузырьков. Рекомендовано проведение дистанционной лучевой терапии на область таза, от которой пациент отказался. Продолжена терапия агонистами ЛГРГ, на фоне которой уровень ПСА (июль 2018 г.) составил 1,4 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии (июль 2018 г.) данных о наличии рецидива не получено.

В сентябре 2018 г. был отмечен рост уровня ПСА до 2,6 нг/мл, при ПЭТ-КТ наблюдались картина Ga-ПСМА-положительных забрюшинных и тазовых лимфатических узлов, остеосклеротические изменения в левой лопатке, телах грудных и поясничных позвонков, костях таза с умеренным накоплением Ga-ПСМА, предположительно вторичной природы. Пациенту было проведено 9 курсов монохимиотерапии митоксантроном, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА в декабре 2018 г. до 2,34 нг/мл. С марта 2019 г. больному назначена монотерапия агонистами ЛГРГ.

В связи с ростом уровня ПСА с августа 2019 г. и появлением болей в костях было проведено 6 курсов терапии доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед, при которой уровень ПСА оставался стабильно низким. Пациенту была продолжена терапия агонистами ЛГРГ.

Ввиду очередного биохимического прогрессирования и ухудшения общего состояния пациент получил 6 курсов монохимиотерапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м^2 1 раз в 4 нед. С июня 2021 г. из-за клинического ухудшения и роста уровня ПСА до 183,2 нг/мл больной получает энзалутамид в дозе 160 мг/сут на фоне антагониста ЛГРГ дегареликса.

Выполнен генетический анализ NGS, при котором выявлена герминальная мутация BRCA2 c.9371A>T. Результат анализа гистологических блоков: количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов – 3 %, CD4$^+$-Т-лимфоцитов – 2 %, CD8$^+$-Т-лимфоцитов – 5 %, макрофагов CD68 – 10 %, М2-поляризованных макрофагов CD163 – 7 %, CD31 – до 8 сосудов на 10 полей зрения, реакция на BCL2, p53 отрицательная, при окрашивании стромы серебром выявлен слабовыраженный фиброз. При анализе на микросателлитную нестабильность ИГХ-методом (dMMR) не обнаружено выпадения экспрессии MSH2, MSH6, PMS2, MLH1, что предполагает MSS-фенотип.

Таким образом, при прогрессировании заболевания у пациента целесообразно назначение PARP-ингибитора, продемонстрировавшего эффективность при лечении старшего брата.

Заключение

В настоящее время очевидно, что прогресс лечения онкологических заболеваний невозможен без учета этиопатогенетических основ канцерогенеза. Немаловажная роль в этом процессе отводится предопухолевой нише, характеризующейся исключительностью специфичного состава микроокружения. Более того, характер внутри- и внеопухолевого компонентов микроокружения, в том числе в отношении инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, зависит от генетических особенностей как организма в целом, так и опухоли в частности. Также в исследованиях можно наблюдать формирование опухолевого микроокружения различного типа с учетом мутаций в разных генах системы репарации ДНК. Так, понимание биохимических и иммунологических основ опухолевого процесса дает возможность персонализированного подхода к лечению рака, в том числе РПЖ.

При РПЖ в настоящий момент представлено несколько видов таргетных генетических нарушений, приводящих к дефектам гомологичной рекомбинации ДНК. Несмотря на достаточно агрессивное течение заболевания при описанных генетических нарушениях с формированием кастрационной резистентности и повышением метастатического потенциала, PARP-ингибиторы демонстрируют большую эффективность. Кроме этого, знания об иммунодефицитном и/или иммуносупрессивном микроокружении опухоли предстательной железы являются существенными предпосылками в реализации комбинированных стратегий терапии, в том числе совместно с иммуноонкологическими препаратами. Однако на основании результатов исследований роль PARP в иммунном ответе и значение PARP-ингибиторов в модулировании иммунного микроокружения сложно переоценить даже в случае отсутствия дефицита гомологичной рекомбинации ДНК.

На клинических примерах продемонстрирована агрессивность течения РПЖ при герминальной мутации *BRCA2* c.9371A>T. Анализ данных литературы показал существенные различия в микроокружении опухоли с мутациями *BRCA1/2* в зависимости от типа мутации. При исследовании состава клеточного микроокружения опухоли одного из пациентов выявлено низкое содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, в том числе CD4$^+$-, CD8$^+$-Т-лимфоцитов. В представленных случаях можно наблюдать быстрое наступление кастрационной резистентности, развитие метастатического процесса и эффективность PARP-ингибитора при назначении в поздней линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shiao S.L., Chu G.C.Y., Chung L.W.K. Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. Cancer Lett 2016;380(1):340–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.12.022.
2. Filella X., Fojm L. Novel biomarkers for prostate cancer detection and prognosis. Adv Exp Med Biol 2018;1095:15–39. DOI: 10.1007/978-3-319-95693-0_2.
3. Bahmad H.F., Jalloul M., Azar J. et al. Tumor microenvironment in prostate cancer: toward identification of novel molecular biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapy development. Front Genet 2021;12:652747. DOI: 10.3389/fgene.2021.652747.
4. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E. et al. Distribution of FOXP3-, CD4- and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. APMIS 2010;118(5):360–5. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02604.x.
5. Strasner A., Karin M. Immune infiltration and prostate cancer. Front Oncol 2015;5:128. DOI: 10.3389/fonc.2015.00128.
6. Jenzer M., Keß P., Nientiedt C. et al. The *BRCA2* mutation status shapes the immune phenotype of prostate cancer. Cancer Immunol Immunother 2019;68:1621–33. DOI: 10.1007/s00262-019-02393-x.
7. Bishop J.L., Sio A., Angeles A. et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. Oncotarget 2015;6(1):234–42. DOI: 10.18632 /oncot arget .2703.
8. Ness N., Andersen S., Valkov A. et al. Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer. Prostate 2014;74(14):1452–61. DOI: 10.1002/pros.22862.
9. Petitprez F., Fossati N., Vano Y. et al. PD-L1 expression and CD8(+) T-cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with nodepositive prostate cancer. Eur Urol Focus 2019;5(2):192–6. DOI: 10.1016/j.euf.2017.05.013.
10. Leclerc B.G., Charlebois R., Chouinard G. et al. CD73 expression is an indepen-dent prognostic factor in prostate cancer. Clin Cancer Res 2016;22(1):158–166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1181.
11. Lundholm M., Hagglof C., Wikberg M.L. et al. Secreted factors from colorectal and prostate cancer cells skew the immune response in opposite directions. Sci Rep 2015;5:15651. DOI: 10.1038/srep1 5651.
12. Nolan E., Savas P., Policheni A.N. et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for *BRCA1*-mutated breast cancer. Sci Transl Med 2017;9(393):eaal4922. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4922.
13. Wen W.X., Leong C.O. Association of *BRCA1*- and *BRCA2*-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. PLoS One 2019;14(4):e0215381. DOI: 10.1371/journal.pone.02153 8.1.
14. Strickland K.C., Howitt B.E., Shukla S.A. et al. Association and prognostic significance of *BRCA1/2*-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. Oncotarget 2016;7(12): 13587–98. DOI: 10.18632/oncotarget.7277.
15. Trigos A.S., Pasam A., Banks P.C. et al. The tumor immune microenvironment of germline *BRCA1/2* and sporadic prostate cancer. J Clin Oncol 2020; 38(6_suppl):152. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.152.
16. Di Pilato M., Kim E.Y., Cadilha B.L. et al. Targeting the CBM complex causes Treg cells to prime tumours for immune checkpoint therapy. Nature 2019; 570(7759):112–6. DOI: 10.1038/s4158 6-019-1215-2.
17. Karzai F., Madan R.A., Owens H. et al. Combination of PD-L1 and PARP inhibition in an unselected population with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2017;35(15_suppl):5026. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.5026.
18. Chabanon R.M., Pedrero M., Lefebvre C. et al. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. Clin Cancer Res 2016;22(17):4309–21. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0903.
19. Li T., Chen Z.J. The cGAS–cGAMP–STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. J Exp Med 2018;215(5):1287–99. DOI: 10.1084/jem.20180139.
20. Chen Q., Sun L., Chen Z.J. Regulation and function of the cGAS–STING pathway of cytosolic DNA sensing. Nat Immunol 2016;17(10):1142–9. DOI: 10.1038/ni.3558.
21. Motwani M., Pesiridis S., Fitzgerald K.A. DNA sensing by the cGAS–STING pathway in health and disease. Nat Rev Genet 2019;20(11):657–74. DOI: 10.1038/s41576-019-0151-1.
22. Kwon J., Bakhoum S.F. The cytosolic DNA-sensing cGAS–STING pathway in cancer. Cancer Discov 2020;10(1):26–39. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-19-0761.
23. Parkes E.E., Walker S.M., Taggart L.E. et al. Activation of STING-dependent innate immune signaling by S-phase-specific DNA damage in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2016;109(1):djw199. DOI: 10.1093/jnci/djw199.
24. Heijink A.M., Talens F., Jae L.T. et al. *BRCA2* deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. Nat Commun 2019;10(1):100. DOI: 10.1038/s41467-018-07927-y.
25. Lee J.M., Cimino-Mathews A., Peer C.J. et al. Safety and clinical activity of the programmed death-ligand 1 inhibitor durvalumab in combination with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor Olaparib or vascular endothelial growth factor receptor 1–3 inhibitor Cediranib in women's cancers: a dose-escalation, phase I study. J Clin Oncol 2017;35(19):2193–202. DOI: 10.1200/jco.2016.72.1340.
26. Stewart R.A., Pilie P.G., Yap T.A. Development of PARP and immune-checkpoint inhibitor combinations. Cancer Res 2018;78(24):6717–25. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-2652.
27. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of Niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum resistant ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
28. Shen J., Zhao W., Ju Z. et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCAness. Cancer Res 2019;79(2):311–9. DOI: 10.1101/318980.
29. Sen T., Rodriguez B.L., Chen L. et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. Cancer Discov 2019;9(5):646–61. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-1020.
30. Zhang Q., Green M.D., Lang X. et al. Inhibition of ATM increases interferon signaling and sensitizes pancreatic cancer to immune checkpoint blockade therapy. Cancer Res 2019;79(15):3940–51. DOI: 10.1158/0008-5472.can-19-0761.
31. McGrail D.J., Garnett J., Yin J. et al. Proteome instability is a therapeutic vulnerability in mismatch repair-deficient cancer. Cancer Cell 2020;37(3):371–86.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.011.
32. Zhang J., Shih D.J.H., Lin S.Y. Role of DNA repair defects in predicting-immunotherapy response. Biomark Res 2020;8:23. DOI: 10.1186/s40364-020-00202-7.
33. Martí J.M., Fernández-Cortés M., Serrano-Sáenz S. et al. The multifactorial role of PARP-1 in tumor microenvironment. Cancers 2020;12(3):739. DOI: 10.3390/cancers12030739.

34. Faraoni I., Graziani G. Role of *BRCA* mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitors. Cancers 2018;10:487. DOI: 10.3390/cancers10120487.
35. Szanto M., Brunyanszki A., Kiss B. et al. Poly(ADP-ribose)polymerase-2: emerging transcriptional roles of a DNA-repair protein. Cell Mol Life Sci 2012;69(24):4079–92. DOI: 10.1007/s00018-012-1003-8.
36. Mehrotra P., Riley J.P., Patel R. et al. PARP-14 functions as a transcriptional switch for Stat6-dependent gene activation. J Biol Chem 2011;286(3):1767–76. DOI: 10.1074/jbc.m110.157768.
37. Rosado M.M., Bennici E., Novelli F., Pioli C. Beyond DNA repair, the immunological role of PARP-1 and its siblings. Immunology 2013;139(4):428–37. DOI: 10.1111/imm.12099.
38. Yelamos J., Monreal Y., Saenz L. et al. PARP-2 deficiency effects the survival of CD4+CD8+ double-positive thymocytes. EMBO J 2006;25:4350–60. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601301.
39. Sambucci M., Laudisi F., Novelli F. et al. Effects of PARP-1 deficiency on Th1 and Th2 cell differentiation. Sci World J 2013;2013:375024. DOI: 10.1155/2013/375024.
40. Barber G.N. STING: infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol 2015;15(12):760–70. DOI: 10.1038/nri3921.
41. Mouw K.W., Goldberg M.S., Konstantinopoulos P.A., D'Andrea A.D. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response. Cancer Discov 2017;7(7):675–93. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-17-0226.
42. Ablasser A., Goldeck M., Cavlar T. et al. cGAS produces a 20–50-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. Nature 2013;498:380–4. DOI: 10.1038/nature12306.
43. Woo S.R., Fuertes M.B., Corrales L. et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immunerecognition of immunogenic tumors. Immunity 2014;41:830–42. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017.
44. Corrales L., Glickman L.H., McWhirter S.M. et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and sys-temic tumor regression and immunity. Cell Rep 2015;11(7):1018–30. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.031
45. Muthuswamy R., Berk E., Junecko B.F. et al. NF-kappaB hyperactivation in tumor tissues allows tumor-selective reprogramming of the chemokine microenvironment to enhance the recruitment of cytolytic T effector cells. Cancer Res 2012;2:3735–43. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-4136.
46. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(18):1697–708 DOI: 10.1056/NEJMoa1506859.
47. Mateo J., Porta N., Bianchini D. 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.
48. de Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
49. Hussain M., Mateo J., Fizazi K. et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;383(24):2345–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485.
50. Yu E.Y., Massard C., Retz M. et al. Keynote-365 cohort a: pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2019;37:145. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.145.

Вклад авторов
А.И. Стукань: обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции и дизайна, написание текста статьи, перевод на английский язык;
А.Ю. Горяинова: анализ и интерпретация данных;
Н.А. Ригер: сбор и систематизация данных о пациентах;
С.В. Шаров: проверка критически важного интеллектуального содержания;
А.С. Шатохина: окончательное утверждение для публикации рукописи;
О.Ю. Чухрай: иммуногистохимический анализ гистологического материала;
Д.В. Андреев: анализ динамики процесса по компьютерной томографии, подбор компьютерно-томографических изображений для иллюстрации материала.

Authors' contributions
A.I. Stukan: reviewing of publications of the article's theme, development of the concept and design, article writing, translation into English;
A.Yu. Goryainova: analysis and interpretation of data;
N.A. Riger: collection and systematization of patient data;
S.V. Sharov: validation of critical intellectual content;
A.S. Shatokhina: final approval;
O.Yu. Chukhray: immunohistochemical analysis of histological material;
D.V. Andreev: analysis of the dynamics of the process by CT, selection of CT-images to illustrate the material.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.И. Стукань / A.I. Stukan: https://orcid.org/0000-0002-0698-7710
А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: https://orcid.org/0000-0001-7127-7945
С.В. Шаров / S.V. Sharov: https://orcid.org/0000-0002-8715-2992
Д.В. Андреев / D.V. Andreev: https://orcid.org/0000-0003-3041-520X

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. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 18.08.2021. **Принята к публикации:** 24.09.2021.
Article submitted: 18.08.2021. **Accepted for publication:** 24.09.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101

CC BY 4.0

Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии

С.А. Красный, И.Ф. Шишло

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Анатольевич Красный *sergeykrasny@tut.by*

Введение. Хирургические осложнения радикальной цистэктомии, такие как осложненные интраабдоминальные инфекции и кишечная непроходимость, – основные причины повторных операций и летальных исходов. Общепринятым стандартом лечения послеоперационного перитонита в онкоурологии, как и в общехирургическом стационаре, являются устранение очага инфекции и антимикробная терапия.

Цель исследования – определить наиболее приемлемый вариант хирургического пособия при перитоните, развившемся после цистэктомии.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2014 г. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова на стационарном лечении находились 58 онкологических пациентов (из них 53 (91,4 %) мужчины) с послеоперационным перитонитом, который развился после цистэктомии. Средний возраст – 64,9 (44–90) года. Первичный рак мочевого пузыря зарегистрирован у 51 (87,9 %) пациента. Микробиологическое подтверждение инфекции брюшины имелось у 57 (98,3 %) пациентов. Каждый случай летального исхода ассоциирован с неэффективностью лечения перитонита. В зависимости от интраоперационных данных (наличие или отсутствие дефекта полого органа) и предпринятой хирургической тактики (обструктивная резекция или операция с сохранением непрерывности кишечного и/или мочевого тракта) пациенты были стратифицированы на 3 группы: в 1-ю группу вошли 28 пациентов, во 2-ю – 20, в 3-ю – 10. Существенных различий по основным параметрам, характеризующим тяжесть перитонеальной инфекции, среди пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й не было (p >0,05).

Результаты. Общая летальность составила 25,9 %; умерли 15 человек. Среди 28 (48,3 %) пациентов 1-й группы, которым ликвидацию источника перитонита проводили по обструктивному типу путем удаления мочекишечного резервуара, резекцией тонкого или толстого кишечника с илео- или колостомией, умерли 6 человек; летальность – 21,4 %. Из 10 (17,2 %) пациентов 3-й группы, которым удалось сохранить мочевой кондуит или непрерывность кишечника ушиванием дефекта в анастомозе, резекцией межкишечного соустья или мочекишечного резервуара с повторным анастомозированием или ушиванием дефекта, летальность была выше – 60 % (p = 0,045); умерли 6 человек.

Заключение. Наиболее результативным вариантом хирургического лечения послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии, является обструктивная реоперация на кишечнике и мочевых путях. По сравнению с вмешательством, состоящим в сохранении мочевого кондуита и/или непрерывности кишечного тракта, при данном типе операции летальность была в 2,8 раза ниже.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, послеоперационный перитонит, релапаротомия, госпитальная летальность

Для цитирования: Красный С.А., Шишло И.Ф. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии. Онкоурология 2021;17(3):95–101. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101.

The clinical aspects of peritonitis developing after cystectomy

S.A. Krasny, I.F. Shishlo

N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

Contacts: Sergey Anatol'evich Krasny *sergeykrasny@tut.by*

Background. Surgical morbidities of radical cystectomy, which are, as a rule, complicated intraabdominal infections, appear to be the main causes of repeated surgeries and fatal outcomes. The elimination of the infection Indus and antimicrobic therapy are the currently accepted standard of treatment for postoperative peritonitis in cancer urology, as well as in general surgery hospital.
Objective: defining the most reasonable option of surgical aid for peritonitis developing after cystectomy.
Materials and methods. In the time period from 2000 through 2014, 58 cancer patients with postoperative peritonitis developing after cystectomy received indoor treatment at N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology. Their mean age was 64.9 years, the range 44–90 years, 53 (91.4 %) of them being male. Primary urinary bladder cancer was present in 51 (87.9 %) patients. Peritoneal infection was microbiologically verified in 57 (98.3 %) patients. Each case of fatal outcome was associated with ineffective treatment of peritonitis. Depending on the intraoperative findings (presence or absence of a hollow organ defect) and the surgical approach undertaken (obstructive resection or operation maintaining the continuity of the intestinal and/or urinary tract), the patients were stratified into three groups: group 1 ($n = 28$), group 2 ($n = 20$) and group 3 ($n = 10$). There were no significant differences in the basic parameters specifying peritoneal infection severity between the patients of groups 1 and 2 *vs* group 3 ($p > 0.05$).
Results. Overall mortality amounted to 25.9 %, 15 patients died. Among the 28 (48.3 %) patients (group 1) who underwent obstructive elimination of the peritonitis focus by means of urointestinal reservoir ablation, resection of small or large intestine with ileo- or colostomy, 6 patients died, mortality 21.4 %. In the 10 (17.2 %) patients (group 3) who succeeded in preserving the urinary conduit or continuity of the bowels by anastomosis defect closure, resection of enteroenteroanastomosis or urointestinal reservoir with repeated anastomosing or defect closure, mortality was higher (60 %) ($p = 0.045$); 6 patients died.
Conclusion. The most effective option of surgical treatment of postoperative peritonitis developing after cystectomy is obstructive reoperation on the bowels and urinary tracts: compared with the intervention consisting in preserving the urinary conduit and/or continuity of the intestinal tract, this type of surgery caused a 2.8-fold lower mortality.

Key words: urinary bladder cancer, radical cystectomy, postoperative peritonitis, relaparotomy, hospital mortality

For citation: Krasny S.A., Shishlo I.F. The clinical aspects of peritonitis developing after cystectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101.

Введение

Радикальная цистэктомия, являясь основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, по-прежнему отличается высокой сложностью и травматичностью [1]. Хирургические осложнения цистэктомии, такие как осложненные интраабдоминальные инфекции (ИАИ) и кишечная непроходимость, – основные причины повторных операций и летальных исходов в раннем послеоперационном периоде [2, 3].

Одно из тяжелых осложнений цистэктомии с илеоцистопластикой – несостоятельность межкишечного анастомоза, как правило проявляющаяся перитонитом и абдоминальным сепсисом, встречается с частотой 0,3–8,7 % [4]. Несмотря на значительное снижение летальности при развитии данного осложнения, продолжительное лечение, включающее интенсивную терапию, повторную операцию, антибактериальную терапию, парентеральное питание, и в настоящее время представляет серьезную проблему [4, 5].

Несостоятельность уретероилеоанастомоза – еще одно опасное осложнение с частотой до 7 %, развитие которого связывают с недостатками хирургической техники, натяжением анастомоза, перекрутом и деваскуляризацией (некрозом) мочеточника [6, 7]. В лечении этой патологии преобладает консервативный подход, что часто влечет за собой стриктуру анастомоза и развитие инфекций верхних мочевыводящих путей, а также мочевой перитонит [7]. После цистопластической операции не исключены и другие осложнения, приводящие к перитониту, например некроз мочевого кондуита, прободная язва двенадцатиперстной кишки [8, 9].

Общепринятым стандартом лечения послеоперационного перитонита в онкоурологии, как и в общехирургическом стационаре, являются устранение очага инфекции и антимикробная терапия. Для выяснения состояния вопроса с послеоперационным перитонитом в онкоурологии, снижения госпитальной летальности после цистэктомии нами изучены особенности и результаты хирургического лечения этого осложнения.

Цель исследования – определить наиболее приемлемый вариант хирургического пособия при перитоните, развившемся после цистэктомии.

Материалы и методы

Проанализированы данные 58 онкологических пациентов с послеоперационным перитонитом, развившимся после цистэктомии. Пациенты находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 2000 по 2014 г. Средний возраст пациентов – 64,9 (44–90) года. Абсолютное большинство составляли мужчины – 53 (91,4 %). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристика онкологических пациентов*
Table 1. *Characterisation of the cancer patients*

Характеристика Characteristic	*n*	%
Основная органная локализация опухоли (*n* = 58): The main organ tumor site (*n* = 58):		
мочевой пузырь urinary bladder	51	87,9
мочеточник, лоханка почки ureter, renal pelvis	3	5,2
толстая кишка с инвазией в мочевой пузырь large intestine with urinary bladder invasion	2	3,5
матка с инвазией в мочевой пузырь uterus with urinary bladder invasion	1	1,7
саркома малого таза с поражением мочевого пузыря small pelvis sarcoma with urinary bladder involvement	1	1,7
Стадия рака мочевого пузыря (*n* = 51): Urinary bladder cancer stage (*n* = 51):		
I	6	11,8
II	14	27,4
III	18	35,3
IV	13	25,5
Основная онкологическая операция (*n* = 58): The principal cancer surgery (*n* = 58):		
цистэктомия cystectomy	54	93,1
резекция толстой кишки large intestine resection	2	3,5
нефруретерэктомия nephrureterectomy	1	1,7
эвисцерация малого таза small pelvis evisceration	1	1,7
Способ отведения мочи при цистэктомии (*n* = 58): The mode of urine diversion with cystectomy (*n* = 58):		
илеоцистопластика по Хаутманну Hauptmann ileocystoplasty	23	39,7
операция Брикера Briker's operation	18	31,0
ректосигмопластика по Майнц II Mainz II rectosigmoplasty	4	6,9
уретеросигмостомия по Ле Дюк Le Duk ureterosigmostomy	3	5,2
уретерокутанеостомия ureterocutaneostomy	10	17,2

Большинство пациентов (51 (87,9 %)) оперированы по поводу первичного рака мочевого пузыря. Осложненная ИАИ во всех случаях была представлена перитонитом. Микробиологическое подтверждение инфекции брюшины имелось у 57 (98,3 %) пациентов. Каждый случай летального исхода в стационаре ассоциирован с неэффективностью хирургического лечения перитонита. За основной критерий результативности лечения принят показатель госпитальной летальности.

Для того чтобы определить наиболее эффективный вариант хирургического лечения перитонита, пациенты стратифицированы на 3 группы в зависимости от интраоперационных находок и предпринятой хирургической стратегии.

В 1-ю группу вошли 28 пациентов, у которых при первой или последующей релапаротомии выявлен дефект полого органа и диагностирован прободной послеоперационный перитонит. Им были выполнены следующие обструктивные операции: резекция межтонкокишечного анастомоза с илеостомией по поводу несостоятельности швов (*n* = 11) или перфорации подвздошной кишки вблизи анастомоза (*n* = 1); удаление мочекишечного резервуара в связи с несостоятельностью швов анастомоза (*n* = 15) или некрозом дистального отдела мочеточника (*n* = 5) с уретерокутанеостомией; операция по Гартману при несостоятельности сигморектального анастомоза (*n* = 1), сигмостомия и уретерокутанеостомия при некрозе мочеточника, анастомозированного с сигмовидной кишкой (*n* = 1); трансверзостомия при перфорации толстой кишки (*n* = 1). В 3 случаях инфицирование брюшины было обусловлено одновременно несостоятельностью межкишечного и мочекишечного анастомозов.

Во 2-ю группу вошли 20 пациентов с перитонитом, у которых при релапаротомии не было выявлено несостоятельности швов анастомозов и дефектов других полых органов. Хирургическое вмешательство у них заключалось в санации и дренировании брюшной полости, при кишечной непроходимости дополнялось декомпрессией, иногда интубацией кишечника.

В 3-ю группу вошли 10 пациентов с выявленным при релапаротомии перитонитом, ассоциированным с несостоятельностью швов анастомоза или перфорацией кишечника. Им были выполнены операции по устранению источника инфекции с сохранением непрерывности кишечного и/или мочевого тракта: резекция подвздошной кишки с формированием межтонкокишечного анастомоза (*n* = 3); ушивание дефекта в анастомозе или кишечнике с формированием обходного анастомоза или без наложения дополнительного соустья (*n* = 5); резекция межтонкокишечного анастомоза или мочекишечного резервуара с повторным анастомозированием (*n* = 2).

Количественные параметры изучали на соответствие нормальному закону распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случае соответствия распределения изучаемого параметра нормальному закону распределения данные представляли в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) – M ± SD, при несоответствии нормальному закону – в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (q_1–q_2). Сравнение качественных номинальных параметров и их частотных распределений (долевых значений) проводили по χ^2-критерию

Пирсона, качественных бинарных – по χ^2-критерию с поправкой Йетса и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Все статистические тесты были двусторонними. Значение p <0,05 считали статистически значимым.

Результаты

Повторные операции в связи с острой хирургической патологией органов брюшной полости выполняли «по требованию». Показания к срочной операции не ограничивались подозрением на перитонит; часто релапаротомию предпринимали по поводу нарастающей кишечной непроходимости или в связи с эвентрацией кишечника. Релапаротомия выполнена однократно у 37 (63,8 %) пациентов, двукратно – у 17 (29,3 %), трехкратно – у 3 (5,2 %), четырехкратно – у 1 (1,7 %). Определить истинное начало внутрибрюшной инфекции не представлялось возможным, поэтому исходили из времени, прошедшего после плановой операции. Время возникновения первого эпизода острой хирургической патологии, потребовавшей релапаротомии, колебалось в широких пределах и в среднем составило 8,7 ± 4,5 сут с момента основной операции по поводу злокачественного образования.

Существенных различий (p >0,05) по основным параметрам, характеризующим тяжесть перитонеальной инфекции, среди пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й не отмечено (табл. 2), что свидетельствует о сопоставимости групп пациентов. Следовательно, можно утверждать, что в случае выявления при релапаротомии несостоятельности анастомоза или иного состояния, сопровождающегося дефектом в кишечнике или мочевом резервуаре, непосредственные результаты лечения послеоперационного перитонита определяются предпринятой хирургической тактикой.

Госпитальная летальность во всей когорте пациентов составила 25,9 % (15/58). Этот показатель зависел от особенностей развития внутрибрюшной инфекции. Если исходной причиной перитонита были несостоятельность анастомоза, расхождение швов, локальный некроз или перфоративная язва на каком-либо участке желудочно-кишечного или мочевого тракта, т. е. состояния, сопровождающиеся дефектом в полом органе, летальность составила 34,1 % (14/41). Если при реоперации и в процессе последующего наблюдения не было выявлено дефектов полых органов и, соответственно, перитонит был ассоциирован с экзогенным или эндогенным инфицированием брюшины с сохранением целостности анастомозов и швов внутренних органов, летальность была ниже – 5,9 % (1/7) (p = 0,045).

Рассмотрение протоколов повторных операций показало, что у 10 (17,2 %) пациентов при первой релапаротомии, предпринятой по поводу нарастающей кишечной непроходимости или эвентрации кишечника, не было выявлено признаков перитонита. Объем хирургического вмешательства в таких случаях определялся интраоперационными данными и обычно не предусматривал резекцию или удаление полых органов, формирования анастомозов. При непроходимости выполняли декомпрессию,

Таблица 2. *Сравнительная характеристика групп пациентов*

Table 2. *Comparative characterisation of patient groups*

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 28) Group 1 (n = 28)	2-я группа (n = 20) Group 2 (n = 20)	3-я группа (n = 10) Group 3 (n = 10)	$p_{1–3}$; $p_{2–3}$
Средний возраст, лет Mean age, years	65,5 (63–73)	65,6 ± 8,4	60,4 ± 8,6	0,17; 0,18
Возраст более 50 лет, n (%) Age older than 50 years, n (%)	26 (96,6)	18 (90)	9 (90)	0,99; 0,99
Перитонит более 24 ч, n (%) Peritonitis more than 24 hours, n (%)	28 (100)	20 (100)	10 (100)	1,0; 1,0
Распространенный перитонит, n (%) Advanced peritonitis, n (%)	24 (85,7)	14 (70)	9 (90)	0,99; 0,37
Характер выпота: мутный, гнойный, n (%) Effusion nature: turbid, purulent, n (%)	15 (53,6)	10 (50)	5 (50)	0,99; 0,99
Органная недостаточность, n (%) Organ failure, n (%)	23 (82,1)	11 (55)	8 (80)	0,99; 0,25
Средний перитонеальной индекс Монгейма Mean Monheim's peritoneal index	31 (26–32)	23,6 ± 7,0	28,9 ± 7,9	0,81; 0,82
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	6 (21,4)	3 (15)	6 (60)	0,045; 0,03

при необходимости – интубацию кишечника, при эвентрации – ушивание лапаротомной раны. При второй или последующей релапаротомии (в том числе в 1 случае на вскрытии) у всех был обнаружен перитонит вследствие несостоятельности анастомоза или некроза (перфорации) полого органа (мочеточника, кишечника); летальность составила 60 % (6/10). Если при первой реоперации был выявлен дефект в одном из анастомозов после цистопластической операции и диагностирован перитонит, предпринимали срочную релапаротомию и устраняли источник инфекции. В зависимости от его локализации выполняли обструктивную резекцию кишечного анастомоза или экстирпацию мочевого кондуита с уретерокутанеостомией. Таких пациентов было 7 (12,1 %), всем им понадобилась повторная операция в связи с прогрессированием внутрибрюшной инфекции; летальность составила 42,9 % (3/7). Таким образом, у 17 (29,3 %) пациентов с послеоперационным перитонитом, у 10 из которых при первой релапаротомии не было выявлено признаков осложненной ИАИ, в последующем развился перитонит, у 7 пациентов отмечено прогрессирование (рецидив) инфекции. Летальность в этой объединенной подгруппе пациентов была высокой – 52,9 % (9/17) и, вероятно, во многом определялась результатами ревизии брюшной полости при первой реоперации и предпринятой тактикой, т. е. хирургическими аспектами лечения перитонита.

Среди 28 (48,3 %) пациентов 1-й группы, которым ликвидацию источника перитонита при первой и/или последующих реоперациях проводили по обструктивному типу путем удаления мочекишечного резервуара с уретерокутанеостомией, резекцией тонкого или толстого кишечника с илео- или колостомией, умерли 6 человек; летальность составила 21,4 %. Из 10 (17,2 %) пациентов 3-й группы, которым удалось сохранить мочевой кондуит или непрерывность кишечника ушиванием дефекта в анастомозе, резекцией межкишечного соустья или мочекишечного резервуара с повторным анастомозированием или ушиванием дефекта с формированием обходного анастомоза, летальность была выше – 60 % ($p = 0,045$) (см. табл. 2). Причина прогрессирования перитонеальной инфекции во всех случаях заключалась в расхождении швов полых органов и анастомозов, выполненных в условиях перитонита.

Существенные различия в показателе летальности ($p = 0,03$) отмечены и при сравнении 2-й и 3-й групп, что вполне закономерно отражает трудности хирургического лечения перитонита, обусловленного несостоятельностью швов анастомоза или перфорацией (некрозом) полого органа (см. табл. 2). Однако отсутствие различий в летальности среди пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (21,4 % против 15 %; $p = 0,72$) может указывать на «просмотренные» во 2-й группе случаи перитонита, обусловленного перфорацией полого органа, что, вероятно, повлекло за собой недостаточно действенную тактику, предпринятую в ходе релапаротомии. Подтверждением этого предположения могут служить приведенные выше данные о высокой летальности (60 %) среди 10 (17,2 %) пациентов, у которых при первой релапаротомии не было выявлено признаков внутрибрюшной инфекции, а при повторной операции диагностирован распространенный перитонит, обусловленный несостоятельностью швов анастомозов или перфорацией (некрозом) полого органа. Также среди 17 (29,3 %) пациентов, у которых послеоперационный перитонит был вызван экзо-эндогенным инфицированием, подтвержденным в процессе повторных операций и динамического наблюдения, по сравнению с 20 (34,5 %) пациентами 2-й группы, у которых инфекция брюшины была верифицирована бактериологически, а нарушения целостности анастомозов и швов полых органов при релапаротомии не было выявлено, летальность несколько отличалась: 5,9 % против 15 % соответственно ($p = 0,61$).

Обсуждение

В большинстве исследований стандартизированные критерии осложнений после цистэктомии не используются, поэтому их трудно интерпретировать и сравнивать [9, 10]. Публикаций, в которых анализировалось влияние тех или иных тяжелых осложнений на исход заболевания, мало. При этом осложненные ИАИ после радикальной цистэктомии с деривацией мочи, особенно у пожилых пациентов, встречаются нередко – в 9–10,5 % случаев [3, 11], а периоперационная летальность колеблется от 0 до 11 % [12–15]. Если отдельно рассматривать документированные случаи послеоперационных хирургических осложнений, при которых предпринималась повторная операция по поводу тазового абсцесса, декомпенсированной кишечной непроходимости или перитонита, как эпизоды осложненной ИАИ, то летальность была высокой – 37,5 % [14]. Основным причинным фактором летальных исходов являлся перитонит, обусловленный несостоятельностью швов уретерокишечного или межкишечного анастомозов. По данным C. Deliveliotis и соавт. [16], изучавших варианты отведения мочи с использованием кишечника у пожилых пациентов, несостоятельность швов мочекишечного резервуара составила 16 %, а летальность от этого осложнения – 25 %. Аналогичные показатели летальности продемонстрированы и в нашем исследовании на когорте из 58 пациентов с документированным послеоперационным перитонитом. При этом мы не обнаружили доступных публикаций, в которых отдельно анализировалось лечение перитонита, развившегося после цистэктомии, поэтому не можем проводить сравнительные параллели с другими исследованиями по вопросу, какая хирургическая стратегия лучше.

Полученные в нашем исследовании различия ($p = 0,045$) показателей, характеризующих непосредственный результат лечения в зависимости от предпринятой хирургической тактики при однотипных осложнениях, вероятно, были обусловлены в том числе и сложностями интраоперационной ревизии брюшной полости при диагностике перитонита после цистопластической операции, затрагивающей мочевой и кишечный тракт. Более приемлемым оказался подход, заключающийся в предотвращении рецидива инфекции, путем обструктивной операции на кишечном и мочевом тракте с резекцией дефектного кишечного анастомоза и/или удалением мочекишечного резервуара.

Заключение

На современном этапе развития хирургии и инотропной поддержки наиболее результативным вариантом хирургического лечения послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии, является обструктивная реоперация на кишечнике и мочевых путях. По сравнению с вмешательством, состоявшим в сохранении мочевого кондуита и/или непрерывности кишечного тракта, данный тип операции сопровождался в 2,8 раза более низкой летальностью (21,4 % против 60 %; $p = 0,045$). Тщательная ревизия брюшной полости в случае послеоперационной кишечной непроходимости и эвентрации кишечника – необходимое условие, которое, вероятно, позволит спасти не одну жизнь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hautmann R.E., Hautmann S.H., Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. Nat Rev Urol 2011;8(12):667–77. DOI: 10.1038/nrurol.2011.147.
2. Malkowicz S.B., van Poppel H., Mickisch G. et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology 2007;69(Suppl 1):3–16. DOI: 10.1016/j.urology.2006.10.040.
3. Villalba J.A.M., Jabaloyas J.M.M., Hernández F.P. et al. Radical cystectomy as a muscle-invasive bladder cancer treatment in elderly patients. Actas Urol Esp 2008;32(7):696–704. DOI: 10.1016/s0210-4806(08)73917-2.
4. Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W. et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2010;57(6):983–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.024.
5. Falconi M., Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. Gut 2001;49(Suppl 4):iv2–10. DOI: 10.1136/gut.49.suppl_4.iv2.
6. Farnham S.B., Cookson M.S. Surgical complications of urinary diversion. J Urol 2004;22(3):157–67 DOI: 10.1007/s00345-004-0429-5.
7. Colombo R., Naspro R. Ileal conduit as the standard for urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol Suppl 2010;9(10):736–44. DOI: 10.1016/j.eursup.2010.09.001.
8. Novara G., De Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol 2009;182(3):914–21. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.032.
9. Froehner M., Brausi M.A., Herr H.W. et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009;56(3):443–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.008.
10. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
11. Serra C.A., Narbón S.E., Briones R.J. et al. Is radical cystectomy justified in patients over 75 years old? Actas Urol Esp 2008;32(3):288–96. DOI: 10.1016/s0210-4806(08)73833-6.
12. Clark P.E., Stein J.P., Groshen S.G. et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. Cancer 2005;104(1):36–43. DOI: 10.1002/cncr.21126.
13. Boström P.J, Kössi J., Laato M., Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. BJU Int 2009;103(2):191–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07889.x.
14. Zebic N., Weinknecht S., Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005;95(9):1211–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05507.x.
15. Mendiola F.P., Zorn K.C., Gofrit O.N. et al. Cystectomy in the ninth decade: operative results and long-term survival outcomes. Can J Urol 2007;4(4):3628–34.
16. Deliveliotis C., Papatsoris A., Chrisofos M. et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology 2005;66(2):299–304. DOI: 10.1016/j.urology.2005.03.031.

Благодарность. Авторы выражают благодарность специалисту группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы О.И. Зубец за помощь в статистической обработке данных.

Acknowledgment. Authors express thanks to O.I. Zubets, a specialist of the Group of Statistics and Analysis, Department of Cancer Care for assistance with data analysis.

Вклад авторов
С.А. Красный: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание текста рукописи;
И.Ф. Шишло: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
Authors' contributions
S.A. Krasny: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, critical revision with valuable intellectual content, article writing;
I.F. Shishlo: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.А. Красный / S.A. Krasny: https://orcid.org/0000-0003-3244-5664
И.Ф. Шишло / I.F. Shishlo: https://orcid.org/0000-0002-3114-3974

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 ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Протокол № 2 от 09.02.2021.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology. Protocol No. 2 dated 09.02.2021.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.02.2021. **Принята к публикации:** 27.06.2021.
Article submitted: 17.02.2021. **Accepted for publication:** 27.06.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109

CC BY 4.0

Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU

И.В. Тимофеев[1], Г.Н. Алексеева[2], В.В. Петкау[3], Р.А. Зуков[4, 5], М.С. Мажбич[6], А.В. Семенов[7], Г.Б. Стаценко[6], О.Ю. Новикова[8], И.В. Зайцев[9], И.Л. Попова[10], Л.И. Гурина[11], М.А. Мухина[12], Л.Ю. Владимирова[10]

[1]АНО «Бюро по изучению рака почки»; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2;
[2]КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 57;
[3]ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;
[4]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
[5]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
[6]БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;
[7]ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;
[8]КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;
[9]ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 414041 Астрахань, ул. Бориса Алексеева, 57;
[10]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;
[11]ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;
[12]ООО «Пфайзер Инновации»; Россия, 123112 Москва, набережная Пресненская, 10

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев *tsimafeyeu@gmail.com*

Введение. Данные по общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (РМП) публикуются редко.

Цель регистрового исследования URRU – оценка ОВ и сбор сведений по применению разных вариантов терапии метастатического РМП в условиях реальной клинической практики в российской популяции пациентов.

Материалы и методы. Пациентов ретроспективно идентифицировали в 9 онкологических центрах в разных регионах России и включали в исследование, если диагноз метастатического РМП был установлен в период с января 2017 г. по январь 2018 г. Анонимные сведения собирали онлайн, регистр охватывал демографические характеристики, а также данные по терапии и исходам.

Результаты. В исследование для анализа были включены 246 больных. Средний возраст на момент постановки диагноза метастатического РМП составил 72 года, при этом 60,6 % пациентов были старше 70 лет. Мужчин было 74,8 %, гистологический подтип РМП (уротелиальный или др.) верифицирован в 70,3 % случаев. Лекарственную терапию проводили 92 (37,4 %) пациентам. Самым часто применявшимся вариантом лечения была химиотерапия (76 %), а наиболее часто назначаемой комбинацией – гемцитабин и цисплатин (41,3 %). Иммунотерапию проводили у 19,6 % пациентов. Более 2 линий терапии получили 13,6 % больных. Трехлетняя ОВ составила 10,6 %, медиана ОВ – 7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,4–8,6). Медиана ОВ (21 мес; 95 % ДИ 17,38–24,62) у пациентов, получавших системную терапию, была значительно больше, чем у пациентов, у которых терапия не проводилась (3 мес; 95 % ДИ 1,79–4,22; p <0,0001). Пациенты, получавшие иммунотерапию, имели лучшие результаты по показателям выживаемости по сравнению с таковыми у больных, у которых проводилась химиотерапия (медиана ОВ 34,5 мес против 18 мес; p = 0,003).

Заключение. Показатели ОВ в исследовании URRU являются скромными, что можно объяснить назначением лекарственного лечения только трети пациентов, низкой частотой применения иммуноонкологических препаратов, редким назначением терапии во 2-й и последующих линиях при прогрессировании заболевания. Внедрение новейших вариантов лекарственного лечения, в том числе ингибиторов контрольных точек, будет способствовать увеличению продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: метастатический рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, лекарственное лечение, химиотерапия, иммуноонкология, регистр, продолжительность жизни

Для цитирования: Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. Онкоурология 2021;17(3):102–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109.

Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU

I.V. Tsimafeyeu[1], G.N. Alekseeva[2], V.V. Petkau[3], R.A. Zukov[4, 5], M.S. Mazhbich[6], A.V. Semenov[7], G.B. Statsenko[6], O.Yu. Novikova[8], I.V. Zaytsev[9], I.L. Popova[10], L.I. Gurina[11], M.A. Mukhina[12], L.Yu. Vladimirova[10]

[1]Kidney Cancer Research Bureau; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia;
[2]Vladivostok Clinical Hospital No. 2; 57 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;
[3]Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;
[4]V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;
[5]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
[6]Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;
[7]Ivanovo Regional Oncology Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;
[8]Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;
[9]Astrakhan Regional Oncology Dispensary; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan 414041, Russia;
[10]National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;
[11]Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;
[12]Pfizer Innovations LLC; 10 Presnenskaya Naberezhnaya, Moscow 123112, Russia

Contacts: Ilya Valer'evich Tsimafeyeu *tsimafeyeu@gmail.com*

Background. Data on the overall survival (OS) of patients with metastatic bladder cancer (BCa) is rarely published.
The objective of the URRU register study is to assess OS and collect information on the administration of different treatments in patients with metastatic BCa in routine clinical practice in Russia.
Materials and methods. Patients were retrospectively identified in 9 oncology centers in different regions of Russia and included in the study if they were diagnosed with metastatic BCa between January 2017 and January 2018. We collected anonymized data online, including demographic characteristics of patients, details of their therapy, and outcomes.
Results. This study included 246 patients. Their mean age upon the diagnosis of metastatic BCa was 72 years with 60.6 % of patients over 70 years of age. The proportion of males was 74.8 %. The histological subtype of BCa (urothelial carcinoma, etc.) was identified in 70.3 % of cases. Ninety-two patients (37.4 %) received pharmacotherapy. The most common treatment option was chemotherapy (76 %); the most common drug combination was gemcitabine and cisplatin (41.3 %). Immunotherapy was used in 19.6 % of patients; 13.6 % of participants received more than two lines of therapy. Three-year OS rate was 10.6 %; median OS was 7 months (95 % confidence interval (CI) 5.4–8.6). Patients receiving systemic therapy demonstrated significantly longer survival than those receiving no therapy (21 months; 95 % CI 17.38–24.62 *vs* 3 months; 95 % CI 1.79–4.22; $p < 0.0001$). Patients receiving immunotherapy had better survival than individuals receiving chemotherapy (median OS 34.5 months *vs* 18 months; $p = 0.003$).
Conclusion. The survival rates in the URRU study were relatively low, which can be attributed to the fact that only one-third of patients received pharmacotherapy and very few patients received immunotherapy. Second and subsequent lines of therapy were rarely used in patients with progressive disease. The implementation of novel treatments, including immune checkpoint inhibitors, will increase the survival of BCa patients.

Key words: metastatic bladder cancer, urothelial carcinoma, pharmacotherapy, chemotherapy, cancer immunology, registry, survival

For citation: Tsimafeyeu I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V. et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109.

Введение

В 2017 г. в России было диагностировано 17 208 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП) [1]. РМП чаще встречается у мужчин, на долю которого приходится приблизительно 4,7 % всех злокачественных заболеваний. Медиана возраста на момент постановки диагноза РМП у пациентов с различными стадиями составляет 67,3 года. Европейский стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РМП был 6,45 на 100 тыс. населения в 2017 г. по сравнению с 5,62 на 100 тыс. населения в 2007 г. За эти 10 лет прирост по данному показателю составил 14,34 %.

Смертность от РМП у мужчин и женщин в 2017 г. составила 4871 и 1223 человека соответственно. В течение 10 лет отмечалась положительная динамика показателей смертности, стандартизованных по возрасту, которые составили 2,05 в 2017 г. и 2,79 в 2009 г.; в абсолютном числе погибших в 2017 г. было выявлено количество смертей на 961 случай меньше, чем 10 лет назад. Однако данные статистики включают пациентов со всеми стадиями заболевания.

Данные по общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим РМП (мРМП) публикуются редко. До настоящего времени нет сведений о продолжительности жизни российских больных мРМП, диагноз которого впервые был установлен в 2017 г. В практических рекомендациях по лечению мРМП обобщены данные клинических исследований [2]. Однако популяции отдельных исследований могут не отражать результаты лечения в реальной жизни – они могут быть лучше, чем у пациентов в повседневной практике. Во всем мире регистры являются источником информации о реальной продолжительности жизни, а также о методах лечения, влияющих на нее [3, 4].

Цель регистрового исследования URRU – сбор сведений по применению разных вариантов терапии мРМП в условиях реальной клинической практики и оценка ОВ в российской популяции пациентов, у которых мРМП впервые был выявлен в 2017 г.

Материалы и методы

Пациенты. Ретроспективно идентифицировали пациентов в 9 онкологических центрах (11 % от общего количества онкологических учреждений в России в 2017 г. [5]) разных регионов России (Астрахань, Владивосток, Екатеринбург, Иваново, Красноярск, Москва, Омск, Ростов-на-Дону, Хабаровск). Врачи собирали и представляли обезличенные сведения пациентов онлайн с помощью регистра, охватывающего демографические характеристики, а также данные по лечению и его исходам. Пациентов включали в исследование, если у них впервые был диагностирован мРМП в интервале с января 2017 г. по январь 2018 г.

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: наличие гистологически подтвержденного РМП и возраст ≥18 лет на момент постановки диагноза. Если пациент получал ранее лекарственное лечение по поводу неметастатического РМП, сведения о неоадъювантной и адъювантной химиотерапии также заносили в базу данных. Пациентов, получавших терапию в рамках клинических исследований, в это исследование не включали.

Исследование URRU соответствовало правилам Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен главными исследователями каждого из исследовательских центров.

Критерии оценки. Первичной конечной точкой исследования явилась 3-летняя ОВ. Другие результаты, представляющие интерес, включали медиану ОВ, характеристики пациентов и схемы лечения (применявшиеся методы хирургического лечения и системной терапии).

Прогрессирование заболевания оценивали на основании радиологических и клинических данных, кроме того, маркерами прогрессирования были смена терапии и смерть. Также изучены схемы перехода терапии от 1-й линии к последующим. Переход к следующей линии терапии определяли как смену лечения в результате прогрессирования заболевания или из-за токсичности. В медицинской документации некоторых пациентов не было данных по всем параметрам; в надлежащих случаях использовали доступные сведения по этим пациентам.

Статистический анализ. Исследование URRU является ретроспективным когортным. Для описания исходных характеристик пациентов и схем терапии применяли сводную статистику (средние показатели, медианы и доли). Время выживаемости вычисляли со дня начала терапии до дня смерти (ОВ). Оценку кривых выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для оценки взаимосвязей между исходами, демографическими факторами и схемами терапии использовали анализы по методу Каплана–Майера и *log-rank*-тест. Все статистические анализы выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics Base v.22.0 (SPSS, Inc., США).

Результаты

Характеристики пациентов. В это исследование для анализа были включены в совокупности 246 пациентов с мРМП. Случаев исключения пациентов из исследования не было. Среднее число больных в одном регионе составило 31 (3–89). У всех пациентов был подтвержден метастатический процесс. Средний возраст на момент постановки диагноза заболевания составил 72 (37–99) года, 60,6 % больных были старше 70 лет. Большинство пациентов (n = 184; 74,8 %) были мужского пола.

Гистологический подтип РМП (уротелиальный или др.) верифицирован у 173 (70,32 %) пациентов, не определен – у 73 (29,68 %). Молекулярную диагностику (оценку PD-L1) проводили у 5 (2 %) пациентов. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Лекарственное лечение. Ответ на терапию. Системную терапию, основанную на назначении препаратов в разных линиях, по поводу метастатического заболевания получили 92 (37,4 %) пациента. Лекарственное лечение не проводилось 154 (62,6 %) больным. Достоверных различий в частоте назначения системной терапии в разных гендерных группах не отмечено (p >0,1). Пожилые пациенты (старше 70 лет) реже получали какую-либо

Таблица 1. *Характеристики пациентов и видов лечения (n = 246)*
Table 1. *Characteristics of patients and treatments (n = 246)*

Характеристика Characteristic	*n* (%)
Пол: Gender:	
мужской male	184 (74,8)
женский female	62 (25,2)
Хирургическое вмешательство в анамнезе History of surgical treatment	413 (72)
Гистологический подтип рака мочевого пузыря: Histological subtype of bladder cancer:	
определен identified	173 (70,3)
не определен not identified	73 (29,7)
Неоадъювантная/адъювантная химиотерапия в анамнезе: History of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy:	
да yes	45 (18,3)
нет no	156 (63,4)
нет данных no data	45 (18,3)
Системная лекарственная терапия по поводу метастатического рака мочевого пузыря: Systemic pharmacotherapy for metastatic bladder cancer:	
да yes	92 (37,4)
нет no	154 (62,6)

терапию, чем более молодые. Так, среди пожилых терапию получили только 46 (30,9 %) из 149 больных, что ниже показателя во всей популяции. В группе более молодых пациентов терапия проводилась в 46 (47,4 %) из 97 случаев, что выше среднего показателя в общей группе ($p = 0,01$).

Среди больных, которые получили системное лечение, 1 линия терапии проведена в 56 (61 %) случаях; 30 (32,5 %) пациентов получили 2 линии терапии, 6 (6,5 %) больных – 3 и более линии. Химиотерапия была назначена 70 (76 %) из 92 больных. Самым частым вариантом лекарственного лечения была комбинация гемцитабина и цисплатина ($n = 38$), на 2-м месте – режим MVAC ($n = 25$). Комбинация гемцитабина и карбоплатина применялась у 16 больных, монотерапия карбоплатином – у 8. Винфлунин в последующих линиях был назначен 4 пациентам.

Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек применялась у 18 (19,6 %) из 92 пациентов. В большинстве случаев (83 %) ингибиторы использовались во 2-й и последующих линиях. Половина пациентов, которым была назначена иммунотерапия, получили атезолизумаб. Из других иммуноонкологических препаратов встречались пембролизумаб и ниволумаб. Структура лекарственной терапии по поводу мРМП представлена в табл. 2.

Информация об оценке объективного ответа на проводимое лечение была доступна у 150 больных. Частота наилучших общих ответов вне зависимости от линии терапии (суммарно) составила 15,3 % (23/150), включая 2,7 % полных ответов. Частота стабилизации и прогрессирования заболевания составила 30,7 % (46/150) и 54 % (81/150) соответственно.

Показатели ОВ. При медиане времени наблюдения 39,1 мес 3-летняя ОВ больных мРМП составила 10,6 %, 1-летняя ОВ – 34 %. Медиана ОВ составила 7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,4–8,6). При оценке

Таблица 2. *Структура системной терапии у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря в исследовании URRU. Число случаев и частота назначения препарата в 1 или нескольких линиях терапии (n = 92)*
Table 2. *Structure of systemic therapy in patients with advanced bladder cancer in the URRU study. Number of cases and frequency of drug administration in one or several lines of therapy (n = 92)*

Терапия/препарат Therapy/drug	*n* (%)
Химиотерапия: Chemotherapy:	70 (76,0)
гемцитабин + цисплатин gemcitabine + cisplatin	38 (41,3)
MVAC	25 (27,2)
гемцитабин + карбоплатин gemcitabine + carboplatin	16 (17,4)
карбоплатин carboplatin	8 (8,7)
винфлунин vinflunine	4 (4,5)
другое other	7 (7,6)
Иммунотерапия: Immunotherapy:	18 (19,6)
1-я линия: first-line:	3 (3,3)
атезолизумаб atezolizumab	2 (2,2)
пембролизумаб pembrolizumab	1 (1,1)
последующие линии: subsequent lines:	15 (16,3)
атезолизумаб atezolizumab	7 (7,6)
пембролизумаб pembrolizumab	5 (5,4)
ниволумаб nivolumab	3 (3,3)

связи выживаемости с количеством линий терапии отмечено, что продолжительность жизни пациентов, получивших хотя бы 1 линию терапии (медиана 21 мес; 95 % ДИ 17,38–24,62), была достоверно больше, чем пациентов, у которых терапия не проводилась (3 мес; 95 % ДИ 1,79–4,22; p <0,0001) (рис. 1). Несмотря на небольшое число пациентов, которым была назначена иммунотерапия, их продолжительность жизни была больше (медиана 34,5 мес), чем в общей выборке (5,5 мес; p <0,0001) (рис. 2), а также в сравнении с пациентами, получившими только химиотерапию (18 мес; p = 0,003). Пациенты моложе 70 лет имели достоверно большую ОВ, чем пациенты старше 70 лет (p = 0,002). Кривые Каплана–Майера представлены на рис. 3.

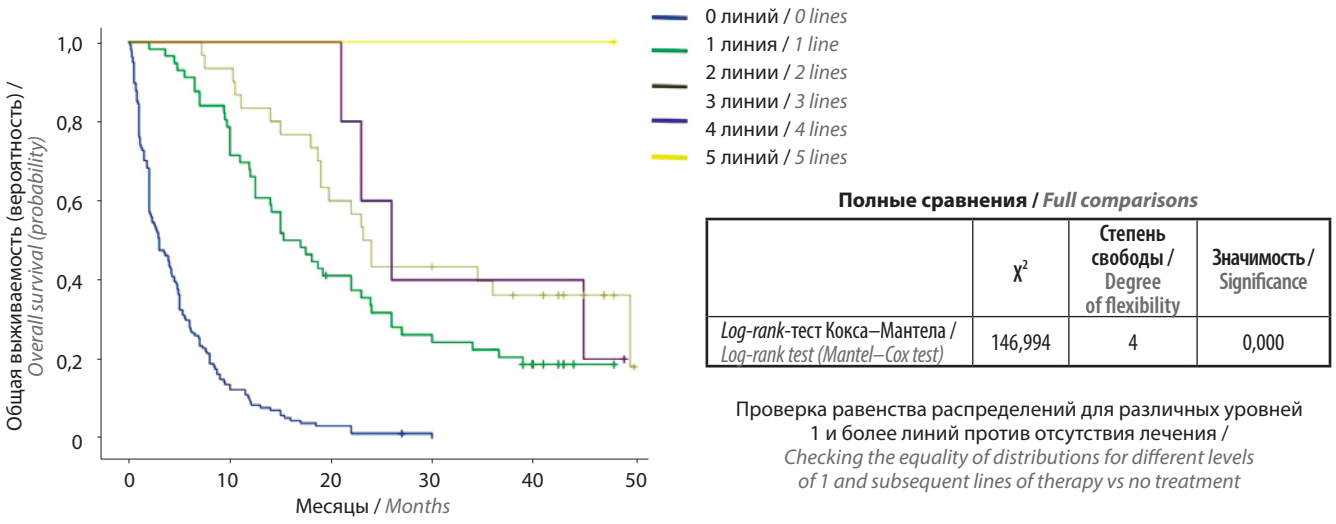


Рис. 1. *Общая выживаемость больных метастатическим раком мочевого пузыря, получавших 1 или несколько линий терапии, или без лечения (n = 246) (кривые Каплана–Майера)*

Fig. 1. *Overall survival of patients with metastatic bladder cancer who received one or more lines of therapy and those who received no treatment (n = 246) (Kaplan–Meier curves)*

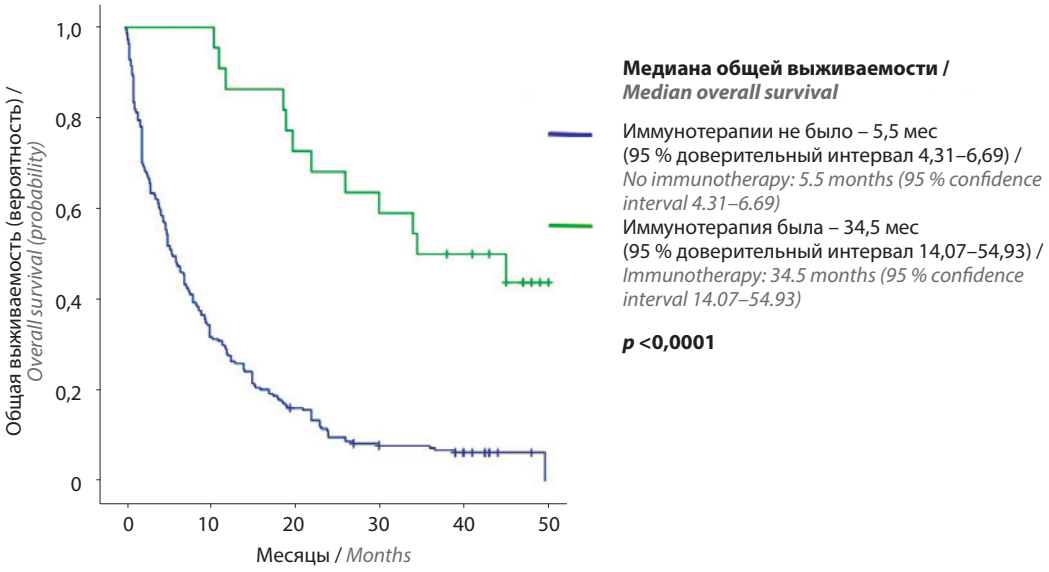


Рис. 2. *Общая выживаемость больных метастатическим раком мочевого пузыря, получавших иммунотерапию, в сравнении с общей популяцией (n = 246) (кривые Каплана–Майера)*

Fig. 2. *Overall survival of patients with metastatic bladder cancer receiving immunotherapy compared to the general population (n = 246) (Kaplan–Meier curves)*

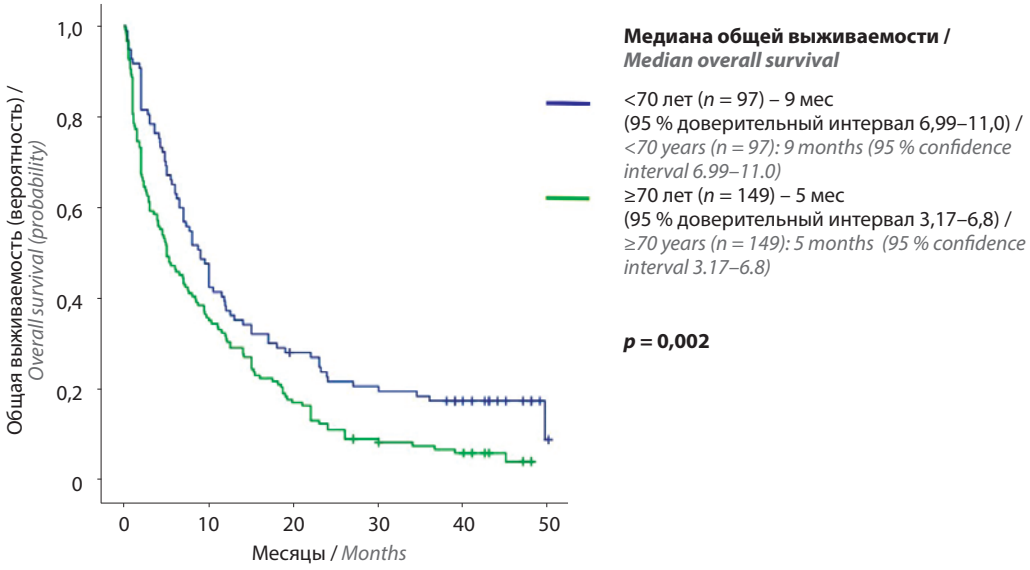


Рис. 3. *Общая выживаемость больных метастатическим раком мочевого пузыря моложе и старше 70 лет в исследовании URRU (n = 246) (кривые Каплана–Майера)*
Fig. 3. *Overall survival of patients with metastatic bladder cancer in the two age groups (<70 years and ≥70 years) in the URRU study (n = 246) (Kaplan–Meier curves)*

Обсуждение

В настоящем исследовании URRU оценивалась продолжительность жизни пациентов с мРМП в 9 репрезентативных регионах России, а также факторы, влияющие на ОВ. Информация о более чем 200 пациентах была собрана и проанализирована в представляемом регистре.

Медиана ОВ, рассчитанная по методу Каплана–Майера, в общей в популяции URRU составила 7 мес, 3-летняя ОВ – 10,6 %. Результаты исследования URRU уступают данным других стран. Так, в регистре реальной практики в Дании, включившем 952 пациента в период 2017–2019 гг., медиана ОВ составила 11,7 мес [6], в Германии в регистре с включением 435 пациентов в 2016 г. [7] – 16,1 мес, в американском регистре, содержащем информацию о 1811 пациентах за 2011–2017 гг., – 12,7 мес [5]. Следует отметить, что в этих странах все пациенты получали химиотерапию, в большинстве случаев – гемцитабин и цисплатин. Кроме этого, в США во 2-й линии терапии использовался атезолизумаб у 13 % больных. Тем не менее даже в развитых странах результаты продолжительности жизни 4–5-летней давности нельзя назвать впечатляющими, что связано с агрессивностью заболевания и только появляющейся в рекомендациях для лечения этой опухоли иммуно- и таргетной терапии. В крупном регистровом исследовании IMPACT UC с включением 18 888 пациентов в период 2014–2019 гг. было проанализировано назначение препаратов 1-й линии терапии. Авторы заключили, что комбинации на основе цисплатина чаще получали более молодые пациенты с меньшим индексом коморбидности, при этом использование именно цисплатина приводило к наилучшим показателям ОВ [8]. Следовательно, симптомы болезни, возраст и сопутствующие заболевания могут ограничивать применение значимых опций в 1-й линии терапии.

Скромные показатели ОВ в исследовании URRU объясняются назначением лекарственного лечения только у трети пациентов (37,4 %), низкой частотой применения иммунотерапии (19,6 %), редким назначением терапии 2-й и последующих линий при прогрессировании заболевания (13,6 %), отсутствием регистрации новых препаратов (авелумаба, эрдафитиниба) в России на тот момент. Те же проблемы отмечаются в других странах БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай) [9, 10], в которых только 20 % онкоурологических больных получают 2-ю линию терапии.

Внедрение новейших вариантов лекарственного лечения в 1-й линии, особенно в поддерживающей терапии, будет способствовать увеличению продолжительности жизни больных. В проспективном исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 приняли участие в общей сложности 700 пациентов, у которых заболевание не прогрессировало после индукционной химиотерапии на основе препаратов платины согласно критериям RECIST v.1.1. [11]. Пациенты были случайным образом распределены для получения или авелумаба, анти-PD-L1-антитела, вместе с наилучшей поддерживающей терапией, или только наилучшей поддерживающей терапии (контрольная группа). Первичной конечной точкой была ОВ в общей популяции и у пациентов с PD-L1-положительными опухолями. Однолетняя ОВ составила 71,3 % в группе авелумаба и 58,4 % в контрольной группе, медиана ОВ – 21,4 и 14,3 мес

соответственно (отношение рисков смерти 0,69; $p = 0{,}001$). Авелумаб также значительно продлил ОВ в популяции пациентов с PD-L1-положительными опухолями: ОВ через 1 год составила 79,1 % в группе авелумаба и 60,4 % в контрольной группе (отношение рисков 0,56; $p < 0{,}001$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,7 мес в группе авелумаба и 2,0 мес в контрольной группе в общей популяции (отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти 0,62) и 5,7 и 2,1 мес соответственно в PD-L1-положительной популяции (отношение рисков 0,56). Частота всех нежелательных явлений составила 98,0 % в группе авелумаба и 77,7 % в контрольной группе, частота нежелательных явлений III степени и выше – 47,4 и 25,2 % соответственно. Таким образом, авелумаб стал первым препаратом в 1-й линии, достоверно увеличившим ОВ. Следовательно, используя новые подходы в российской практике, можно в 3 раза увеличить продолжительность жизни пациентов с мРМП в реальной жизни.

Заключение

В заключение следует отметить, что результаты исследования URRU свидетельствуют о необходимости дальнейшего внедрения современных препаратов в реальную практику в целях значимого увеличения продолжительности жизни больных. Большинство пациентов должны получать лекарственное лечение вне зависимости от возраста. Кроме этого, была установлена достоверная корреляция увеличенной выживаемости с лечением после 1-й линии. Это важно, поскольку доступ к терапии 2-й линии в разных частях России не является одинаковым.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020;10(3s2):32. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of bladder cancer. Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Guideline by RUSSCO 2020;10(3s2):32. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32.
3. Senkus-Konefka E., Lajos G., Drumea K. et al. Challenges and recommendations for real-world evidence in oncology: focus on Central and Eastern Europe. eCancer, 2021. Available at: https://ecancer.org/en/news/21108-challenges-and-recommendations-for-real-world-evidence-in-oncology-focus-on-central-and-eastern-europe.
4. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли 2019;9(1):6–9. [Minakov S.N., Levina Yu.V.,Prostov M.Yu. Population Cancer Registry. Functionality, objectives, and existing prob-lems. Zlokachestvennye opukholi = Malig-nant Tumors 2019;9(1):6–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9.
5. Simeone J.C., Nordstrom B.L., Patel K. et al. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. Cancer Epidemiol 2019;60:121–7. DOI: 10.1016/j.canep.2019.03.013.
6. Omland L.H., Lindberg H., Carus A. et al. Real-world treatment patterns and overall survival in locally advanced and metastatic urothelial tract cancer patients treated with chemotherapy in denmark in the preimmunotherapy era: a nationwide, population-based study. Eur Urol Open Sci 2020;24:1–8. DOI: 10.1016/j.euros.2020.12.002.
7. Niegisch G., Gerullis H., Lin S.W. et al. A real-world data study to evaluate treatment patterns, clinical characteristics and survival outcomes for first- and second-line treatment in locally advanced and metastatic urothelial cancer patients in Germany. J Cancer 2018;9(8): 1337–48. DOI: 10.7150/jca.23162.
8. Bilen M.A., Xi A.D., Wong A. et al. Real-world (RW) treatment (Tx) patterns and clinical outcomes in patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) receiving first-line (1L) Tx: Results from IMPACT UC. Ann Oncol 2021;32(suppl_5):S678–724. DOI: 10.1016/annonc/annonc675.
9. Ramaswamy A., Joshi A., Noronha V. et al. Patterns of care and clinical outcomes in pati-ents with metastatic renal cell carcinoma-results from a tertiary cancer center in India. Clin Genitourin Cancer 2017;15(3):e345–55. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.09.006.
10. Bergerot P.G., Bergerot C.D., Dizman N. et al. Assessment of treatment patterns for metastatic renal cell carcinoma in Brazil. J Glob Oncol 2018;4:1–8. DOI: 10.1200/JGO.17.00113.
11. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or meta-static urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.

Вклад авторов

И.В. Тимофеев, Г.Н. Алексеева, В.В. Петкау, Р.А. Зуков, М.С. Мажбич, А.В. Семенов, Г.Б. Стаценко, О.Ю. Новикова, И.В. Зайцев, И.Л. Попова, Л.И. Гурина, М.А. Мухина, Л.Ю. Владимирова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Tsimafeyeu, G.N. Alekseeva, V.V. Petkau, R.A. Zukov, M.S. Mazhbich, A.V. Semenov, G.B. Statsenko, O.Yu. Novikova, I.V. Zaytsev, I.L. Popova, L.I. Gurina, M.A. Mukhina, L.Yu. Vladimirova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.В. Тимофеев / I.V. Tsimafeyeu: https://orcid.org/0000-0002-7357-0392

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке исследовательского гранта (Research Grant) компании «Пфайзер Инновации».
Financing. The study was funded by a Research Grant from Pfizer Innovation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол был одобрен главными исследователями каждого из исследовательских центров.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by Principle investigators in centers.

Статья поступила: 18.09.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021.
Article submitted: 18.09.2021. **Accepted for publication:** 12.10.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-110-120

CC BY 4.0

Современные основы диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой предстательной железы

В.Ю. Старцев[1], Е.В. Шпоть[2], Д.И. Кривоносов[3]

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

[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2;

[3]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19»; Россия, 192238 Санкт-Петербург, ул. Пражская, 11

Контакты: Владимир Юрьевич Старцев *doc.urolog@gmail.com*

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) признан 2-й ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужского населения развитых стран. Один из вариантов заболевания – нейроэндокринная карцинома предстательной железы (НЭКП) – проявляется в форме кастрационно-резистентного РПЖ. К отличительным проявлениям НЭКП относят низкий уровень сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), высокую потенциальную скорость метастазирования и резистентность к проведению заместительной гормональной терапии. Публикаций о возможностях диагностики и терапии данного вида опухолей в медицинской литературе крайне мало.

Цель исследования – провести обзор современных основ патогенеза, методов диагностики и лечения пациентов с НЭКП.

Материалы и методы. Изучены данные современной медицинской литературы из архивов PubMed/Crossref, из баз Elsevier и Scopus за 1991–2020 гг. Обобщены материалы по эпидемиологии и этиопатогенезу НЭКП, а также о методах диагностики и лечения пациентов с этой патологией. Проведен сравнительный анализ уровней нейроэндокринных маркеров при кастрационно-резистентном и локализованных формах РПЖ. Рассмотрены схемы комбинированной терапии НЭКП с использованием аналогов соматостатина.

Результаты. Частота обнаружения НЭКП снижена из-за стертой клинической картины и морфологических характеристик, сходных с низкодифференцированной карциномой. Основой диагностики НЭКП служит определение уровней нейрональных маркеров – хромогранина А, нейронспецифической енолазы и ряда потенциально митогенных гормонов, включая PTHrP, NT, серотонин, бомбезин, кальцитонин и тиреотропный гормон. Худший прогноз отмечен у пациентов с исходно высокими уровнями хромогранина А, что подчеркивает высокую значимость показателя для мониторинга НЭКП. Препаратом выбора при лечении пациентов с данной патологией признан аналог соматостатина октреотид-депо, использование которого в комбинации с заместительной гормональной терапией приводит в 50 % случаев к стабилизации РПЖ. При проведении терапии аналогом соматостатина в самостоятельном режиме или в случаях прогрессии опухоли на фоне химиотерапии отмечают снижение уровня ПСА в 50–60 % случаев, а стабилизацию уровня ПСА – в 41,7–53,3 %.

Заключение. Отмечено недостаточное количество рандомизированных клинических исследований НЭКП, поэтому прогноз развития данной патологии остается не до конца понятным. Использование аналогов соматостатина, наряду с таргетной терапией, является основным выбором терапии НЭКП, но требует дополнительного изучения в программе рандомизированных исследований. При получении положительного результата появится возможность шире использовать аналоги соматостатина для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭКП.

Ключевые слова: нейроэндокринная карцинома предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, хромогранин А, октреотид-депо

Для цитирования: Старцев В.Ю., Шпоть Е.В., Кривоносов Д.И. Современные основы диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой предстательной железы. Онкоурология 2021;17(3):110–20. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-110-120.

Modern principles of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate

V. Yu. Startsev[1], E.V. Shpot'[2], D.I. Krivonosov[3]

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

[2]*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;*

[3]*City Polyclinic No. 19; 11 Prazhskaya St., Saint-Petersburg 192238, Russia*

Contacts: Vladimir Yurievich Startsev *doc.urolog@gmail.com*

Background. Prostate cancer (PCa) is well-known as the 2nd leading cause of death from malignant neoplasms among the males from developed countries. One of the variants of the disease – neuroendocrine carcinoma of the prostate (NECP) – manifests itself as the form of castration-resistant PCa. Distinctive manifestations of NECP include a low level of serum prostate specific antigen (PSA), a high potential rate of metastasis, and resistance to hormone replacement therapy. There are very few medical publications on the possibilities of diagnosis and therapy of this type of tumor.

The objective of the study is to review the current foundations of pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of patients with NECP.

Materials and methods. The data of modern medical literature from the PubMed/Crossref archives, from the Elsevier and Scopus databases for 1991–2020 were studied. The materials on the epidemiology and pathogenesis of NECP, as well as the methods of diagnosis and treatment of patients with this pathology are summarized. A comparative analysis of the levels of neuroendocrine markers in castration-resistant and localized forms of PCa was carried out. The schemes of combination therapy of NECP with the use of somatostatin analogs are considered.

Results. The detection rate of NECP is reduced due to the blurred clinical picture and morphological characteristics similar to poorly differentiated carcinoma. The basis for the diagnosis of NECP is the determination of the levels of neuronal markers – chromogranin A, neuron-specific enolase, and a number of potentially mitogenic hormones, including PTHrP, NT, serotonin, bombesin, calcitonin, and thyroid-stimulating hormone. The worst prognosis was observed in patients with initially high levels of chromogranin A, which emphasizes the high significance of this indicator for monitoring NECP. The drug of choice in the treatment of patients with this pathology is the somatostatin analogue octreotide-depot, the use of which in combination with hormone replacement therapy leads to stabilization of PCa in 50 % of cases. During therapy with an analogue of somatostatin alone or in cases of tumor progression against the background of chemotherapy, a decrease in PSA level is noted in 50–60 % of cases, and PSA level stabilization – in 41.7–53.3 %.

Conclusion. We founded an insufficient number of randomized clinical trials of NECP, therefore, the prognosis of the development of this pathology remains completely unclear. The use of somatostatin analogues, along with targeted therapy, is the main choice of therapy for NECP, but requires further study in the program of randomized trials. If a positive result is obtained, it will be possible to use somatostatin analogs more widely to improve the quality and increase the life expectancy of patients with NECP.

Key words: neuroendocrine carcinoma of the prostate, castrate-resistant prostate cancer, chromogranin A, octreotide depot

For citation: Startsev V.Yu., Shpot' E.V., Krivonosov D.I. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):110–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-110-120.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) признан 2-й ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужского населения развитых стран [1]. Темпы заболеваемости РПЖ у пациентов пожилого и старческого возраста за последние 10–15 лет возросли, в том числе в России, где в 2019 г. карцинома предстательной железы впервые была верифицирована почти у 41 тыс. мужчин и лишь в 33 % случаев выявлена активно [2]. Около 50 % случаев этой патологии регистрируют у мужчин старше 60 лет только при аутопсии [3].

Большинство летальных исходов происходит из-за прогрессирования локализованной карциномы, резистентной к кастрации (кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)) [4]. Нейроэндокринная карцинома предстательной железы (НЭКП) чаще проявляется в форме КРРПЖ как результат трансформации ацинарного РПЖ после депривационной заместительной гормональной терапии [5]. Основные клинические проявления НЭКП включают низкий уровень сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), высокую потенциальную скорость метастазирования и быструю резистентность к заместительной гормональной терапии [6]. Таким образом, НЭКП относится к агрессивному варианту КРРПЖ с неблагоприятным прогнозом.

Большинство пациентов с НЭКП умирают в течение 1–2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % в структуре смертности от КРРПЖ [7, 8]. Клиническая осведомленность врачей о трансформации в НЭКП явно недостаточна. Кроме этого, повторные биопсии предстательной железы после постановки диагноза, как правило, не выполняются, что приводит к поздней диагностике НЭКП.

В настоящее время не достигнут единый консенсус среди патоморфологов в отношении НЭКП: ее морфологические характеристики сходны с низкодифференцированным РПЖ, поэтому частота обнаружения этой формы снижена [9]. В связи с распространением новых высокоэффективных лекарственных препаратов, воздействующих на андрогенные рецепторы (например, энзалутамида, MDV3100), частота НЭКП также может возрасти. Это связано с доказанным увеличением вероятности НЭКП на фоне длительного гормонального лечения.

Известно, что НЭКП нечувствительна к заместительной гормональной терапии и терапия этой формы рака существенно отличается от традиционного лечебного подхода при аденокарциноме предстательной железы [10]. При НЭКП необходимо скорейшее начало системной химиотерапии на основе этопозида с цисплатином или карбоплатином, лучевой терапии и другого потенциально эффективного лечения, включая таргетные препараты (ингибиторы киназы Aurora A, анти-EGFR или mTOR) [11, 12].

Имеется очевидный недостаток рандомизированных клинических исследований НЭКП, поэтому прогноз развития данной патологии остается не до конца понятным. Каковы же современные данные о клинико-патологических характеристиках и исходах НЭКП? Описаны ли иные, кроме общепринятых, лечебные подходы при этой форме заболевания? Для ответов на эти вопросы проведен анализ современной медицинской литературы в архивах PubMed/Crossref, в базах Elsevier и Scopus за 1991–2020 гг.

Этиопатогенез нейроэндокринной карциномы предстательной железы

В 1992 г. установлено, что эндокринно-паракринные (в англоязычной литературе – APUD) клетки расположены в протоковом и ацинарном эпителии предстательной железы. Это клетки открытого или закрытого типа, имеющие дендритные отростки [13]. Определены клетки, вырабатывающие секреторные иммунореактивные пептиды: серотонин, кальцитонин (и родственные пептиды), соматостатин (семейства бомбезина и тиреотропного гормона из бета-цепи). Эти клетки могут функционировать за счет воздействия эндокринных, паракринных, нейрокринных механизмов и играют важную регулирующую роль в период роста и дифференцировки предстательной железы, а также в секреторном процессе зрелой железы.

Нейроэндокринные клетки встречаются в виде рассеянных очагов в структуре опухоли предстательной железы, подобно их распределению в протоковых эпителиальных клетках нормальной железы [14]. Наглядно процесс формирования НЭКП представлен на рис. 1.

Нейроэндокринные клетки распределены в структуре предстательной железы в виде морфологически гетерогенных клеток с нейритоподобными отростками между эпителиальными клетками, проникающими через их мембраны. Плотность нейроэндокринных клеток часто выше в РПЖ, чем в нормальной ткани, а их частота коррелирует со степенью злокачественности опухоли, потерей чувствительности к андрогенам, APUD-активностью и неблагоприятным прогнозом. Нейроэндокринные клетки признаны немитотическими, пролиферирующие клетки обнаруживаются в непосредственной близости от них. Это позволяет предположить, что нейроэндокринные клетки обеспечивают паракринные химические реакции для окружающих клеток РПЖ.

Нейроэндокринные клетки идентифицируются по наличию нейросекреторных гранул и по их способности экспрессировать широкий спектр нейрональных маркеров, таких как хромогранин А, нейронспецифическая енолаза и ряд потенциально митогенных гормонов, включая PTHrP, NT, серотонин, бомбезин, кальцитонин и тиреотропный гормон [15, 16].

Различные факторы (клеточные, молекулярные и терапевтические), участвующие в развитии НЭКП, представлены на рис. 2.

Факторы, влияющие на клетки РПЖ, включают депривацию андрогенов, лучевую и химиотерапию. Клетки микроокружения опухоли, в том числе тучные клетки, ассоциированные с РПЖ фибробласты, макрофаги и стромальные клетки костного мозга, способствуют развитию НЭКП (см. рис. 2). Кроме этого, каналы иона кальция и изменение гомеостаза ионов кальция играют решающую роль в устойчивости к традиционной лекарственной терапии и развитию НЭКП. Экзосомы, секретируемые клетками РПЖ, также связаны с НЭКП.

Нейроэндокринные клетки чаще встречаются в РПЖ, чем в карциноме других органов мочеполовой системы. Среди НЭКП различают:

- аденокарциному с нейроэндокринной дифференцировкой (8574/3) (около 90 % случаев);
- высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль (8240/3) (новая для урологии, ранее называлась карциноидом);
- мелкоклеточный нейроэндокринный рак (8041/3);
- крупноклеточный нейроэндокринный рак (8013/3) [17].

Система гистологической градации НЭКП представлена в табл. 1.

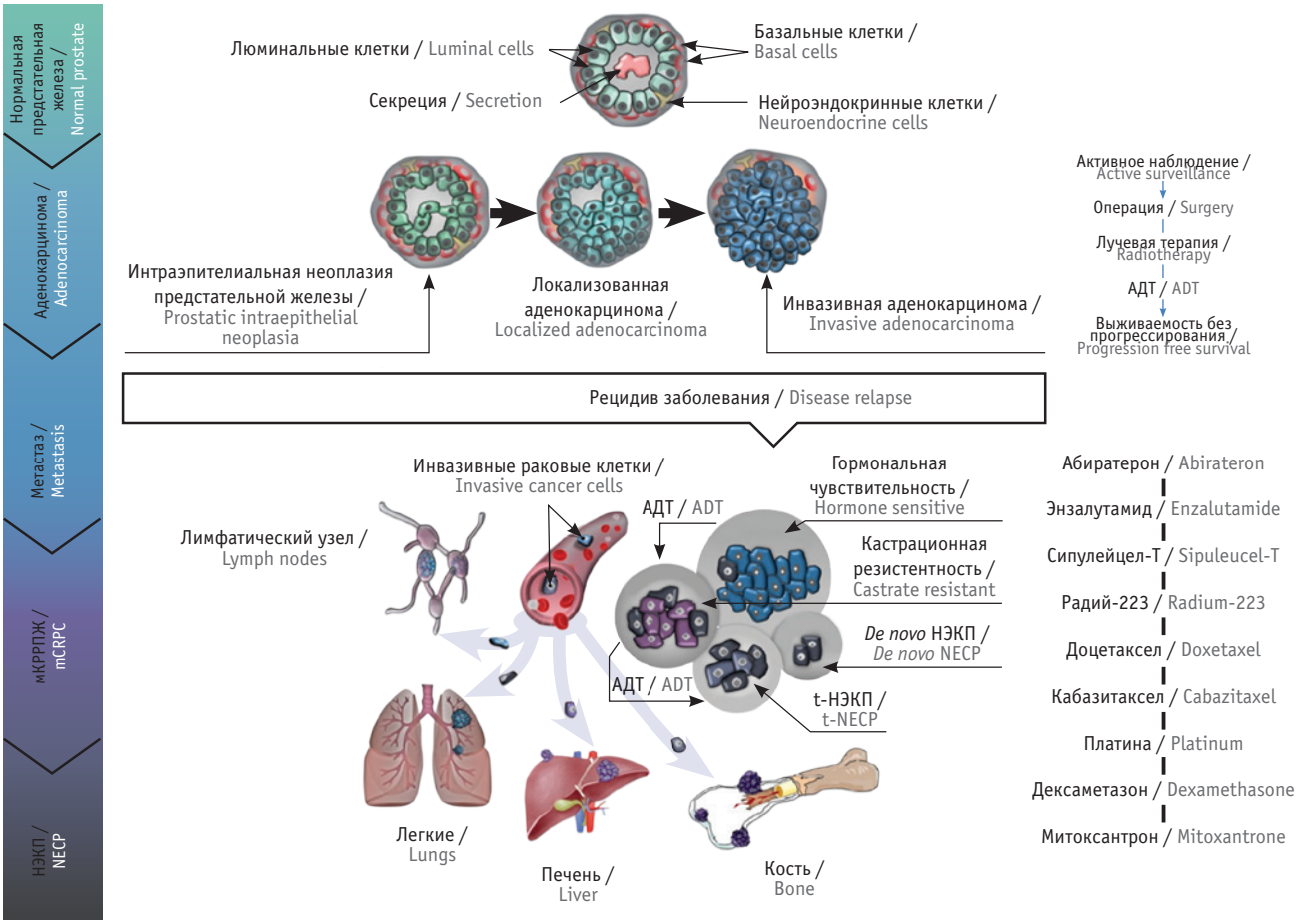


Рис. 1. *Схематический вариант развития НЭКП. Представлено развитие рака предстательной железы от нормальных эпителиальных клеток (базальных, люминальных и нейроэндокринных) до интраэпителиальной неоплазии предстательной железы, локализованной и инвазивной аденокарциномы (адаптировано из [5] с разрешения авторов). АДТ – андроген-депривационная терапия; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; НЭКП – нейроэндокринная карцинома предстательной железы*
Fig. 1. *Schematic variant of the development of NECP. The development of prostate cancer from normal epithelial cells (basal, luminal and neuroendocrine) to intraepithelial neoplasia of the prostate, localized and invasive adenocarcinoma is presented (adapted from [5] with permission of the authors). ADT – androgen deprivation therapy; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; NECP – neuroendocrine carcinoma of the prostate*

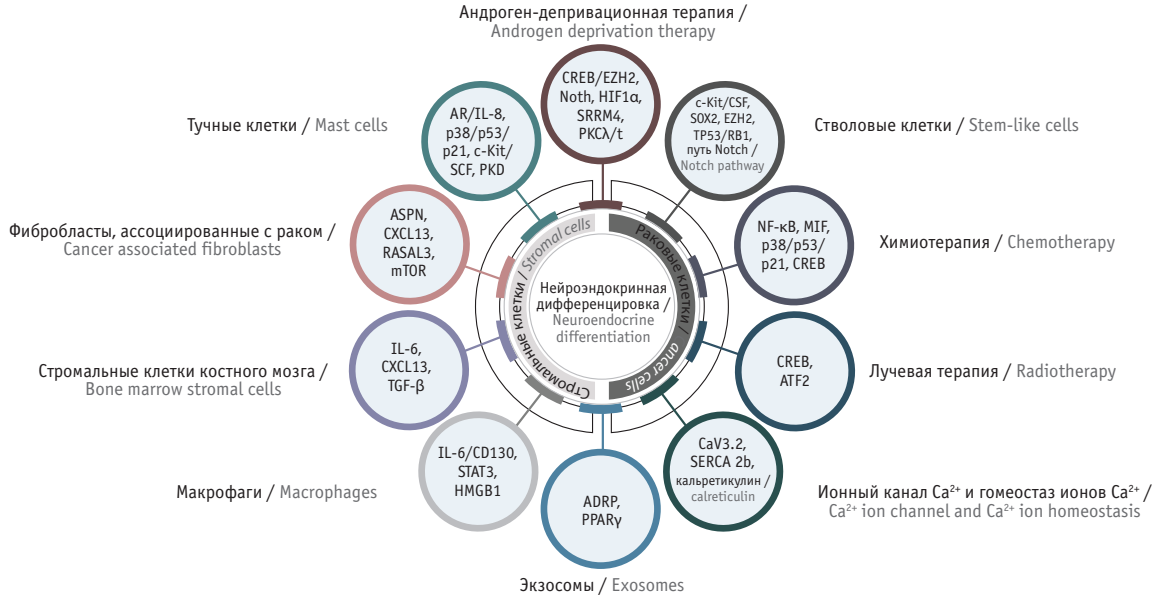


Рис. 2. *Молекулярные пути развития нейроэндокринной карциномы предстательной железы: факторы (клеточные, молекулярные, терапевтические), участвующие в нейроэндокринной дифференцировке при раке предстательной железы (адаптировано из [5] с разрешения авторов)*
Fig. 2. *Molecular pathways for the development of neuroendocrine carcinoma of the prostate: factors (cellular, molecular, therapeutic) involved in neuroendocrine differentiation in prostate cancer (adapted from [5] with permission of the authors)*

Таблица 1. *Система гистологической градации нейроэндокринных опухолей [18]*

Table 1. *System of histological gradation of neuroendocrine tumors [18]*

Степень дифференцировки нейроэндокринных клеток Degree of differentiation of neuroendocrine cells	Степень злокачественности (grade) Degree of malignancy (grade)	Митотическая активность (×10 полей зрения) Mitotic activity (×10 fields of view)	Ki-67, %
Высокая High	1	<2 митозов; некроз отсутствует <2 mitosis; there is no necrosis	≤2
	2	2–20 митозов; небольшие очаги некроза 2–20 mitosis; small foci of necrosis	3–20
Низкая (мелко- и крупноклеточная карцинома) Low (small- and large-cell carcinoma)	3	>20 митозов; обширные некрозы >20 mitosis; extensive necrosis	≥20

Морфологические изменения клеток предстательной железы при нейроэндокринной карциноме

Установлено, что НЭКП может быть индуцирована агентами, увеличивающими внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата [19]. В процессе изучения НЭКП в 2009 г. был проведен ряд исследований по воздействию эпидермального фактора роста (EGF) на клетки DU145 и PC-3 КРРПЖ [20]. После стимуляции EGF эти группы клеток проявляли более высокую устойчивость к цисплатину, существенно снижалась доля клеток DU145 в фазе G_1 и возрастала экспрессия нейронспецифической енолазы, маркера индукции НЭКП. Таким образом, сделан вывод о том, что НЭКП участвует в химиорезистентности, индуцированной EGF.

Мелкоклеточные НЭКП, как правило, теряют экспрессию андрогеновых рецепторов, могут терять гены-супрессоры опухолей RB1, TP53 и PTEN и связаны с плохим прогнозом. H. Kaur и соавт. показали, что дифференцировка нейроэндокринных клеток при первичном РПЖ («первичная нейроэндокринная дифференцировка») морфологически и клинически различается с мелкоклеточной НЭКП [20].

В 2020 г. проведена оценка уровней хромогранина А и нейронспецифической енолазы и их изменения на разных стадиях РПЖ [16]. Проанализированы 1095 образцов сыворотки (n = 395) в 3 группах: локализованный РПЖ после радикальной простатэктомии (n = 157); терапия доцетакселом и абиратероном/энзалутамидом (95 и 143 пациентов с метастатическим КРРПЖ и КРРПЖ соответственно). Повышение уровней нейроэндокринных маркеров при КРРПЖ в 2–3 раза по сравнению с локализованными формами РПЖ подтвердило наличие НЭКП. Был отмечен худший прогноз у пациентов с исходно высокими уровнями хромогранина А с дальнейшим его повышением во время лечения абиратероном и энзалутамидом, что подчеркивает высокую прогностическую значимость маркера для мониторинга КРРПЖ [16].

В 2019 г. ретроспективно исследованы данные 449 пациентов с НЭКП (352 случая с «чистой» нейроэндокринной дифференцировкой и 97 случаев НЭКП по сравнению с 408 629 случаями РПЖ за период лечения 2010–2015 гг.) [21]. При НЭКП отмечена более высокая частота висцерального метастазирования (в головной мозг, легкие и печень – 4,58; 26,72 и 36,64 % соответственно), но меньшая частота традиционного костного поражения (65,65 %) по сравнению со случаями РПЖ. У пациентов с НЭКП продемонстрировано уменьшение показателя общей выживаемости (ОВ) (медиана 10 мес) по сравнению с больными РПЖ (медиана не достигнута). Отношение рисков для ПСА ≤4,0 нг/мл составило 2,24 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,11–4,55; p = 0,025) в группе «чистой» нейроэндокринной дифференцировки и 1,57 (95 % ДИ 1,11–2,23; p = 0,011) в группе НЭКП.

В другом исследовании у пациентов с НЭКП (n = 476) было отмечено снижение показателя ОВ до 17,6 мес (95 % ДИ 15,3–19,9 мес), у пациентов с КРРПЖ этот показатель составил 23,6 мес (95 % ДИ 21,3–25,9 мес; *log-rank* p = 0,001), при наличии метастазов – 15,7 мес (95 % ДИ 13,3–18,0 мес) и у пациентов с компонентом НЭКП – 9,7 мес. Отмечен более высокий риск смерти пациентов с НЭКП в возрасте 65 лет и старше (отношение рисков 1,35; 95 % ДИ 1,08–1,69) и с уровнем ПСА ≤2,5 нг/мл [22].

Возможности лекарственного воздействия на нейроэндокринную карциному предстательной железы с позиции доказательной медицины

Описаны возможности лечения РПЖ при наличии нейроэндокринной дифференцировки клеток с применением антагонистов бомбезина [22] и ингибиторов серотонина [23]. К менее изученным препаратам, потенциально способным найти свое место в лечении НЭКП, относятся энзалутамид, ингибиторы mTOR (эверолимус) и блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста (сунитиниб). В 2015 г. в исследовании I фазы при использовании комбинации эверолимус + доцетаксел у 5 из 12 пациентов удалось добиться снижения уровня ПСА ≥50 %. Применение сунитиниба позволило увеличить время до прогрессирования заболевания до 11,4 мес по сравнению с плацебо (5,5 мес) (p <0,001) [24, 25].

В дополнение к традиционно широко используемой химиотерапии при НЭКП рассматривают варианты применения абиратерона при НЭКП, резистентной к химиотерапии, с оценкой показателей хромогранина А и нейронспецифической енолазы. В исследовании B. Dong и соавт. четкой корреляции использования абиратерона и ОВ пациентов не получено [26]. Опубликовано недостаточно данных о лечении пациентов с НЭКП путем подавления иммунных контрольных точек. Так, в исследование IB фазы KEYNOTE-158 не были включены пациенты с НЭКП [27].

В 1991 г. отмечено, что патогенетически оправданным лечением НЭКП служит использование аналогов соматостатина. Аденокарцинома предстательной железы с фокусами нейроэндокринной дифференцировки экспрессирует рецепторы к соматостатину, которые, возможно, ингибируют секрецию и рост НЭКП [28]. В свете современных представлений о терапии НЭКП определены несколько типов лекарственных агентов, применяемых в данной области.

Аналоги соматостатина подавляют гормональную секрецию НЭКП, позволяют избежать гормональных вспышек до, во время и после хирургического вмешательства, воздействуют на темпы роста опухоли благодаря антипролиферативному эффекту. Рассматривают 2 основные лечебные формы аналогов соматостатина: короткодействующие (вводятся каждые несколько часов подкожно (октреотид)) и с эффектом длительного действия (вводятся каждые 4 нед внутримышечно (сандостатин ЛАР, октреотид-депо) или глубоко внутрикожно (ланреотид).

Интерферон реализуется за счет комбинации с аналогами соматостатина или в качестве 2-й ступени воздействия. Воздействие интерферона сопровождается перечнем побочных реакций, что ограничивает применение препаратов. Подобный подход разделяют не все специалисты.

Соматостатин – нейропептид, продуцируемый паракринными клетками слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта и различных участков нервной системы, играет важную роль в контроле аутокринных, паракринных и эндокринных функций [29]. Помимо контроля гормональной секреции на уровне гипоталамуса он контролирует секрецию гормонов гипофиза, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (тиреотропного гормона, инсулина, глюкагона, желудочной кислоты). Подавляет перистальтику и абсорбцию в кишечнике, сократимость сосудов и пролиферацию клеток, а также является нейротрансмиттером, регулирующим локомоторную активность и когнитивные функции человека [30]. Особые рецепторы на нормальных клетках-хозяевах позволяют аналогам соматостатина проявлять биологическую активность посредством 5 подтипов рецепторов (SSTR1–5) с учетом специфических рецепторов (табл. 2).

Противоопухолевая активность соматостатина *in vivo* и *in vitro* проявляется посредством реакции с G-белком, воздействующим на рецепторы клеток-мишеней [30] и рецепторы SSTR опухолевых клеток [31]. Основные внутриклеточные эффекты – ингибирование аденилатциклазы; активация каналов калия/кальция, белковых фосфатаз и внутриклеточной тирозинфосфатазы; косвенное антипролиферативное действие на опухоли за счет ингибирования факторов роста и ангиогенеза. Антипролиферативная активность аналогов соматостатина продемонстрирована в исследованиях злокачественных новообразований молочной железы, почек, легкого, предстательной железы, шейки матки и толстой кишки *in vitro* [30], что непосредственно связано с ингибированием сигнальных путей роста клеток или косвенно с воздействием через SSTR на нормальные клетки-хозяева.

Экспрессия SSTR при РПЖ продемонстрирована *in vivo* и *in vitro* в ряде исследований [32–36]. Прямые и косвенные механизмы противоопухолевой активности аналогов соматостатина описаны в литературе [33, 37] и приведены в табл. 3.

Единственным аналогом соматостатина, рекомендованным для использования при КРРПЖ, является октреотид-депо. C.S. Mitsiades и соавт. рандомизировали 38 больных метастатическим КРРПЖ стадии D3 с резистентностью к аналогам гонадотропин-рилизинг гормона на 2 группы: 1) терапия комбинацией золедроновая кислота + октреотид + дексаметазон; 2) монотерапия золедроновой кислотой. Безрецидивная выживаемость в группах составила 7 и 1 мес, ОВ – 12 и 9 мес соответственно [36]. В 2014 г. R.M. D'Angelillo и соавт. сообщили об эффективности аналога соматостатина в комплексе с заместительной гормональной терапией при КРРПЖ (n = 10): снижение уровня хромогранина А зафиксировано у 9, снижение уровня

Таблица 2. *Использование аналогов соматостатина в соответствии с чувствительностью рецепторов и специфичностью тканей [32]*

Table 2. *Use of somatostatin analogs, according to receptor sensitivity and tissue specificity [32]*

Аналоги соматостатина Somatostatin analogs	Подтипы рецепторов Receptor subtypes	Органы-мишени Target-organs
Октреотид, RC-160 (вапреотид), ланреотид (BIM23014) Octreotide, RC-160 (vapreotide), lanreotide (BIM23014)	SSTR2, SSTR5	Кора головного мозга, гипофиз, надпочечники, гипоталамус Cortex, pituitary gland, adrenal glands, hypothalamus
SOM230	SSTR1–3, SSTR5	Кора головного мозга, миндалина, желудочно-кишечный тракт, мозг, мозжечок, гипофиз, гипоталамус Cortex, amygdala, gastrointestinal tract, brain, cerebellum, pituitary gland, hypothalamus
Woc-4D, JDL, BIM23066	SSTR2	Кора головного мозга, гипофиз, надпочечники Cortex, pituitary gland, adrenal glands
CH-275, TT2–32	SSTR1	Кора головного мозга, миндалина, желудочно-кишечный тракт Cortex, amygdala, gastrointestinal tract
BIM23056	SSTR3	Мозг, мозжечок, гипофиз Brain, cerebellum, pituitary gland
BIM23052, L-362855	SSTR5	Мозг, гипоталамус, гипофиз Brain, hypothalamus, pituitary gland
KE108	Все SSTR All SSTR	Дополнительно – сердце, островки Лангерганса Additional – heart, islands of Langerhans

Таблица 3. *Механизмы противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина*

Table 3. *Mechanisms of antitumor effect somatostatin analogs*

Прямой механизм Direct mechanism	Непрямой механизм Indirect mechanism
Активация фосфотирозинфосфатазы Activation of phosphotyrosine phosphatase	Ингибирование факторов роста экзокринной и эндокринной секреции (эпидермальный фактор роста, базальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста 1–2, инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста) Inhibition of exocrine and endocrine growth factors (epidermal growth factor, basal fibroblast growth factor, insulin-like growth factor 1–2, insulin-like protein binding growth factor)
Ингибирование тирозинкиназы Tyrosine kinase inhibition	Иммуномодулирующие эффекты: пролиферация лимфоцитов, синтез иммуноглобулина, ингибирование кластеров дифференцировки 4 + Т-клеток, осуществляющих синтез интерферона γ Immunomodulatory effects: proliferation of lymphocytes, synthesis of immunoglobulin, inhibition of clusters of differentiation-4 + T cells that synthesize interferon-γ
Торможение G1 в клеточном цикле путем снижения регуляции фосфорилирования Inhibition of G1 in the cell cycle by reducing the regulation of phosphorylation	Ингибирование ангиогенеза опухоли (этот эффект опосредуется преимущественно через SSTR2 и в меньшей степени SSTR1 и SSTR4) Inhibition of tumor angiogenesis (this effect is mediated mainly through STR2 and to a lesser extent SSTR1 and SSTR4)
Приостановление клеточного цикла за счет активации Ras/митогенактивированной протеинкиназы Suspension of the cell cycle due to the activation of Ras/mitogen-activated protein kinase	Ингибирование миграции и адгезии фибробластов и моноцитов Inhibition of migration and adhesion of fibroblasts and monocytes
Апоптоз раковых клеток путем внутриклеточной ацидификации, активации эндонуклеазы и индуцирования p53-Bax Cancer cell apoptosis by intracellular acidification, endonuclease activation, and p53-Bax induction	
Ингибирование митогенных гормонов, факторов роста и цитокинов за счет подавления образования циклического аденозинмонофосфата и кальция Inhibition of mitogenic hormones, growth factors, and cytokines by inhibiting the formation of cyclic adenosine monophosphate and calcium	

ПСА – у 8 пациентов, полный или частичный ответ/стабилизация КРРПЖ достигнут более чем в 50 % случаев [38]. Результаты исследования PROMID продемонстрировали четкое влияние октреотида-депо на время прогрессии опухоли и стабилизацию НЭКП по сравнению с плацебо [39].

Важная роль в вопросе изучения механизма воздействия октреотида-депо принадлежит российским ученым. В многочисленных публикациях и метаанализах продемонстрирована эффективность пролонгированных форм октреотида в клинической практике у больных КРРПЖ [40–42].

Б.Я. Алексеев и соавт. использовали комбинацию октреотид-депо 20 мг + дексаметазон у больных до 1-й линии химиотерапии (n = 36; 1-я группа) и у больных с прогрессированием после химиотерапии доцетакселом (n = 30; 2-я группа). Среднее количество курсов в 1-й группе составило 6,8 (1–15), во 2-й – 5,9 (2–16). Получено снижение уровня ПСА >50 и >80 % в 1-й группе в 38,9 и 16,7 % случаев, во 2-й группе – в 26,7 и 6,7 % случаев соответственно. Стабилизация уровня ПСА наблюдалась у 41,7 и 53,3 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно с наибольшим клиническим эффектом у больных 1-й группы [40].

Д.И. Ганов и С.А. Варламов при использовании аналогичной схемы терапии (n = 15) отмечали снижение уровня ПСА у 60 % больных, стабилизацию – у 26,7 %, прогрессирование – у 13,3 %. Болевой синдром купирован в 80 % случаев, токсичность не превысила степень тяжести категории 3, а средний период времени до прогрессирования КРРПЖ составил 8 мес [42].

А.В. Сивков и соавт. использовали октреотид-депо у 13 пациентов с КРРПЖ. Ответ на комбинированную терапию отмечен у 8 (61,5 %) пациентов: у 4 пациентов (1-я группа) наблюдалось снижение уровня ПСА ≥50 %, у 4 пациентов (2-я группа) – снижение уровня ПСА <50 % или его стабилизация. У 5 (38,5 %) пациентов ответа на лечение не зафиксировано. Уровень сывороточного хромогранина А снизился у 12 (92 %) пациентов: в 1-й группе – на 57 %, во 2-й – на 27 % (p <0,01). На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы: 1) уровень сывороточного хромогранина А снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию октреотидом-депо, что указывает на адекватность лечения КРРПЖ с учетом статуса нейроэндокринных клеток; 2) у пациентов 2-й группы с меньшим ответом по степени и длительности снижения уровня ПСА отмечена меньшая степень снижения уровня хромогранина А; 3) сывороточный хромогранин А – важный показатель выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности НЭКП, с использованием пролонгированной формы октреотида-депо [43].

В наиболее крупном российском исследовании (2014 г.) была проведена оценка эффективности комбинации октреотид-депо + дексаметазон после кастрации (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. В 1-ю группу включены 36 пациентов с бессимптомным КРРПЖ (средний возраст 68,8 ± 7,7 года; уровень ПСА 120,3 ± 200,9 нг/мл), которым химиотерапия не проводилась. Во 2-ю группу вошли 30 больных КРРПЖ (средний возраст 66,3 ± 5 года; уровень ПСА 414,5 ± 801,4 нг/мл) с прогрессией опухоли после лечения доцетакселом. В группах наблюдались достоверные различия только по уровню ПСА (p = 0,0014) [44]. Больные обеих групп получали октреотид-депо 20 г внутримышечно через 28 дней + дексаметазон 4 г (со снижением дозы ежемесячно на 1 г) с продолжением заместительной гормональной терапии (агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона или орхидэктомия) до прогрессирования заболевания (увеличение размеров метастатических очагов, или появление новых, или 3 последовательных повышений уровня ПСА). В 1-й и 2-й группах медиана до прогрессирования заболевания составила 7 (2–13) и 5 (1–10) мес соответственно (p = 0,43). Снижение уровня ПСА ≥50 % отмечено у 14 (38,9 %) и 8 (26,7 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно (p = 0,29). У 6 (16,7 %) больных 1-й группы и у 2 (6,7 %) пациентов 2-й группы наблюдалась редукция уровня ПСА ≥80 % (p = 0,22). Различия медианы времени до биохимического прогрессирования были статистически незначимы. Стабилизация (снижение уровня ПСА <50 %) и прогрессирование (рост уровня ПСА) заболевания отмечены у 15 (41,7 %) и 7 (19,4 %) пациентов 1-й группы и у 16 (53,3 %) и 6 (20 %) больных 2-й группы соответственно (p >0,05). Прием октреотида-депо не сопровождался серьезными токсическими реакциями: транзиторная гипергликемия наблюдалась у 3 пациентов [44].

При использовании октреотида-депо у 52 пациентов с НЭКП получены результаты, позволившие заключить, что применение аналога соматостатина пролонгированного действия (октреотид-депо) на фоне заместительной гормональной терапии приводит к достижению объективного ответа, позволяя отодвинуть сроки начала химиотерапии или других дорогостоящих методов лечения КРРПЖ. Отмечена большая эффективность октреотида-депо 30 г: почти у 80 % больных зафиксирован положительный ответ на лечение (снижение или стабилизация уровня ПСА, симптоматический эффект) с удовлетворительным профилем переносимости [45].

Обсуждение

Применение антиандрогенов для гормональной депривации у больных РПЖ способно усиливать нейроэндокринную дифференцировку и распространение раковых клеток, что может проявляться посредством различных механизмов, включая изменение пула

стволовых клеток в структуре опухоли предстательной железы [46].

Исследования по применению пептидов привлекают все больший интерес в клинической практике. Эти молекулы могут быть адаптированы в целях биосовместимости с одновременным избирательным и мощным терапевтическим эффектом. Несмотря на проблемы, связанные с расширением масштабов и лицензированием пептидных продуктов, их обширный клинический потенциал отражается в уже существующих на рынке терапевтических препаратах на основе 60 пептидных формул, а также 500 продуктов, проходящих различные этапы внедрения [47, 48].

Часть современных исследований направлена на улучшение биостабильности пептидов, что достигается с помощью ряда механизмов, таких как замена естественных энантиомеров L-аминокислот на формы D-аминокислот, изменение структуры липидов, создание новых пептидомиметиков, проведение N-метилирования, циклизации и эксплуатации систем-носителей клеток. Разработка самоорганизующихся пептидов прокладывает путь для пептидных композиций с замедленным высвобождением, что позволяет вывести на рынок один из лицензированных продуктов, эффективный при КРРПЖ,– октреотид-депо [49]. Универсальность и перестраиваемость продуктов на основе пептидов приводит к увеличению их применения на практике, однако их более широкое внедрение пока под большим вопросом в связи с отсутствием результатов рандомизированных исследований [50].

По результатам большинства исследований о влиянии аналогов соматостатина при КРРПЖ с небольшой выборкой пациентов с поздней стадией заболевания или с метастатическим процессом отмечен ограниченный противоопухолевый эффект [51]. Спектр терапии НЭКП не ограничивается использованием аналогов соматостатина, особенно при метастатическом КРРПЖ. Повышение уровней сывороточных маркеров (хромогранина А, нейронспецифической енолазы) до начала лечения при метастатическом РПЖ может указывать на перспективы использования абиратерона [49]. Однако статистически значимое уменьшение костных болей и повышение статуса Карновского у пациентов с метастатическим КРРПЖ позволяют говорить о комбинированном лечении с октреотидом-депо как о привлекательном варианте терапии [51].

В настоящее время активно проводится изучение молекулярного статуса НЭКП с принятием решения о выборе терапии на основе выявленных нарушений репарации генома [52].

Заключение

Использование аналогов соматостатина остается основным выбором симптоматической терапии НЭКП. При воздействии этой группы препаратов отмечаются улучшение контроля над клиническими проявлениями и стабилизация заболевания и в небольшом числе случаев – уменьшение размера опухоли. Указанные эффекты пептидов весьма привлекательны, особенно для пациентов с КРРПЖ, у которых возможности применения терапевтических опций сведены к минимуму.

Целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности аналогов соматостатина при НЭКП. Положительные результаты дадут возможность говорить об этом классе препаратов как о методе выбора при НЭКП и включить их в список клинических рекомендаций. Дальнейшее развитие данного научно-практического направления и рандомизация наблюдений позволят более широко использовать аналоги соматостатина для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭКП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Desantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 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, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Kvåle R., Auvinen A., Adami H.O. et al. Interpreting trends in prostate cancer. incidence and mortality in the five Nordic countries. J Natl Cancer Inst 2007;99(24):1881–7. DOI: 10.1093/jnci/djm249.
4. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
5. Patel G.K., Chugh N., Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer-an intriguing example of tumor evolution at play. Cancers (Basel) 2019;11(10):1405. DOI: 10.3390/cancers11101405.
6. Старцев В.Ю., Воробьев Н.В., Беспалова Е.В и др. Нейроэндокринные опухоли предстательной железы: от морфологии к современному лечебному подходу. М.: Фарм-синтез, 2018. 51 с. [Startsev V.Yu., Vorobyov N.V., Bespalova E.V. et al. Neuroendocrine prostate tumors: from morphology to a modern treatment approach. Moscow: Farm-sintez, 2018. 51 p. (In Russ.)].
7. Conteduca V., Oromendia C., Eng K. et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. Eur J Cancer 2019;121:7–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.011.
8. Hu J., Han B., Huang J. Morphologic spectrum of neuroendocrine tumors

of the prostate: an updated review. Arch Pathol Lab Med 2020;144(3):320–5. DOI: 10.5858/arpa.2019-0434-RA.
9. Zhang Q., Han Y., Zhang Y. et al. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases. Front Oncol 2021;10:571308. DOI: 10.3389/fonc.2020.571308.
10. Puca L., Vlachostergios P.J., Beltran H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: emerging biology, models, and therapies. Cold Spring Harb Perspect Med 2019;9(2):a030593. DOI: 10.1101/cshperspect.a030593.
11. Vlachostergios P.J., Papandreou C.N. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. Front Oncol 2015;5:6 DOI: 10.3389/fonc.2015.00006.
12. Sant'Agnese P.A. di Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992;23(3):287–96. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90110-o.
13. Cox M.E., Deeble P.D., Lakhani S., Parsons S.J. Acquisition of neuroendocrine characteristics by prostate tumor cells is reversible: implications for prostate cancer progression. Cancer Res 1999;59(15):3821–30.
14. Humez S., Monet M., Legrand G. et al. Epidermal growth factor-induced neuroendocrine differentiation and apoptotic resistance of androgen-independent human prostate cancer cells. Endocr Relat Cancer 2006;13(1):181–95. DOI: 10.1677/erc.1.01079.
15. Szarvas T., Csizmarik A., Fazekas T. et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2021;127(1):44–55. DOI: 10.1111/bju.15086.
16. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4rd edn. Lyon: IARC, 2016. Pp. 172–175.
17. 1Schron D.S., Gipson T., Mendelsohn G. The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate. An immunohistochemical study. Cancer 1984;53(11):2478–80. DOI: 10.1002/1097-0142(19840601)53:11<2478: aid-cncr2820531119>3.0.co;2-q.
18. Yuan T.C., Veeramani S., Lin F.F. et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. Endocr Relat Cancer 2006;13(1):151–67. DOI: 10.1677/erc.1.01043.
19. Li Y., Chen H.Q., Chen M.F. et al. Neuroendocrine differentiation is involved in chemoresistance induced by EGF in prostate cancer cells. Life Sci 2009;84(25–26):882–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.03.021.
20. Kaur H., Samarska I., Lu J. et al. Neuroendocrine differentiation in usual-type prostatic adenocarcinoma: molecular characterization and clinical significance. 2020;80(12):1012–23. DOI: 10.1002/pros.24035.
21. Wang J., Xu W., Mierxiati A. et al. Low-serum prostate-specific antigen level predicts poor outcomes in patients with primary neuroendocrine prostate cancer. Prostate 2019;79(13):1563–71. DOI: 10.1002/pros.23878.
22. Mahmoud S., Staley J., Bogden A. et al. Bombesin analogues inhibit growth of small cell lung cancer *in vitro* and *in vivo*. Cancer Res 1991;51(7):1798–802.
23. Hoosein N.M., Logothetis C.J., Chung L.W. Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. J Urol 1993;149(5):1209–13. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36349-8.
24. Courtney K.D., Manola J.B., Elfiky A.A. et al. A phase I study of everolimus and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2015;13(2):113–23. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.08.007.
25. Dang Q., Li L., Xie H. et al. Anti-androgen enzalutamide enhances prostate cancer neuroendocrine (NE) differen-tiation via altering the infiltrated mast cells → androgen receptor (AR) → miRNA32 signals. Mol Oncol 2015;9(7):1241–51. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.02.010.
26. Dong B., Fan L., Wang Y. et al. Influence of abiraterone acetate on neuroendocrine differentiation in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2017;77(13):1373–80. DOI: 10.1002/pros.23397.
27. Strosberg J.R., Mizuno N., Doi T. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study. Clin Cancer Res 2020;26(9):2124–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3014.
28. Wynik D., Bloom S.R. The use of long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. J Endocrin Metab 1991;73(1): 1–3. DOI: 10.1210/jcem-73-1-1.
29. Weckbecker G., Raulf F., Stolz B., Bruns C. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. Pharmacol Ther 1993;60(2):245–64. DOI: 10.1016/0163-7258(93)90009-3.
30. Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family. Front Neuroendocrinol 1999;20(3):157–98. DOI: 10.1006/frne.1999.0183.
31. O'Byrne K.J., Schally A.V., Thomas A. et al. Somatostatin, its receptors and analogs, in lung cancer. Chemotherapy 2001;47(Suppl 2):78–108. DOI: 10.1159/000049163.
32. Vainas I.G. Octreotide in the management of hormone-refractory prostate cancer. Chemotherapy 2001;47(Suppl 2): 109–126. DOI: 10.1159/000049164.
33. Koutsilieris M., Mitsiades C., Dimopoulos T. et al. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5729–36. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8119.
34. Gonzalez-Barcena D., Schally A.V., Vadillo-Buenfil M. et al. Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analogue RC-160 (vapreotide) at the time of relapse. Prostate 2003;56(3):183–91. DOI: 10.1002/pros.10232.
35. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D. et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexmethasone *versus* chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized Phase II study. Urology 2004;63(1):120–5. DOI: 10.1016/j.urology.2003.08.041.
36. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D. et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zolendronate *vs* zolendronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. Anticancer Res 2006;26(5B):3693–700.
37. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. Pharmacol Ther 2004;102(1):61–85. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.02.002.
38. D'Angelillo R.M., Greco C., Fiore M. et al. Somatostatin analogs and disease control in castration-resistant prostate cancer: different biological behavior? Case series and review of the literature. Tumori 2014;100(3):249–53. DOI: 10.1700/1578.17192.
39. Imhof A., Brunner P., Marincek N. et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. J Clin Oncol 2011;29(17):2416–23. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873.
40. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Нюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–88 [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nyushko K.M. The role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;2:84–8. (In Russ.)].

41. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия 2013;19(2):22–6. [Gritskevich A.A., Mishulin S.V., Rusakov I.G. Somatostatin analogues in the treatment of castration-resistant prostate cancer. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;19(2):22–6. (In Russ.)].
42. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of using octreotide in patients with castration-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;(4):71–3. (In Russ.)].
43. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З. и др. Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом. Эффективная фармакотерапия 2013;24:3–6. [Sivkov A.V., Efremov G.D., Rabinovich E.Z. et al. Determination of treatment tactics for patients with prostate cancer with a proven neuroendocrine status. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;24:3–6. (In Russ.)].
44. Андрианов А.Н., Калпинский А.С., Крашенинников А.А. и др. Новые возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Эффективная фармакотерапия 2014;37:6–10. [Andrianov A.N., Kalpinsky A.S., Krasheninnikov A.A. et al. New possibilities of therapy of patients with castration-refractory prostate cancer. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2014;37:6–10. (In Russ.)].
45. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А. и др. Аналог соматостатина пролонгированного действия октреотид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы: 20 или 30 мг? Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(5):52–5. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskevich A.A. et al. Prolonged-acting somatostatin analog octreotide in patients with castration-resistant prostate cancer: 20 or 30 mg? Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2014;(5):52–5. (In Russ.)].
46. Niu Y., Guo C., Wen S. et al. ADT with antiandrogens in prostate cancer induces adverse effect of increasing resistance, neuroendocrine differentiation and tumor metastasis. Cancer Lett 2018;439:47–55. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.09.020.
47. Rafferty J., Nagaraj H., McCloskey A.P. et al. Peptide therapeutics and the pharmaceutical industry: barriers encountered translating from the laboratory to patients. Curr Med Chem 2016;23(37):4231–59. DOI: 10.2174/0929867323666160909155222.
48. Zhu S., Oremo J.A., Li S. et al. Synergistic antitumor activities of docetaxel and octreotide associated with apoptotic-upregulation in castration-resistant prostate cancer. PLoS One 2014;9:e91817. DOI: 10.1371/journal.pone.0091817.
49. Alshalalfa M., Liu Y., Wyatt A.W. et al. Characterization of transcriptomic signature of primary prostate cancer analogous to prostatic small cell neuroendocrine carcinoma. Int J Cancer 2019;145(12):3453–61. DOI: 10.1002/ijc.32430.
50. Fan L., Yang Y., Chi C. et al. Neuroendocrine differentiation markers guide treatment sequence selection in metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2019;79(6):567–73. DOI: 10.1002/pros.23762.
51. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;(1):73–6. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A. The possibilities of somatostatin analogues in the treat-ment of castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012;(1):73–6. (In Russ.)].
52. Brown L.C., Halabi S., Schonhoft J.D. et al. Circulating tumor cell chromosomal instability and neuroendocrine phenotype by immunomorphology and poor outcomes in men with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide. Clin Cancer Res 2021;27(14):4077–88. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3471.

Вклад авторов
В.Ю. Старцев: генерация идеи исследования, постановка задачи исследования, написание текста статьи;
Е.В. Шпоть: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Д.И. Кривоносов: выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи.
Authors' contributions
V.Yu. Startsev: generating of research idea, setting a research problem, article writing;
E.V. Shpot': reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
D.I. Krivonosov: performing routine work to organize the material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: https://orcid.org/0000-0003-1243-743X
Е.В. Шпоть / E.V. Shpot': https://orcid.org/0000-0003-1121-9430
Д.И. Кривоносов / D.I. Krivonosov: https://orcid.org/0000-0001-7687-8205

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: 08.06.2021. **Принята к публикации:** 30.08.2021.
Article submitted: 08.06.2021. **Accepted for publication:** 30.08.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128

CC BY 4.0

Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии

К.К. Рамазанов[1], К.Б. Колонтарев[1], Г.П. Генс[2], А.В. Говоров[1], А.О. Васильев[1, 3, 4], А.В. Садченко[3, 4], А.И. Алавердян[1], Р.В. Строганов[1, 3, 4], К.С. Скрупский[3], Ю.А. Ким[3], А.А. Ширяев[3], Д.Ю. Пушкарь[1]

[1]Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
[2]кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21;
[4]ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Керимулла Керимханович Рамазанов *kerimulla93@yandex.ru*

Рак предстательной железы (РПЖ), являясь одной из ведущих причин онкологической смертности у мужчин в России и ряде других стран, остается актуальной проблемой современной онкоурологии, а выбор метода хирургического лечения – важной задачей для хирурга. Выраженный интерес к робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) обусловлен хорошей переносимостью и эффективностью этого оперативного вмешательства, несмотря на то что радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ, по данным Европейской ассоциации урологов. Отдаленные онкологические и функциональные результаты и качество жизни пациентов после РАРП заслуживают пристального внимания.
Согласно приведенным в настоящей статье данным, очевидно, что РАРП считается предпочтительным методом хирургического лечения РПЖ. При этом онкологические и функциональные результаты в долгосрочном наблюдении сопоставимы с результатами радикальной простатэктомии, а по данным некоторых авторов, превосходят их. Результаты проведенного исследования позволят продолжить внедрение в клиническую практику и популяризировать РАРП как метод хирургического лечения пациентов с локализованным РПЖ, что сократит продолжительность пребывания больных в стационаре, ускорит медицинскую и социальную реабилитацию пациентов, повысит качество оказания медицинской помощи пациентам.
Ограниченное количество данных в медицинской литературе, посвященных изучению отдаленных онкологических, функциональных результатов РАРП, побудило нас к проведению собственного исследования. В настоящее время в урологической клинике Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова продолжается работа, направленная на изучение отдаленных результатов РАРП у первых пациентов в России.

Ключевые слова: рак предстательной железы, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Генс Г.П. и др. Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2021;17(3):121–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128.

Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy

K.K. Ramazanov[1], K.B. Kolontarev[1], G.P. Gens[2], A.V. Govorov[1], A.O. Vasilyev[1, 3, 4], A.V. Sadcheko[3, 4], A.I. Alaverdyan[1], R.V. Stroganov[1, 3, 4], K.S. Skrupskiy[3], Yu.A. Kim[3], A.A. Shiryaev[3], D.Yu. Pushkar[1]

[1]Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

[2]*Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;*
[3]*S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia;*
[4]*Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia*

Contacts: Kerimulla Kerimhanovich Ramazanov *kerimulla93@yandex.ru*

Prostate cancer (PCa), being one of the leading causes of cancer mortality in men in Russia and in a number of other countries of the world, remains an urgent problem for modern oncourology, and the choice of surgical method is an important task for a surgeon. Such a pronounced interest in robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in patients is driven by good tolerance and effectiveness of these surgical interventions, despite the fact that radical prostatectomy is considered to be the "gold standard" for treatment of patients with clinically localized PCa with regard to European Association of Urology data. The long-term oncological and functional results and the quality of life of patients after RARP deserve close attention and thorough study.
According to the data presented in this article, it is obvious that RARP is the preferred method for surgical treatment of PCa, since oncological and functional results in the long-term follow-up are comparable to the results after radical prostatectomy, and according to some authors, these results are superior to the results of radical prostatectomy. The results of the study will allow to continue further introduction of RARP into clinical practice and its popularization as a method of surgical treatment of patients with localized PCa, which will reduce the length of hospital stay of patients, accelerate their medical and social rehabilitation, and improve the quality of medical care.
The amount of data on the study of distant oncological and functional results of RARP as well as its superiority over other treatment methods is limited in medical literature, which prompted us to conduct our own research. Currently the urological clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry continues work aimed at studying the long-term results of RARP in the first patients in Russia.

Key words: prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, radical prostatectomy

For citation: Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Gens G.P. et al. Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):121–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) оказывает значительную медико-социальную нагрузку на общественное здравоохранение, занимая 5-е место среди причин онкологической смертности у мужчин [1].

Скрининг уровня простатического специфического антигена (ПСА) и внедрение программы ранней диагностики РПЖ привели к возможности выявления заболевания на ранних стадиях [2, 3]. Большинство случаев РПЖ, зарегистрированных до введения скрининга, относилось к местно-распространенным и потенциально смертельным вариантам [4]. После внедрения ПСА-скрининга в клиническую практику выявляемость РПЖ на ранних стадиях заболевания (T1–T2) возросла в 2 раза [5]. В настоящее время постепенное увеличение общего числа случаев локализованных форм РПЖ позволяет применять более широкий спектр вариантов лечения этого заболевания [6, 7], что делает возможным полностью излечить пациента с использованием радикальных методов хирургического или лучевого воздействия [8].

Эффективное лечение РПЖ остается важной задачей в связи с сохраняющимся высоким показателем раковоспецифической смертности [9]. Предложенная T. Millin и далее модифицированная P.C. Walsh радикальная позадилонная простатэктомия в настоящее время является «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ [10, 11]. Прогрессивное развитие и внедрение в медицину минимально-инвазивных технологий привели к постепенной смене парадигмы подходов к лечению РПЖ. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) постепенно вытесняет традиционную методику и становится все более популярной повсеместно [12, 13]. Впервые в мире РАРП была выполнена французским урологом C.C. Abbou в 2001 г. [14]. В России робот-ассистированная хирургия существует с 2008 г. [15].

Многие эксперты в течение длительного времени продолжали задаваться вопросом, является ли оправданным стремительное распространение такого дорогостоящего метода хирургического лечения РПЖ, как радикальная простатэктомия с использованием роботизированной техники. Для получения ответа на этот вопрос были проведены многочисленные сравнительные исследования функциональных и онкологических результатов радикальной позадилонной простатэктомии и РАРП [16]. К настоящему времени РАРП во многих странах мира стала «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ. Это происходит благодаря результатам сравнительного анализа эффективности и безопасности различных доступов для выполнения радикальных операций при РПЖ. При этом становится ясно, что роботический подход в большинстве аспектов превосходит открытую радикальную простатэктомию [17]. Среди публикаций явно ощущается

недостаток работ с длительным периодом наблюдения за пациентами.

Нами был осуществлен поиск подобных исследований по базам данных PubMed, Scopus, Medline, eLIBRARY. Критерием отбора статей для анализа была длительность периода наблюдения.

Долгосрочные онкологические результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии

Научные публикации, посвященные оценке отдаленных онкологических результатов у пациентов, перенесших РАРП, скудны. M. Diaz и соавт. оценили онкологические результаты лечения 483 мужчин, перенесших РАРП. В течение периода наблюдения 121 мес выживаемость без биохимического рецидива (БХР) составила 73,1 %, выживаемость без метастазирования – 97,5 %, раковоспецифическая выживаемость (РСВ) – 98,8 %. Авторы установили, что степень риска по шкале D'Amico и сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) были самыми сильными предикторами БХР. По данным этого исследования был сделан вывод о том, что РАРП у пациентов с локализованным РПЖ обеспечивает эффективный 10-летний период безрецидивной выживаемости [19].

В работе M. Menon и соавт. для оценки частоты безрецидивной выживаемости исследовали данные 1384 пациентов после РАРП со средним периодом наблюдения 60,2 мес. БХР авторы считали уровень ПСА сыворотки крови >0,2 нг/мл, который был выявлен в 189 случаях. Частота безрецидивной выживаемости через 1, 3, 5 и 7 лет наблюдения за этими пациентами составила 95,1; 90,6; 86,6 и 81,0 % соответственно. У пациентов с БХР период до его возникновения составил 20,4 мес, 65 % всех случаев БХР произошли в течение 3 лет наблюдения после РАРП, 86,2 % – в течение 5 лет. При мультипараметрическом анализе наиболее сильными предикторами БХР были индекс Глисона 8–10 (p <0,0001) и патологическая стадия T3b–T4 (p <0,0001). Результаты данной работы указывают на эффективный 5-летний период безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии с использованием робот-ассистированной техники [20]. Подобные данные приведены и в работе N. Suardi и соавт., в которой в группу исследования были включены 184 пациента, перенесших РАРП. Среднее время до развития БХР составило 83,8 мес, при этом 3-, 5- и 7-летняя выживаемость без БХР – 94, 86 и 81 % соответственно. При статистическом анализе наличие инвазии семенных пузырьков и индекс Глисона 8–10 представляли собой независимые предикторы БХР (p = 0,004 и p = 0,04 соответственно) [21].

P. Rajan и соавт. провели анализ результатов лечения 885 пациентов, перенесших РАРП, и оценили отдаленные онкологические результаты. Авторы выявили 167 случаев БХР, 110 случаев выживаемости без сальважной терапии, 16 случаев смертей, связанных с РПЖ, и 51 случай смерти от других/неизвестных причин. Выживаемость без БХР, выживаемость без сальважной терапии, РСВ и общая выживаемость (ОВ) составили 81,8; 87,5; 98,5 и 93,0 % соответственно при медиане наблюдения 10,5 года. Авторы установили, что индекс Глисона, патологическая Т-стадия, положительный хирургический край (ПХК) ≤3 мм являются независимыми предикторами как развития БХР, так и выживаемости без сальважной терапии [22].

Для контроля онкологических результатов F. Abdollah и соавт. проанализировали данные 5670 пациентов с РПЖ, перенесших РАРП ± диссекцию тазовых лимфатических узлов в качестве основного метода лечения. В данном исследовании 43,6 и 15,1 % пациентов соответственно имели средний и высокий риск по шкале D'Amico. Средний период наблюдения составил 56 мес. У 797 пациентов был отмечен БХР, у 78 – клинический рецидив, 32 пациента умерли от РПЖ. Выживаемость без БХР, клиническая безрецидивная выживаемость и РСВ составили 83,3; 98,6 и 99,5 % через 5 лет; 76,5; 97,5 и 98,7 % через 8 лет; 73,3; 96,7 и 98,4 % через 10 лет наблюдения соответственно. Уровень ПСА и индекс Глисона были независимыми предикторами выживаемости без БХР, выживаемости без клинического рецидива и РСВ, в то время как послеоперационный ПХК, индекс Глисона, патологическая Т-стадия и инвазия лимфатических узлов были в значительной степени связаны с БХР и клиническим рецидивом (p <0,05). Авторы заключили, что онкологические результаты РАРП сопоставимыми с результатами традиционной и лапароскопической простатэктомии [23].

D. Lee и соавт. провели сравнительный анализ онкологических результатов лечения 356 пациентов с РПЖ высокого риска, перенесших радикальную простатэктомию или РАРП. Группе высокого риска соответствовали пациенты с клинической стадией ≥T3a, индексом Глисона 8–10 и уровнем ПСА >20 нг/мл. Анализ Каплана–Майера был использован для оценки 5-летней выживаемости без БХР, а регрессионные модели Кокса – для оценки влияния хирургической техники на развитие БХР. Среди 356 пациентов 106 (29,8 %) перенесли радикальную простатэктомию и 250 (70,2 %) – РАРП. Показатели 5-летней выживаемости без БХР были лучше у пациентов, перенесших РАРП, чем у пациентов после радикальной простатэктомии (64,4 % против 48,1 %; p = 0,021). Хирургическая техника не оказывала статистически значимого влияния на развитие БХР при мультипараметрическом анализе [24].

L. Bianchi и соавт. провели ретроспективный анализ данных пациентов с РПЖ, перенесших РАРП, с последующим наблюдением не менее 10 лет. Авторы оценили выживаемость без БХР, выживаемость без клинического рецидива, РСВ и ОВ. По результатам исследования при медиане наблюдения 133 (123–145) мес показатели

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

выживаемости без БХР, выживаемости без клинического рецидива, РСВ и ОВ составили 73,4; 81,1; 95,7 и 68,6 % соответственно. Пациенты со стадией T3b–T4 и индексом Глисона 8–10 имели более низкие показатели выживаемости без клинического рецидива по сравнению с пациентами с менее агрессивными патологическими данными. При мультипараметрическом анализе индекс Глисона 8–10, стадия T3b–T4 и адъювантная терапия (лучевая терапия и андрогендеприваційная терапия) были независимыми предикторами БХР ($p \leq 0,02$), в то время как индекс Глисона 8–10 и стадия T3b–T4 независимо друг от друга были связаны с более высоким риском клинического рецидива (все $p \leq 0,03$) [25].

В работе F. Abdollah и соавт. оценили долгосрочные результаты лечения 1100 пациентов с РПЖ высокого риска по шкале D'Amico, перенесших РАРП. Средний возраст пациентов составил 63 года, уровень ПСА – 6,5 нг/мл. Индекс Глисона по данным биопсии в 57,7 % случаев был ≥8. Медиана наблюдения составила 53 мес. Через 10 лет наблюдения выживаемость без БХР, выживаемость без клинического рецидива и частота сальважной терапии составили 50, 87 и 37 % соответственно. Авторы разделили пациентов на 5 групп риска: 1-я – очень низкий риск (индекс Глисона ≤6); 2-я – низкий риск (уровень ПСА ≤10 нг/мл, индекс Глисона 7); 3-я – промежуточный риск (уровень ПСА ≤10 нг/мл, индекс Глисона ≥8); 4-я – высокий риск (уровень ПСА >10 нг/мл, индекс Глисона 7); 5-я – очень высокий риск (уровень ПСА >10 нг/мл, индекс Глисона ≥8). В этих группах риска 10-летняя выживаемость без БХР составила 86, 70, 36, 31 и 26 % ($p < 0,001$), 10-летняя выживаемость без клинического рецидива – 99, 96, 85, 67 и 55 % ($p < 0,001$), 10-летняя частота сальважной терапии – 9,8; 16; 42; 47 и 64 % ($p < 0,001$) соответственно. В результате авторами было установлено, что у большинства пациентов с клинически высоким риском РПЖ, перенесших только РАРП, клинический рецидив не наблюдается в течение длительного времени. Тем не менее почти 37 % пациентов через 10 лет нуждаются в сальважной терапии. Это может помочь информировать пациентов в предоперационном периоде о результатах лечения и дальнейшем контроле над РПЖ после оперативного вмешательства. Таким образом, РАРП обеспечивает долгосрочный онкологический контроль у большинства пациентов с РПЖ высокого риска [26].

Для оценки длительной выживаемости без БХР J. Rizk и соавт. провели анализ лечения 1313 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу локализованного РПЖ. Радикальная простатэктомия из позадилонного доступа была проведена в 63,7 % случаев, лапароскопическая радикальная простатэктомия – в 10 %, РАРП – в 26,3 %. БХР был определен как повышение уровня ПСА ≥0,1 нг/мл. Медиана наблюдения составила 57 мес. У пациентов с низким, средним и высоким риском РПЖ по шкале D'Amico 10-летняя выживаемость без БХР составила 88,5; 71,6 и 53,5 % соответственно. При мультипараметрическом анализе худшим прогностическим фактором был индекс Глисона ($p < 0,001$). Частота ПХК составила 53 % при стадии заболевания T3 и 24 % при стадии T2 ($p < 0,001$). Выживаемость без БХР ($p = 0,06$) и частота ПХК ($p = 0,87$) статистически не различались между 3 хирургическими техниками. Авторы сделали вывод о том, что выживаемость без БХР не отличается в зависимости от хирургической техники. При РПЖ высокого риска без гормональной терапии 10-летняя выживаемость без БХР составляет 54 %, что оправдывает роль хирургического вмешательства [27].

L. Wang и соавт. провели исследование, направленное на оценку отдаленных результатов лечения пациентов с РПЖ, перенесших РАРП. Поиск работ по базам данных Medline, Scopus выполняли с января 2010 г. по июль 2016 г. с последующим метаанализом. Показатели 5-летней выживаемости без БХР 20 исследований и РСВ 4 исследований составили 80 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,82) и 97 % (95 % ДИ 0,96–0,98) соответственно. Показатель 10-летней выживаемости без БХР 5 исследований составил 79 % (95 % ДИ 0,72–0,86). Суммарная 5-летняя выживаемость без БХР в группе РАРП в 5 исследованиях была выше, чем в группе радикальной простатэктомии ($p < 0,001$). Дата публикации и клинические исходные данные, включая предоперационный уровень ПСА, индекс Глисона, патологическую стадию, ПХК и адъювантную терапию, также влияли на показатель выживаемости без БХР ($p < 0,001$) [28].

S.C. Hung и соавт. оценили результаты лечения 111 пациентов с клинически локализованным РПЖ, перенесших РАРП, со средним периодом наблюдения 103,43 мес. По результатам исследования 5-летняя выживаемость без БХР составила 95,5; 77,1 и 53,7 % у пациентов с низким, средним и высоким риском РПЖ соответственно. При этом 8-летняя выживаемость без БХР составила 95,5; 61,2 и 48,1 % соответственно ($p = 0,000$). Среднее время до развития БХР в этих 3 группах составило 122,5; 98,0 и 79,2 мес соответственно. Классификация риска по шкале D'Amico была эффективной для прогнозирования БХР у пациентов, перенесших РАРП. Послеоперационные факторы риска, такие как метастазы в лимфатических узлах, индекс Глисона и самый низкий уровень ПСА <0,003 нг/мл, были независимыми предикторами БХР [29].

Долгосрочные функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии

D. Skarecky и соавт. провели исследование, в котором оценили предоперационную и послеоперационную пиковые скорости потока мочи (ПСПМ) после РАРП. Урофлоуметрическое тестирование мочеиспускания до операции и, по крайней мере, 1 раз после операции

прошли 550 мужчин. Пациенты заполняли опросники IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы) и QoL (Quality of Life, опросник качества жизни). Показатели по опросникам IPSS и QoL улучшились с 8,1 и 1,6 на исходном уровне до 4,4 и 1,0 при среднесрочном наблюдении (p <0,01). Значения ПСПМ улучшились с исходного уровня 18,0 мл/с до 28,3; 30,8 и 36,5 мл/с через 3 мес, 9 мес и >5 лет наблюдения соответственно (все p <0,001). Объем остаточной мочи снизился с 99 мл до операции до 24 мл при наблюдении >5 лет (p <0,01) [30].

Для сравнения отдаленных функциональных результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ, перенесших РАРП (n = 404) и радикальную позадилонную простатэктомию (n = 532), M. Baunacke и соавт. провели исследование со средним периодом наблюдения 6,3 (4,8–7,6) года. Умерли 42 (3 %) пациента. Частота возврата анкеты составила 76,8 % (936/1218). Частота сохранения эректильной функции после нервосберегающей радикальной простатэктомии у предоперационно сексуально активных мужчин составила 40,5 % (111/274). По данным проведенного исследования было сделано заключение, что отсутствие послеоперационной лучевой терапии и молодой возраст (<60 лет) связаны с улучшением мочеиспускания и эректильной функцией и являются независимыми прогностическими факторами для достижения trifecta, а хирургическая техника не влияет на отдаленные функциональные результаты [31].

L. Boeri и соавт. провели исследование, целью которого была оценка частоты и предикторов симптомов депрессии и нарушения полового влечения у пациентов, перенесших открытую радикальную простатэктомию (n = 395) и РАРП (n = 416). В общей сложности 811 пациентов заполнили опросники IIEF-5 (International Index of Erectile Function, Международный индекс эректильной функции) и BDI (Beck Depression Inventory, шкала депрессии Бека) до операции и через 6, 12, 24 и 36 мес после вмешательства. Частоту и прогностические факторы симптомов депрессии и нарушения сексуального желания оценивали с помощью описательной статистики и моделей логистической регрессии. Послеоперационные показатели BDI, указывающие на симптомы депрессии, варьировали от 26,3 % через 6 мес до 36,7 % через 36 мес, эти показатели были значительно выше у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (все p <0,01). В послеоперационном периоде частота нарушения сексуального влечения варьировала от 40,9 % через 6 мес до 34,1 % через 24 мес. У пациентов после РАРП отмечались более высокие показатели IIEF-5, и у большинства из них наблюдалось восстановление эректильной функции по сравнению с группой радикальной простатэктомии (все p <0,005). Возраст, открытая радикальная простатэктомия и послеоперационная эректильная дисфункция были независимыми предикторами показателей BDI и нарушения сексуального желания [32].

A.M. Alenizi и соавт. провели проспективное исследование оценки восстановления эректильной функции у 250 пациентов, перенесших РАРП, с помощью опросника SHIM (Sexual Health Inventory for Men, Опросник сексуального здоровья для мужчин). Все пациенты имели минимальный период наблюдения 2 года и были разделены на 4 группы в соответствии с предоперационным показателем SHIM: 1-я группа – с нормальной потенцией (SHIM 22–25), 2-я группа – с легкой эректильной дисфункцией (SHIM 17–21), 3-я группа – с легкой и средней степенью эректильной дисфункции (SHIM 12–16), 4-я группа – с эректильной дисфункцией средней тяжести (SHIM 1–11). Пациенты наблюдались с интервалами 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес и затем 2 раза в год. Опросники SHIM и EHS (Erection Hardness Scale, Шкала твердости эрекции) были собраны при каждом посещении. Потенцию определяли как эрекцию, достаточную для проведения полового акта (EHS 3–4) с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа или без него. По результатам исследования число пациентов в 1, 2, 3 и 4-й группах составило 95, 59, 26 и 34 соответственно. Через 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес показатели SHIM статистически различались между всеми группами (p <0,01). У пациентов каждой группы продемонстрировано статистически значимое улучшение показателей потенции и SHIM при последующих посещениях до 24 мес (p <0,01). Частота потенции через 24 мес для 1, 2, 3 и 4-й групп составила 83,3; 54,5; 50,0 и 20,7 % соответственно (p <0,001) [33].

N. Deffar и соавт. сравнили отдаленные результаты сексуальной функции пациентов, перенесших лапароскопическую радикальную простатэктомию и РАРП. Анкета была разослана 412 пациентам, которые были прооперированы одним и тем же хирургом с марта 2004 г. по июль 2009 г. Эректильная функция была оценена с помощью опросников IIEF-5, QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Cancer, Опросник качества жизни онкологических больных), QLQ-PR25 (Quality of Life Questionnaire Prostate, Опросник качества жизни больных раком предстательной железы). Сексуальность партнера оценивали с помощью опросника FSFI (Female Sexual Function Index, Индекс женской сексуальной функции). Наблюдение за пациентами проводили в течение более 24 мес. Не отмечено значительного различия до операции между группами лапароскопической радикальной простатэктомии и РАРП. После операции показатель согласно опроснику IIEF-5 был лучше в группе РАРП, чем в группе лапароскопической радикальной простатэктомии (p = 0,025). Для партнеров не было разницы между 2 методами хирургического лечения [34].

Основной целью исследования A. Gordon и соавт. была оценка влияния РАРП на параметры урофлоуметрии

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

среди мужчин с исходными ПСПМ <10 мл/с. Авторы проанализировали базу данных РАРП одного хирурга из 1082 мужчин, которым проспективно была проведена урофлоуметрия. Мужчины заполняли шкалу IPSS, им выполняли урофлоуметрию и ультразвуковое исследование мочевого пузыря перед операцией и при каждом последующем посещении. Пациенты были разделены на 2 группы на основе предоперационной ПСПМ: 1-я группа (n = 158) – пациенты с ПСПМ <10 мл/с; 2-я группа (n = 924) – пациенты с ПСПМ ≥10 мл/с. С помощью моделей одномерной и многомерной регрессии проверяли связь предоперационных данных у пациентов в прогнозировании послеоперационного увеличения ПСПМ. В 1-й группе предоперационные переменные были проанализированы для прогнозирования патологических исходов. Через 3 мес после РАРП у мужчин с исходным значением ПСПМ <10 мл/с наблюдалось 3-кратное увеличение ПСПМ (в среднем с 7,0 до 24,2 мл/с), тогда как у мужчин с исходной ПСПМ ≥10 мл/с – 50 % увеличение (с 19,7 до 28,9 мл/с; p <0,001). Увеличение ПСПМ оставалось стабильным в течение >5 лет, но среднее значение ПСПМ в послеоперационном периоде было на 20 % ниже у мужчин 1-й группы. Предоперационный уровень ПСА (95 % ДИ) и ПСПМ (95 % ДИ) были независимыми предикторами улучшения функциональных результатов у мужчин с исходным уровнем ПСПМ <10 мл/с. Предоперационная ПСПМ ≤7 мл/с была независимым предиктором индекса Глисона ≥8 (p = 0,016), инвазии семенных пузырьков (p = 0,010) и инвазии лимфатических узлов (p = 0,029) [35].

Заключение

Согласно приведенным в настоящей статье данным очевидно, что РАРП является предпочтительным методом хирургического лечения РПЖ. При этом онкологические и функциональные результаты в долгосрочном наблюдении сопоставимы с результатами радикальной простатэктомии, а по данным некоторых авторов, превосходят их. Результаты проведенного исследования позволят продолжить внедрение в клиническую практику и популяризировать РАРП как метод хирургического лечения пациентов с локализованным РПЖ, что сократит продолжительность пребывания больных в стационаре, ускорит медицинскую и социальную реабилитацию пациентов, повысит качество оказания медицинской помощи пациентам.

Ограниченное количество данных в медицинской литературе, посвященных изучению отдаленных онкологических, функциональных результатов РАРП и позволяющих убедительно сказать о превосходстве данного метода хирургического лечения над другими, побудило нас к проведению собственного исследования. В настоящее время в урологической клинике Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова продолжается работа, направленная на изучение отдаленных результатов РАРП у первых пациентов в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 259 с. [Alekseev B.Ya. Treatment of localized and locally advanced prostate cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2006. 259 p. (In Russ.)].
3. Пушкарь Д.Ю., Бормотин А.В., Говоров А.В. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы. РМЖ 2003; 11(8):483. [Pushkar D.Yu., Bormotin A.V., Govorov A.V. Algorithm for early diagnosis of prostate cancer. RMZh = RMJ 2003; 11(8):483. (In Russ.)].
4. Li J., Djenaba J.A., Soman A. et al. Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001–2007. Prostate Cancer 2012;2012:691380. DOI: 10.1155/2012/691380.
5. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М., 2015. С. 20–37. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations No. 19. Moscow, 2015. Pp. 20–37. (In Russ.)].
6. Говоров А.В., Васильев А.О., Ширяев А.А. и др. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы. Урология 2017;(6):101–6. [Govorov A.V., Vasilyev A.O., Shiryaev A.A. et al. Current methods of early diagnosis of prostate cancer. Urologiya = Urologiia 2017;(6):101–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2017.6.101-106.
7. Serrano N., Moghanaki D., Asher D. et al. Comparative study of late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy: with or without supplemental external beam radiotherapy. Brachytherapy 2016;15(4):435–41. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.04.002.
8. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(4):271–89. DOI: 10.3322/caac.21349.
9. Буевич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2019;15(1):117–24. [Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):117–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124.
10. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. Lancet1945;2(6380):693–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(45)91030-0.

11. Walsh P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol 1998;160(6 Pt 2):2418–24. DOI: 10.1097/00005392-199812020-00010.
12. Алексеев Б.Я. Новые малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2011(2–3): 57–60. [Alekseev B.Ya. New less invasive techniques for prostate cancer treatment. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2011(2–3):57–60. (In Russ.)].
13. Menon M., Tewari A., Peabody J.O. et al. Vattikuti institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. Urol Clin North Am 2004;31(4):701–17. DOI: 10.1016/j.ucl.2004.06.011.
14. Abbou C.C., Hoznek A., Salomon L. et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. J Urol 2001;165(6 Pt 1):1964–6. DOI: 10.1097/00005392-200106000-00027.
15. Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 306 с. [Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2015. 306 p. (In Russ.)].
16. Mottrie A., Ficarra V. Can robot-assisted radical prostatectomy still be considered a new technology pushed by marketers? Eur Urol 2010;58(4):525–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.07.033.
17. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, С. 173. [Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy. Moscow: GEOTAR-Media, 2014, P. 173. (In Russ.)].
18. Прилепская Е.А., Мальцев Е.Г., Колонтарев К.Б. и др. Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов радикальной простатэктомии – позадилонной, лапароскопической и робот-ассистированной. Онкоурология 2015;11(4):54–8. [Prilepskaya E.A., Maltsev E.G., Kolontarev K.B. et al. Comparison of oncological results and functional outcomes of radical prostatectomy techniques – retropubic, laparoscopic and robot-assisted. Onkourologiya = Cancer Urology 2015;11(4):54–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58.
19. Diaz M., Peabody J.O., Kapoor V. et al. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy. Eur Urol 2014;67(6):1168–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.025.
20. Menon M., Bhandari M., Gupta N. et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. Eur Urol 2010;58:838–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.010.
21. Suardi N., Ficarra V., Willemsen P. et al. Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years. Urology 2012;79(1):133–8. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.045.
22. Rajan P., Hagman A., Sooriakumaran P. et al. Oncologic outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: a large European single-centre cohort with median 10-year follow-up. Eur Urol Focus 2018;4(3):351–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.10.007.
23. Abdollah F., Dalela D., Sood A. et al. Intermediate-term cancer control outcomes in prostate cancer patients treated with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. World J Urol 2016;34(10):1357–66. DOI: 10.1007/s00345-016-1781-y.
24. Lee D., Choi S.K., Park J. et al. Comparative analysis of oncologic outcomes for open *vs*. robot-assisted radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. Korean J Urol 2015;56(8):572–9. DOI: 10.4111/kju.2015.56.8.572.
25. Bianchi L., Gandaglia G., Fossati N. et al. Oncologic outcomes in prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a single institution series with more than 10 years follow up. Minerva Urol Nefrol 2019;71(1):38–46. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03285-X.
26. Abdollah F., Sood A., Sammon J.D. et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. Eur Urol 2015;68(3):497–505. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.020.
27. Rizk J., Ouzzane A., Flamand V. et al. Long Term biochemical recurrence free survival after radical prostatectomy for cancer: comparative analysis according to surgical approach and clinicopathological stage. Prog Urol 2015;25(3):157–68. DOI: 10.1016/j.purol.2014.12.004.
28. Wang L., Wang B., Ai Q. et al. Long-term cancer control outcomes of robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer treatment: a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2017;49(6):995–1005. DOI: 10.1007/s11255-017-1552-8.
29. Hung S.C., Yang C.K., Cheng C.L. et al. Long-term oncologic outcomes of robotic-assisted radical prostatectomy by a single surgeon. Anticancer Res 2017;37(8):4157–64. DOI: 10.21873/anticanres.11803.
30. Skarecky D., Gordon A., Babaian K.N. et al. Analysis of improved urinary peak flow rates after robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol 2015;29(10):1152–8. DOI: 10.1089/end.2015.0353.
31. Baunacke M., Schmidt M.L., Thomas C. et al. Long-term functional outcomes after robotic *vs.* retropubic radical prostatectomy in routine care: a 6-year follow-up of a large German health services research study. World J Urol 2020;38(7):1701–9. DOI: 10.1007/s00345-019-02956-8.
32. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. Depressive symptoms and low sexual desire after radical prostatectomy: early and long-term outcomes in a real-life setting. J Urol 2018;199(2):474–80. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.104.
33. Alenizi A.M., Zorn K.C., Bienz M. et al. Erectile function recovery after robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): long term exhaustive analysis across all preoperative potency categories. Can J Urol 2016;23(5):8451–6.
34. Deffar N., Koutlidis N., Cormier L. Erectile function and sexuality of partners after radical prostatectomy with robotics *versus* manual laparoscopy: long-term assessment. Prog Urol 2013;23(1):42–9. DOI: 10.1016/j.purol.2012.09.004.
35. Gordon A., Skarecky D., Babaian K.N. et al. Diminished long-term recovery of peak flow rate (PFR) after robotic prostatectomy in men with baseline PFR <10 Ml/s and incidental association with high-risk prostate cancer. Low Urin Tract Symptoms 2019;11(1):78–84. DOI: 10.1111/luts.12199.

Вклад авторов

К.К. Рамазанов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
К.Б. Колонтарев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
Г.П. Генс: анализ полученных данных;
А.В. Говоров: получение данных для анализа;
А.О. Васильев, Р.В. Строганов: написание текста рукописи;
А.В. Садченко, А.И. Алавердян, К.С. Скрупский, А.А. Ширяев: обзор публикаций по теме статьи;
Ю.А. Ким: разработка дизайна исследования;
Д.Ю. Пушкарь: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions
K.K. Ramazanov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
K.B. Kolontarev: developing the research design, analysis of the obtained data;
G.P. Gens: analysis of the obtained data;
A.V. Govorov: obtaining data for analysis;
A.O. Vasilyev, R.V. Stroganov: article writing;
A.V. Sadcheko, A.I. Alaverdyan, K.S. Skrupskiy, A.A. Shiryaev: reviewing of publications of the article's theme;
Yu.A. Kim: developing the research design;
D.Yu. Pushkar: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: https://orcid.org/0000-0003-4511-5998
Г.П. Генс / G.P. Gens: https://orcid.org/0000-0001-8708-2712
А.В. Говоров / A.V. Govorov: https://orcid.org/0000-0003-3299-0574
А.О. Васильев / A.O. Vasilyev: https://orcid.org/0000-0001-5468-0011
А.В. Садченко / A.V. Sadcheko: https://orcid.org/0000-0002-7285-4246
Р.В. Строганов / R.V. Stroganov: https://orcid.org/0000-0002-5529-1787
Ю.А. Ким / Yu.A. Kim: https://orcid.org/0000-0001-6390-3408
Д.Ю. Пушкарь / D.Yu. Pushkar: https://orcid.org/0000-0002-6096-5723

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.04.2021. **Принята к публикации:** 29.06.2021.
Article submitted: 23.04.2021. **Accepted for publication:** 29.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-129

CC BY 4.0

Рецензия на статью «Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии»

Review of the article "Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy"

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРПЭ) в настоящее время стала доминирующей радикальной операцией при лечении рака предстательной железы в США и ряде европейских стран. С появлением первого робота da Vinci в 2007 г. в Екатеринбурге и с открытием в последующие годы новых центров роботической хирургии в других городах неуклонно растет количество этих вмешательств и опыт роботической хирургии предстательной железы в нашей стране.

Многие из предполагаемых преимуществ РАРПЭ (снижение потребности в анальгетиках, уменьшение числа послеоперационных койко-дней, функциональные результаты) основаны на использовании малоинвазивного оперативного доступа. В настоящее время имеется множество публикаций, посвященных сравнению результатов в отдельных клиниках и у отдельных хирургов, выполняющих РАРПЭ. Однако пока нет рандомизированных исследований, сравнивающих РАРПЭ с другими техниками: позадилонной и промежностной радикальной простатэктомией (РПЭ).

Рассматривая функциональные результаты РАРПЭ в сравнении с традиционной РПЭ, многие авторы выделяют несколько основных точек: послеоперационную боль, интра- и послеоперационную кровопотерю, число послеоперационных койко-дней, стриктуру везикоуретрального анастомоза, инконтиненцию и эректильную дисфункцию.

Снижение болевого синдрома после РАРПЭ, по сравнению с традиционным доступом, было первым маркетинговым шагом в продвижении роботической технологии. Известно, что лапароскопический доступ не предполагает выраженного болевого синдрома после операции. Однако в исследовании, сравнивающем РАРПЭ и позадилонную и промежностную РПЭ, особенно при выполнении операции из небольшого разреза, не выявлено значительного преимущества в использовании наркотических анальгетиков в какой-либо группе (Webster T.M. et al. J Urol 2005).

Несмотря на то что в больших сериях исследований позадилонной РПЭ показан приемлемый уровень объема кровопотери и необходимости в гемотрансфузии, РАРПЭ имеет преимущество по уровню послеоперационного гематокрита и количеству гемотрансфузий (Farnham S.B. et al. Urology 2006).

Послеоперационное длительное пребывание в стационаре после РПЭ, по данным литературы, сегодня является редкостью, за исключением случаев послеоперационных осложнений. Однако выписка из стационара после РАРПЭ в 1-е сутки после операции в настоящее время становится рутиной.

В ряде исследований преимуществом РАРПЭ является снижение риска стриктуры везикоуретрального сегмента благодаря прецизионному сопоставлению краев анастомоза. Частота контрактур шейки мочевого пузыря после позадилонной РПЭ различна, по данным разных клиник, и может достигать 15 %.

Частота недержания мочи, как правило, не превышает 2–3 % при сравнении различных доступов по данным большинства исследований. Преимуществ РАРПЭ не было выявлено (Borin J.F. et al. Urology 2007; Ficarra V. et al. Eur Urol 2009; Krambeck A.E. et al. BJU Int 2009; Catalona W.J. J Urol 1999).

В ряде исследований, посвященных восстановлению эректильной функции после РАРПЭ, показаны впечатляющие результаты, достигающие 95 % в группах хорошо отобранных пациентов. Однако в популяционных исследованиях в США на основании базы данных Medicare не подтверждено преимущество РАРПЭ перед открытой РПЭ в отношении как сохранения эректильной функции, так и контроля мочеиспускания (Hu J.C. JAMA 2009).

Онкологические результаты РАРПЭ представляют не меньший интерес, чем функциональные. Основными параметрами, определяющими онкологические результаты, являются селекция пациентов и патологическая характеристика опухоли. Опыт хирурга подчас имеет не меньшее значение вне зависимости от того, открытая это операция или РАРПЭ. Поскольку хирургические принципы диссекции предстательной железы при РПЭ сходны независимо от хирургического доступа, онкологические результаты обеих операций, по данным литературы, сопоставимы.

В настоящее время в нашей стране имеется уже достаточное количество центров роботизированной хирургии рака предстательной железы, что создает условия для проведения мультицентровых исследований результатов РАРПЭ, в том числе рандомизированных. Данная статья может явиться первым шагом для организации таких исследований.

А.В. Зырянов, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России)
A.V. Zyryanov, MD, PhD, Professor
(Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia)

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139

CC BY 4.0

Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека

В.Ю. Старцев[1, 2], А.Е. Балашов[2], А.С. Мерзляков[3], С.Л. Воробьев[4], Е.С. Козорезова[4]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;
[2]ООО «Многопрофильная клиника «Медси Санкт-Петербург»; Россия, 191125 Санкт-Петербург, ул. Марата, 6;
[3]Консультативно-диагностический центр СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 112»; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Тимуровская, 17, корп. 3;
[4]ООО «Национальный центр морфологической диагностики»; Россия, 192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2

Контакты: Андрей Евгеньевич Балашов *hakas.05@mail.ru*

Введение. Уротелиальная карцинома (УТК) – агрессивное заболевание со склонностью к частому рецидивированию. Прогноз развития рецидивов УТК с помощью современных средств клинической диагностики затруднен, поэтому особую актуальность приобретает развитие возможностей патоморфологического исследования опухолевых тканей.
Материалы и методы. Изучены материалы публикаций (PubMed, CrossRef) за 1990–2021 гг., посвященных вопросам выбора биомаркеров для диагностики УТК, анализу молекулярных путей прогрессирования и метастазирования. Поиск проводили по ключевым фразам «уротелиальная карцинома», «рецидив уротелиальной карциномы», «стволовые клетки», «биомаркеры рака мочевого пузыря», «генетические изменения уротелия», «циркулирующая опухолевая ДНК».
Результаты. Раковые стволовые клетки служат источником рецидива УТК после удаления первичного очага, локализуясь в любых участках уротелия, а также вне основного очага опухоли, и характеризуются общим генотипом, но различными фенотипическими проявлениями. Для прогноза рецидива УТК целесообразно использование экспрессионных сигнатур генов, поскольку для подтипов УТК характерны четкие профили экспрессии генов. Для подтверждения клинического значения полученных данных необходимы большая выборка и независимый набор данных. Комбинированные биомаркеры обеспечивают прогнозирование поведения УТК, а мутации *FGFR3* и *TP53* могут служить компонентами для панели прогноза рецидива УТК. Использование метода жидкостной биопсии с определением уровня циркулирующей опухолевой ДНК – перспективный метод диагностики, нуждающийся в оценке результатов инициированного рандомизированного исследования.
Заключение. Накопление знаний о молекулярных паттернах УТК позволит преодолеть разрыв между результатами молекулярно-генетической и клинической диагностики. Молекулярные изменения УТК демонстрируют высокий потенциал для определения сроков рецидива опухоли, оценки безрецидивной выживаемости пациентов и планирования ресурсной базы системы здравоохранения.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, рецидив рака мочевого пузыря, биомаркер, мутация, жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК

Для цитирования: Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С. и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека. Онкоурология 2021;17(3):130–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139.

Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor

V.Yu. Startsev[1, 2], A.E. Balashov[2], A.S. Merzlyakov[3], S.L. Vorobiov[4], E.S. Kozorezova[4]

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;
[2]Multidisciplinary Clinic "Medsi Saint-Petersburg"; 6 Marata St., Saint-Petersburg 191125, Russia;
[3]Consulting and Diagnostic Center, City Polyclinic No. 112; Build. 3, 17 Timurovskaya St., Saint-Petersburg 195427, Russia;
[4]National Center for Clinical Morphological Diagnostics; Build. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint-Petersburg 192283, Russia

Contacts: Andrey Evgen'evich Balashov *hakas.05@mail.ru*

Background. Urothelial carcinoma (UTC) is an aggressive disease with a known propensity for frequent recurrence. It is difficult to predict the velocity of the development of UTC recur using modern means of clinical diagnostics. Therefore, the development of the capabilities of histo-morphological study of tumor tissues is of particular relevance.
Materials and methods. The materials of publications (PubMed, CrossRef) for 1990–2021, devoted to the choice of biomarkers for the diagnosis of UTC, the analysis of molecular pathways, progression and metastasis, were studied. The search was carried out for the key phrases "urothelial carcinoma", "recurrent UTK", "stem cells", "biomarkers of bladder cancer", "genetic changes in urothelium", "circulating tumor DNA".
Results. Cancer stem cells serve as a source of UTC recurrence after removal from the primary focus, localizing in any areas of the urothelium, as well as outside the main tumor focus and are characterized by a common genotype, but different phenotypic manifestations. To predict the recurrence of the tumour is advisable to use gene expression signatures, since the subtypes of UTC are characterized by clear gene expression profiles. A larger sample and independent dataset is needed to confirm the clinical significance of the findings. Combined biomarkers predict UTC behavior, and *FGFR3* and *TP53* mutations can be components for a panel for predicting UTC recurrence. The use of the liquid biopsy method with the determination of the level of circulating tumor DNA is a promising diagnostic method that needs to evaluate the results of an initiated randomized trial.
Conclusion. The accumulation of knowledge base about the molecular patterns of UTC will help bridge the gap between the results of molecular genetic and clinical diagnostics. Molecular changes in the transitional cell UTC demonstrates a high potential for determining the timing of tumor recurrence, assessing disease-free survival of patients and for planning the resource base of the healthcare system.

Key words: urothelial carcinoma, recurrent bladder cancer, biomarker, mutation, fluid biopsy, circulating tumor DNA

For citation: Startsev V.Yu., Balashov A.E., Merzlyakov A.S. et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):130–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139.

Введение

Уротелиальная карцинома (УТК) – гетерогенное заболевание с различными морфологическими и клиническими проявлениями, частота развития рецидива которого в течение 12–24 мес составляет 50–90 % [1]. При этом вероятность прогрессии УТК в мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) оценивается на уровне 25 %, и половина таких пациентов умирают от осложнений метастатического процесса [2, 3].

Несмотря на активное развитие методов диагностики и лечения пациентов с этим агрессивным заболеванием, прогноз поведения опухоли до сих пор неясен. Кроме этого, расходы на обеспечение пациентов с УТК в системе здравоохранения преобладающего большинства стран остаются высокими, что позволяет говорить о медико-социальной значимости этой патологии. Изучение молекулярных основ рецидива УТК как прогностического критерия управления темпами роста этой опухоли представляется актуальным.

Материалы и методы

Изучены материалы публикаций отечественной и зарубежной медицинской литературы (PubMed, CrossRef) за 1990–2021 гг., посвященных вопросам выбора биомаркеров для диагностики УТК, анализу молекулярных путей, прогрессирования и метастазирования. Поиск проводили по ключевым фразам «уротелиальная карцинома», «рецидив уротелиальной карциномы», «стволовые клетки», «биомаркеры рака мочевого пузыря», «генетические изменения уротелия», «циркулирующая опухолевая ДНК».

Результаты

Существует утверждение, что свойства УТК как злокачественной опухоли обусловлены клональной экспансией раковых стволовых клеток (РСК) [4], которые размножаются путем асимметричной дифференцировки, перерождаясь в гетерогенные линии раковых клеток. Разная дифференцировка опухолевых клонов приводит к тому, что одна дочерняя клетка сохраняет способность к делению, а другая склонна к генетической пластичности. РСК обладают уникальным набором генетических и эпигенетических признаков. Так, в уротелиальных РСК могут встречаться мутации генов *FGFR3* или *TP53* (см. таблицу).

Карциномы мочевого пузыря развиваются по 2 патогенетическим путям, различаясь фено- и генотипом, а также характеристиками биологического поведения и клинического исхода: неинвазивные УТК low grade (LG) с активирующими мутациями в *FGFR3* (папиллярные карциномы с ограниченной генетической нестабильностью); УТК high grade (HG) с генетическими или эпигенетическими изменениями в *TP53* или в *p16*, регулирующем ген *TP53* [5, 6].

Мутации генов *FGFR3* и *TP53* характеризуются 2 путями развития в папиллярном немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (НМИРМП) и МИРМП (см. таблицу) [7, 8]. D. Lindgren и соавт. считали, что в 5 % случаев в УТК встречаются мутации обоих типов (*FGFR3* и *TP53*), предполагая 3-й путь, приводящий к УТК HG [6]. В свою очередь, A. Lopez-Beltran и соавт., S. Lacy и соавт. прогнозировали вероятность прогрессии УТК LG на основе мутации *TP53* [9, 10].

Пути канцерогенеза при уротелиальной карциноме с современных позиций [4]

Ways of carcinogenesis in urothelial carcinoma from modern positions [4]

Характеристика Characteristic	***FGFR3***	***TP53***
Уротелиальная карцинома Urothelial carcinoma	Низкая степень, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря Low grade, non-muscle invasive bladder cancer	Высокая степень, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря High grade, muscle invasive bladder cancer
Молекулярный механизм Molecular mechanism	Активация киназ Kinase activation	Регуляция клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоз Cell cycle regulation, DNA repair and apoptosis
Задействованные геномные пути Genomic pathways involved	*Ras*, *STAT1*, *циклин D1* *Ras*, *STAT1*, *cyclin D1*	*Rb*, *p21*, *Bax*, *Bcl2*, *TSP1*
Влияние обнаружения мутации Impact of mutation detection		
Прогноз Prognosis	Благоприятный Favorable	Плохой Bad
Степень злокачественности Grade	Низкая Low	Высокая High
Стадия опухоли Stage	Низкая Low	Высокая High

Позже L. Wang и соавт. подтвердили значение *TP53* в качестве гена-супрессора опухолей для поддержания стабильности генома, реакции на генотоксический стресс и активации клеточного апоптоза, показав, что экспрессия *TP53* значительно выше в НМИРМП HG по сравнению с таковой в папиллярных опухолях с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP) и неинвазивной УТК LG [11].

На сегодня известно, что УТК развиваются в результате изменения «опухолевого поля» [12] и клональной экспансии РСК с набором генетических, эпигенетических и фенотипических биологических особенностей [13]. Теория «опухолевого поля» доказывает воздействие трансформирующих факторов на большую площадь уротелия, которые индуцируют выработку РСК, занимающих все поле слизистой оболочки [14].

В подтверждение этой теории T.D. Jones и соавт. исследовали 58 опухолей у 21 пациента после эндоскопического удаления мультифокальных УТК: у всех пациентов выявлено 2–4 отдельных очага рака [15].

A.B. Armstrong и соавт. изучили 17 образцов УТК с использованием секвенирования ДНК и иммуногистохимического исследования *p53*: 5 из 17 опухолей содержали точковые мутации *TP53* в экзонах 5 и 8 [16]. Мутации были идентичны в обоих (эпителиальном и саркоматоидном) компонентах. Это послужило основанием для теории развития элементов УТК из общей клетки-предшественника, что приблизило исследователей к пониманию сущности рецидива УТК.

Раковые стволовые клетки мочевого пузыря распознаются по свойствам образования колоний, самообновлению, высокой скорости пролиферации и экспрессии генов, связанных со стволовыми клетками [17]. Y. Atlasi и соавт. исследовали экспрессию OCT4, маркера клеток-предшественников: в 97 % случаев УТК с высокой степенью экспрессии OCT4 подтверждено существование трансформированных клеток-предшественников опухолей [18]. Другие исследователи показали, что РСК способны самообновляться и дифференцироваться с образованием колоний и опухолей [19].

Большинство случаев МИРМП возникает из карциномы *in situ* (CIS), плоского поверхностного поражения уротелия с мутациями *TP53*, составляя 10 % от числа всех диагностированных УТК [20]. CIS считается облигатным предраком, а сопутствующие CIS ассоциированы с худшим прогнозом [21]. В большинстве случаев при эндоскопическом лечении происходит удаление дифференцированных клеток, наиболее чувствительных к терапии, чем РСК [22, 23], но пролиферация и клональная экспансия в том числе «ускользнувших» РСК приводят к повторным злокачественным новообразованиям.

Таким образом, роль РСК в развитии рецидива УТК: 1) источник рецидива опухоли после удаления первичного очага; 2) локализованы в участках уротелия, вне основного очага опухоли; 3) общий генотип РСК с различными фенотипическими проявлениями (общий генотип РСК и УТК).

Мутация *FGFR3* и низкий риск рецидивирования уротелиальной карциномы

Более 70 % случаев НМИРМП LG содержат мутации *FGFR3*, что является ключевой находкой для патогенеза УТК LG [10]. *FGFR3* – ген семейства рецепторов фактора роста фибробластов в хромосоме 4p16.3, состоит из 19 экзонов, кодирующий белок из 806 аминокислот. Кодируемый белок включает внеклеточную зону с 3 иммуноглобулиноподобными доменами, гидрофобный трансмембранный сегмент, цитоплазматический домен тирозинкиназы, оказывающий влияние на рост, миграцию, дифференцировку и ангиогенез клеток [8, 24].

Путь передачи сигнала для рецепторов *FGFR3* общий для всех тирозинкиназ. Активация *FGFR3* запускает клеточный цикл RAS, индуцирующий митогенные сигналы, с влиянием на пролиферацию и обновление эпителиальных клеток, а также запускает фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K) [25, 26].

В 2002 г. B. W. van Rhijn и соавт. исследовали биоптаты 72 пациентов с УТК, выявив мутацию *FGFR3* в 64,2 % случаев УТК $pTaG_{1–2}$ и ни у одного из 19 пациентов с опухолями более высокой стадии [27]. Те же авторы через 2 года сообщили, что мутации *FGFR3* способствуют росту опухолевых клеток, но механизм регуляции клеточного цикла и апоптоза остается неизменным, в отличие от УТК с мутациями *TP53*, нарушающими механизм апоптоза [28]. В ходе дальнейших исследований (2006–2007) показано, что частота мутаций *FGFR3* в опухолях pTa составила 70–80 % и эти мутации ассоциированы с УТК LG и низкой частотой рецидивов [29–31].

В исследовании S. Hernandez и соавт. обнаружена наибольшая распространенность мутаций *FGFR3* среди УТК LG (77 %) стадий $pTaG_1$ и TaG_2 (61 и 58 % соответственно) по сравнению с УТК стадий $pTaG_3$ и $pT1G_3$ (34 и 17 % соответственно) [30].

F. Barbisan и соавт. выявили повышенную экспрессию *FGFR3* в 81 % случаев PUNLMP, сделав вывод о взаимной корреляции [32], а C. Lott и соавт. и ряд других авторов – в инвертированных папилломах мочевого пузыря [33].

Мутация *TP53* как риск высокой вероятности рецидива уротелиальной карциномы

Ген-супрессор *TP53* на хромосоме 17 (17p13.1) состоит из 11 экзонов и кодирует белок из 393 аминокислот (p53). N-конец *p53* содержит функциональные домены, активирующие транскрипцию факторов, ответственных за регуляцию апоптоза, а ДНК-связывающий домен активирует трансактивацию других генов. При злокачественных новообразованиях мутации с потерей функции *TP53* локализуются в ДНК-связывающем домене, ухудшая связывание *p53* с ДНК-мишенью, влияя на активацию транскрипции генов.

Мутации *TP53* связаны с УТК HG, ее способностью к инвазии, риском рецидива и неблагоприятным исходом, взаимно исключая мутации *FGFR3* [34]. В НМИРМП HG наличие мутаций *FGFR3* и *TP53* не является взаимоисключающим: УТК $pT1G_3$ представляют собой прогрессию папиллярных опухолей путем приобретения мутаций *TP53* [35]. Первичная опухоль и метахронные рецидивы содержат одну и ту же мутацию *TP53*, что указывает на общее клональное происхождение, поэтому данную мутацию рассматривают в качестве предиктора УТК.

Для оценки прогноза мутаций *TP53* и *FGFR3* для риска развития рецидива УТК учитывают: 1) эти мутации – различные пути патогенеза УТК; 2) мутация *FGFR3* ассоциирована с LG и благоприятным исходом, *TP53* – с неблагоприятным клиническим исходом; 3) около 5 % образцов УТК содержат обе мутации, что потенциально ведет к HG.

Профиль генной экспрессии дает представление о функциональных изменениях ДНК, что позволяет прогнозировать риск рецидива УТК. Подтипы УТК имеют четкие профили экспрессии генов. В 2003 г. L. Dyrskjot и соавт. сообщили об идентификации клинически значимых подклассов УТК, на основании которых создан молекулярный классификатор, позволяющий дифференцировать доброкачественные опухоли и МИРМП [35].

M. Ito и соавт. для выявления УТК HG ретроспективно изучили образцы УТК: идентифицированы 25 генов, связанных с рецидивом, включая P21-активированную киназу (экспрессия коррелирует с трехкратным риском развития рецидива в течение 24 мес) [36]. В другом исследовании массива матричных ДНК при оценке 40 образцов НМИРМП LG сделан вывод о возможности предсказания рецидива УТК при оценке суперэкспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 12, трансформирующего фактора роста β1 и фактора роста эндотелия сосудов [37].

Таким образом, для прогноза рецидива УТК можно использовать экспрессионные сигнатуры генов: 1) генная экспрессия способна предсказать ранний рецидив УТК; 2) для подтипов УТК характерны четкие профили экспрессии генов; 3) для подтверждения диагностических профилей и их клинического значения необходимы большая выборка и независимый набор данных.

Комбинированные биомаркеры как предикторы рецидива опухоли

Эволюция исследования маркеров рецидива УТК способствует глобальной оценке прогнозирования клинического поведения опухоли. Такие маркеры, как Ki-67, характеризуются высокой пролиферативной активностью и связью с рецидивом опухоли, однако не могут быть использованы для оценки индивидуального риска [38].

По мнению B. Helpap и соавт., повышенная экспрессия *VEGF* в сочетании с увеличением плотности микрососудов уротелия может быть связана с ранним рецидивом НМИРМП [39]. При исследовании образцов УТК 286 пациентов мутации *FGFR3* обнаружены в 60 % случаев (при G_1 – в 88 %, при G_3 – в 16 %), экспрессия *MIB-1*, *p53* и *p27kip1* – при G_1 в 5, 2 и 3 %, при G_3 – в 85, 60 и 56 % соответственно [40]. Вероятно, характеристики мутаций *FGFR3* + *MIB-1*, *p53* и *p27kip1* могут стать важным инструментом для принятия решений [41], а изменения *p21* и *pRb* при УТК HG связаны с длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью пациентов [42].

I. Barth и соавт. изучили молекулярные подтипы УТК в образцах CIS на основе экспрессии люминального и базального маркеров с помощью панели суррогатной иммуногистохимии (использованы люминальные маркеры CK20, GATA3, рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Her2) и *p53*) [20]. Экспрессия сигнатурного гена CIS, а также *TP53* и *RB1* обнаружена в подгруппе базального МИРМП. Положительные уровни ERβ, Her2 наблюдались в 91 % случаев CIS, а нормальный уротелий демонстрировал более низкую экспрессию маркеров, что подчеркивает их потенциал для клинического применения. Дополнительно выявление GATA3 позволило стратифицировать риск у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии.

J. Calvete и соавт. уделили внимание коэкспрессии белка активации фибробластов (FAP) и маркеров базального типа (CK5/6 и CD44) при МИРМП [43]. Клинические и патологические параметры иммуногистохимической экспрессии FAP, маркеров базального (CK5/6, CD44), люминального (CK20, GATA3) фенотипов исследованы L. Wang и соавт. на образцах 121 пациента с УТК после радикальной цистэктомии. Цитоплазматическое иммуноокрашивание FAP указывало на меньшие показатели выживаемости (отношение рисков (ОР) 1,68; $p = 0{,}048$), было связано со стадированием УТК (pT2a/pT2b) и отрицательной экспрессией маркеров люминального фенотипа CK20 ($p < 0{,}0001$) и GATA3 ($p = 0{,}005$). Одновременная экспрессия FAP, CK5/6 и CD44 признана значимым фактором прогноза специфической выживаемости (ОР 2,3; $p = 0{,}001$) вместе с лимфогенной инвазией (ОР 3,47; $p < 0{,}0001$) и инфильтрацией глубокого мышечного слоя мочевого пузыря (ОР 2,47; $p = 0{,}02$) [11].

Биомаркеры комбинированного апоптоза были исследованы на их способность прогнозировать рецидив УТК. По результатам исследования J.A. Karam и соавт. при оценке маркеров апоптоза Bcl2, каспазы 3, p53 и сурвивина установлено, что изменение маркеров независимо связано с повышенным риском рецидива. Измененная экспрессия в 32–64 % случаев ассоциирована с повышением риска рецидива УТК в 1,7–2,7 раза и раковоспецифической смертностью в 2,0–3,2 раза (за 37 мес наблюдения) [44].

Сурвивин экспрессируется в ядре и цитозоле клеток, участвует в клеточном делении. Несмотря на то что молекулярные механизмы сурвивина до сих пор четко не установлены, считается что его регуляция связана с белком p53. Установлена взаимосвязь между гиперэкспрессией β-катенина, поздней стадией УТК (≥T2) и HG ($p < 0{,}01$) [45].

Q. Li и соавт. опубликовали научное исследование «МикроРНК: ключевые игроки при раке мочевого пузыря». По их данным, miR-126 часто подавляется в линиях раковых клеток человеческой УТК и идентифицируется как матричная РНК, подавляющая метастазирование. Исследование проводилось на лабораторных мышах после внутривенного введения miR-145 в ортотопической модели ксенотрансплантата УТК человека. В 76 % случаев наблюдались ингибирование роста опухоли и увеличение выживаемости. В эксперименте *in vitro* обнаружено снижение уровней кластеров miR-183, -96, -182 и -210, что вызвало ингибирование роста, увеличение апоптоза и снижение подвижности клеток УТК [46].

Таким образом, оценка маркеров апоптоза дает прогностическую информацию для идентификации пациентов с высоким риском развития рецидива УТК. Комбинированные биомаркеры имеют связь с рецидивом УТК: 1) несколько маркеров обеспечивают общую оценку для прогнозирования клинического поведения опухоли; 2) мутации *FGFR3* и *TP53* в комбинации с информацией об изменениях путей апоптоза, модификациях молекул клеточной адгезии, изменениях эпигенетических опухолевых регуляторов-супрессоров и структуры хромосом предложены в качестве компонентов для панели прогноза рецидива УТК.

Целесообразность использования эпигенетических изменений в качестве предикторов рецидива УТК видится следующим образом: 1) аберрантное промоторное гиперметилирование – важный механизм инактивации генов-супрессоров опухолей, их регуляторов и остальных факторов; 2) различные модификации гистонов, связанные с рецидивом УТК; 3) наличие взаимосвязи между эпигенетическими изменениями и рецидивом УТК.

Другие геномные альтерации как предикторы рецидива уротелиальной карциномы

Микросателлитные маркеры и хромосомные делеции перспективны для скрининга и диагностики УТК, а также для возможного прогнозирования рецидива. Необратимые изменения структуры ДНК обозначены как «геномные подписи» (genomic signatures).

Рядом исследователей показано, что микросателлитный анализ эффективен для скрининга УТК [47, 48]. Однако результаты микросателлитного анализа,

позволяющие прогнозировать риск рецидива УТК, прогрессию опухоли и выживаемость пациентов, противоречивы и окончательно не решены. При МИРМП обнаруживается потеря хромосом 2q, 5q, 8p, 9p, 9q, 10q, 11p, 18q и Y, а потеря хромосомы 9p21, в частности, значительно коррелирует с сокращением безрецидивного периода [49, 50]. Численные и структурные изменения хромосом распространены при УТК, но сложно установить связь аберрации с причиной или следствием прогрессии опухоли.

Y. Feng и соавт. выявляли прогностические маркеры МИРМП с использованием метода взвешенной генной коэкспрессии. Эпителиально-мезенхимальный переход индуцирует выработку PCK, играя важную роль в метастазировании, лекарственной устойчивости и избегании апоптоза. Процесс эпителиально-мезенхимального перехода связан с плохим прогнозом при МИРМП: корреляция уровня экспрессии *DDR2*, *MSRB3*, *PDLIM3* и *ZNF521* вместе с положительным статусом эпителиально-мезенхимального перехода свидетельствует о высокой экспрессии 4 идентифицированных прогностических маркерных генов [51].

В исследовании G. Santoni и соавт. в моче у пациентов с УТК выявлено гиперметилирование *GSTP1* и *RARβ2* и *APC*. Отмечено, что метилирование генов *NID2*, *TWIST1* или *CFTR*, *SALL3*, *TWIST1* в клетках мочи повышает чувствительность и отрицательную прогностическую ценность у пациентов с УТК (чувствительность 90 %, специфичность 94 %), а метилирование генов-супрессоров опухолей *p14ARF*, *p16INK4A*, *RASSF1A*, *DAPK* и *APC* коррелирует с уровнем и стадией опухоли. Мутации промотора *TERT* в моче, возникающие на ранних стадиях УТК, мутации *FGFR3* и длина теломер соотносятся с рецидивом HG (G_3) [52].

Y. Yamada и соавт. описали корреляцию прогрессирования УТК с экспрессией микроРНК. При анализе микроРНК показано, что miR-140-5p действует как противоопухолевая микроРНК [53].

Применение мультифокусной флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH, UroVysion) позволяет обнаружить изменения хромосом 3, 7 и 17 и делецию 9p21 [54]. В 2008 г. O.N. Gofrit и соавт. продемонстрировали чувствительность метода 86 % [55], а в 2009 г. C.T. Nguyen и соавт. успешно проводили данный тест у большинства пациентов с рецидивирующей УТК в течение 12 мес наблюдения после лечения [56].

Сывороточные маркеры для определения риска рецидива уротелиальной карциномы

H. Zhao и соавт. применили энзимсвязанный иммуносорбентный анализ, оценили уровни ангиогенина в плазме 209 пациентов с УТК и 208 здоровых лиц (контроль), рандомизированных по возрасту, полу и расовой принадлежности. У пациентов с рецидивирующей УТК уровень ангиогенина плазмы был выше по сравнению с таковым у здоровых лиц [57]. L. Dyrskjot и соавт. обнаружили 88 генов, указывающих на признаки прогрессии УТК независимо от стандартных клинических показателей (при использовании 52 геномных сигнатур правильно установлена стадия УТК), и 68 генов, ответственных за верификацию CIS, которые продемонстрировали высокую точность ее диагностики [58]. Однако, ни профиль РНК, ни комбинация геномных сигнатур не способны были точно предсказать вероятность рецидива УТК.

В 2017–2021 гг. активно изучаются результаты применения методики **жидкостной биопсии** при различных вариантах злокачественных новообразований, включающей определение концентрации сывороточной циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Выявление соматических мутаций в свободной циркулирующей ДНК опухоли пациента, по мнению J.F. Marques и соавт., позволяет оценить молекулярно-генетические изменения в клетках на фоне лечения в реальном времени и избежать недостатков, связанных с забором и качеством материала для молекулярно-генетического исследования [59]. В случае локализованных стадий заболевания наличие цоДНК в крови пациентов может свидетельствовать о резидуальной опухоли и, как следствие, являться фактором неблагоприятного прогноза [60–62].

Такой подход особенно важен для случаев МИРМП в связи с низкой эффективностью адъювантной химиотерапии, в связи с чем требуется поиск маркеров эффективности этого метода. В исследовании E. Christensen и соавт. у 68 пациентов с локализованной УТК определяли уровень сывороточной цоДНК с помощью секвенирования на основе соматических мутаций, характерных для опухоли пациента. По результатам исследования наличие цоДНК до начала химиотерапии характеризовали как прогностический фактор (ОР 29,1; $p = 0{,}001$). Определение уровня цоДНК после операции со 100 % чувствительностью и 98 % специфичностью позволяло предсказать прогрессию опухоли, а динамика уровня цоДНК в процессе проведения химиотерапии была достоверно ассоциирована с рецидивом заболевания ($p = 0{,}023$) [61]. Помимо этого, после выполнения радикальной цистэктомии повышенный уровень цоДНК при рецидиве заболевания определяли гораздо раньше, чем при выполнении стандартного лучевого исследования (мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) [61, 63].

Уровень цоДНК также может служить предиктором эффективности проводимой терапии. В рандомизированном исследовании III фазы IMvigor010 были изучены эффективность и безопасность адъювантного применения атезолизумаба при МИРМП. У 581 (72 %) пациента выполнено полноэкзомное секвенирование опухоли и соответствующей нормальной ткани (контроль) для определения 16 опухолеспецифичных мутаций, которые в дальнейшем легли в основу панелей мультиплексной

полимеразной цепной реакции для выявления цоДНК. У 37 % пациентов на момент 1-го курса адъювантной терапии была обнаружена цоДНК. Пациенты с положительным статусом цоДНК после лечения атезолизумабом имели лучшие показатели безрецидивной (5,9 мес против 4,4 мес; ОР 0,58; 95 % доверительный интервал 0,43–0,79) и общей (25,8 мес против 15,8 мес; ОР 0,59; 95 % доверительный интервал 0,41–0,86) выживаемости по сравнению с группой контроля. Различий в показателях общей выживаемости пациентов в группах при отрицательном статусе цоДНК не выявлено [64], что может указывать на необходимость выделения подгруппы пациентов с наибольшей эффективностью адъювантной иммунотерапии.

Дальнейший путь развития диагностики уротелиальной карциномы

Очередной путь развития диагностики УТК связан с маркером, изучение которого только начинается. W. Ding и соавт. в группе УТК $pT1G_3$ изучили рецептор 2 эпидермального фактора роста человека Her2 и показали, что его экспрессия в образцах УТК HG улучшила прогноз в отношении прогрессии опухоли [65]. Изменения уровня Her2 отмечаются в первичном НМИРМП до его прогрессирования в МИРМП [66]. Следовательно, пациенты с НМИРМП с положительным статусом Her2 могут потенциально получить эффект от лекарственной терапии в случае развития МИРМП. Продолжается изучение и других новых биомаркеров мочи, потенциально способных принести пользу мировому медицинскому сообществу [67, 68].

Перспектива исследований

Накопление знаний о молекулярных паттернах УТК позволит преодолеть разрыв между данными генетических исследований и результатами клинического наблюдения пациентов. Оценка ключевых генетических путей и профилей экспрессии устанавливает набор молекулярных маркеров для предсказания рецидива УТК и прогрессирующей опухолевой трансформации.

Изучение мутаций *FGFR3* и *TP53* в образцах УТК, ассоциированных с разной степенью злокачественности опухоли, играет важную роль в диагностике, прогнозе, а также для потенциального куративного вмешательства. Молекулярные маркеры способны потенциально прогнозировать рецидив опухоли, в том числе при использовании метода жидкостной биопсии и определении уровня цоДНК. Однако необходимо проведение рандомизированных исследований для определения унифицированной методики выявления сывороточной цоДНК, временны́х точек забора образцов крови, а также прогностической и предиктивной значимости данного маркера.

С учетом изложенных результатов инициировано исследование III фазы IMvigor011, в котором рандомизация пациентов в группы иммунотерапии/плацебо будет осуществляться на основании статуса сывороточной цоДНК после выполнения радикальной цистэктомии (NCT04660344).

Заключение

По результатам мировых наблюдений большинство впервые выявленных уротелиальных опухолей способны рецидивировать в течение первого года наблюдения. Причиной данного процесса выступает не только пресловутое «опухолевое поле» уротелия, как считали в конце XX в. Рутинные клинические и морфологические параметры используются для индивидуального прогнозирования клинического исхода, но для оценки вероятности рецидива опухоли этого набора недостаточно.

Выявленные молекулярные изменения УТК демонстрируют высокий потенциал для определения сроков рецидива опухоли, оценки безрецидивной выживаемости и планирования ресурсной базы системы здравоохранения.

Злокачественное новообразование уротелия – мультилокулярное заболевание с анатомически раздельными опухолями, возникающими одновременно или последовательно. Результаты молекулярного исследования мультифокальных опухолей мочевого пузыря показывают, что существует «эффект поля» трансформирующих агентов, влияющий на всю поверхность уротелия, и прежде всего РСК. Описаны параллельные пути канцерогенеза УТК: 1) мутации генов *FGFR3* и *TP53* характеризуют 2 различных пути канцерогенеза; 2) канцерогенез НМИРМП связан с мутацией *FGFR3*, обнаруживающейся в экзонах 7, 10 и 15; 3) мутация *FGFR3* может быть связана с низкой частотой рецидивов поверхностной папиллярной УТК LG; 4) мутация *TP53* связана с УТК HG, инвазивным характером ее роста и повышенным риском рецидива.

Генетическая экспрессия УТК может быть использована для прогнозирования рецидива опухоли. В ходе оценки профиля экспрессии генов могут быть идентифицированы и другие маркеры, потенциально полезные для определенных клинических ситуаций. Генетические изменения, обусловленные потерей гетерозиготности, и методика FISH помогают ранжировать пациентов с УТК, обеспечивая персонифицированный подход к пациенту в зависимости от вероятности развития рецидива опухоли. Эпигенетические изменения ряда генных промоторов связаны с повышенным/пониженным риском рецидива опухоли. Перспективными направлениями признаны изучение пути канцерогенеза в виде активации мутации Her2 при УТК и верификация сывороточной цоДНК, что поможет индивидуализировать прогноз темпов развития УТК.

В мире прилагаются значительные усилия для поиска молекулярных биомаркеров по предсказанию вероятности рецидива УТК. Обнаружение различных

путей канцерогенеза уротелия используется для управления темпами развития УТК, однако процессы канцерогенеза, прогрессии, рецидива и метастазирования опухоли могут включать ряд других молекулярных изменений, которые предстоит обнаружить. Понимание механизмов, лежащих в основе трансформации уротелия, может привести к улучшению скрининга и раннего выявления клинически значимых форм УТК и ее рецидивов для персонализированного подхода при лечении пациентов с данным агрессивным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A. Follow-up in non-muscle invasive bladder cancer: facts and future. World J Urol 2020. DOI: 10.1007/s00345-020-03569-2.
2. Cheng L., Lopez-Beltran A., MacLennan G.T. et al. Neoplasms of the urinary bladder. In: Urologic Surgical Pathology. Eds.: D.G. Bostwick, L. Cheng. Philadelphia, PA, USA: Elsevier/Mosby, 2008. Pp. 259–352.
3. Grossman H.B., Soloway M., Messing E. et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA 2006;295(3):299–305. DOI: 10.1001/jama.295.3.299.
4. Black P.C., Brown G.A., Dinney C.P. Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. J Clin Oncol 2006;24(35):5528–35. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0895.
5. Bakkar A.A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. *FGFR3* and *TP53* gene mutations define two distinct pathway sin urothelial cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 2003;63(23):8108–12.
6. Lindgren D., Liedberg F., Andersson A. et al. Molecular characterization of early-stage bladder carcinomas by expression profiles, *FGFR3* mutation status, and loss of 9q. Oncogene 2006;25(18):2685–96. DOI: 10.1038/sj.onc.1209249.
7. Карелин М.И., Пожарисский К.М., Тен В. и др. Роль антигена Ki-67, мутированного гена-супрессора *p53* и онкобелка HER2/neu в определении прогноза клинического течения рака мочевого пузыря. Вопросы онкологии 2006;52(6):643–8. [Karelin M.I., Pozharisskшy K.M., Ten V. et al. Role of Ki-67 antigen, mutated p53 suppressor gene and oncoprotein HER2/neu in the definition predicting the clinical course of cancer Bladder. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2006;52(6):643–8. (In Russ.)].
8. Wu X.R. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nature Rev Cancer 2005;5(9):713–25. DOI: 10.1038/nrc1697.
9. Lopez-Beltran A., Cheng L.C., Mazzucchelli R. et al. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms. Anticancer Res 2008;28(5B):2893–900.
10. Lacy S., Lopez-Beltran A., Mac Lennan G.T. et al. Molecular pathogenesis of urothelial carcinoma: the clinical utility of emerging new biomarkers and future molecular classification of bladder cancer. Anal Quan Cytol Histol 2009;31(1):5–16.
11. Wang L., Feng C., Ding G. et al. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. Tumour Biol 2014;35(4):2989–95. DOI: 10.1007/s13277-013-1384-9.
12. Davidson D.D., Cheng L. "Field cancerization" in the urothelium of the bladder. Anal Quant Cytol Histol 2006;28(6):337–8.
13. Denzinger S., Mohren K., Knuechel R. et al. Improved clonality analysis of multifocal bladder tumors by combination of histopathologic organ mapping, loss of heterozygosity, fluorescence *in situ* hybridization and p53 analyses. Hum Pathol 2006;37(2):143–51. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.10.014.
14. Dahse R., Gartner D., Werner W. et al. p53 mutations as an identification marker for the clonal origin of bladder tumors and its recurrences. Oncol Rep 2003;10(6):2033–7.
15. Jones T.D., Wang M., Eble J.N. et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. Clin Cancer Res 2005;11(18):6512–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0891.
16. Armstrong A.B., Wang M., Eble J.N. et al. *TP53* mutation alanalysis supports monoclonal origin of biphasic sarcomatoid urothelial carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder. Mod Pathol 2009;22(1):113–8. DOI: 10.1038/modpathol.2008.176.
17. Ben-Porath I., Thomson M.W., Carey V.J. et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. Nat Genet 2008;40(5):499–507. DOI: 10.1038/ng.127.
18. Atlasi Y., Mowla S.J., Ziaee S.A., Bahrami A.R. OCT4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. Int J Cancer 2007;120(7):1598–602. DOI: 10.1002/ijc.22508.
19. She J.J., Zhang P.G., Wang Z.M. et al. Identification of side population cells from bladder cancer cells by Dye Cycle Violet staining. Cancer Biol Ther 2008;7(10):1663–8. DOI: 10.4161/cbt.7.10.6637.
20. Barth I., Schneider U., Grimm T. et al. Progression of urothelial carcinoma *in situ* of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. Virchows Archiv 2018;472(5):749–58. DOI: 10.1007/s00428-018-2354-9.
21. Babjuk M., Burger M., Capoun O. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma *in situ*). Eur Urol 2021;S0302–2838(21)01978–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
22. Pan C.X., Zhu W., Cheng L. Implications of cancer stem cells in the treatment of cancer. Future Oncol 2006;2(6):723–31. DOI: 10.2217/14796694.2.6.723.
23. Cheng L., Zhang S., Davidson D.D. et al. Implications of cancer stem cells for cancer therapy. In: Cancer Drug Discovery and Development: Stem Cells and Cancer. Eds.: R.G. Bagley, B.A. Teicher. NY, USA: Humana Press/Springer, 2009.
24. Jebar A.H., Hurst C.D., Tomlinson D.C. et al. *FGFR3* and *Ras* gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. Oncogene 2005;24(33):5218–25. DOI: 10.1038/sj.onc.1208705.
25. Wolff E.M., Liang G., Jones P.A. Mechanisms of disease: genetic and epigenetic alterations that drive bladder cancer. Nat Clin Pract Urol 2005;2(10):502–10. DOI: 10.1038/ncpuro0318.
26. Worst T.S., Weis C.A., Stöhr R. et al. CDKN2A as transcriptomic marker for muscle-invasive bladder cancer risk stratification and therapy decision-making. Sci Rep 2018;8(1):14383. DOI: 10.1038/s41598-018-32569-x.
27. Van Rhijn B.W., Montironi R., Zwarthoff E.C. et al. Frequent *FGFR3* mutations in urothelial papilloma. J Pathol 2002;198(2):245–51. DOI: 10.1002/path.1202.
28. Van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Vis A.N. et al. *FGFR3* and *P53* chararacterize alternative genetic path ways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. Cancer Res 2004;64(6):1911–4. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2421.

29. Pierrot B.I., Brams A., D.C. Dunois-Lardé et al. Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. Carcinogenesis 2006;27(4):740–7. DOI: 10.1093/carcin/bgi290.
30. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J. et al. Prospective study of *FGFR3* mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. J Clin Oncol 2006;24(22):3664–71. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1771.
31. Knowles M.A. Role of *FGFR3* in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target. World J Urol 2007;25(6):581–93. DOI: 10.1007/s00345-007-0213-4.
32. Barbisan F., Santinelli A., Mazzucchelli R. et al. Strong immuno histochemical expression of fibroblast growth factor receptor 3, superficial staining pattern of cytokeratin 20 and low proliferative activity define those papillary urothelial neoplasms of low malignant potential that do not recur. Cancer 2008;112(3):636–44. DOI: 10.1002/cncr.23212.
33. Lott S., Wang M., Zhang S. et al. *FGFR3* and *TP53* mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. Mod Pathol 2009;22(5):627–32. DOI: 10.1038/modpathol.2009.28.
34. Shariat S.F., Ashfaq R., Sagalowsky A.I., Lotan Y. Predictive value of cell cycle biomarkers in non-muscle invasive bladder transitional cell carcinoma. J Urol 2007;177(2):481–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.038.
35. Dyrskjot L., Thykjaer T., Kruhoffer M. et al. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. Nat Genet 2003;33(1):90–6. DOI: 10.1038/ng1061.
36. Ito M., Nishiyama H., Kawanishi H. et al. P21-activated kinase 1, a new molecular marker for intravesical recurrence after transurethral resection of bladder cancer. J Urol 2007;178(3 Pt 1):1073–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.012.
37. Choi Y.D., Cho N.H., Ahn H.S. et al. Matrix metalloproteinase expression in the recurrence of superficial low grade bladder transitional cell carcinoma. J Urol 2007;177(3):1174–8. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.031.
38. Margulis V., Shariat S.F., Ashfaq R. et al. Ki-67 is an independent predictor of bladder cancer outcome in patients treated with radical cystectomy for organ-confined disease. Clin Cancer Res 2006;12(24):7369–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1472.
39. Helpap B., Schmitz-Drager B.J., Hamilton P.W. et al. Molecular pathology of non-invasive urothelial carcinomas (part I). Virchows Arch 2003;442(4):309–16. DOI: 10.1007/s00428-002-0748-0.
40. Van Rhijn B.W., Lurkin I., Chopin D.K. et al. Combined microsatellite and *FGFR3* mutation analysis enables a highly sensitive detection of urothelial cell carcinoma in voided urine. Clin Cancer Res 2003;9(1):257–63.
41. Lyu Q., Lin A., Cao M. et al. Alterations in *TP53* are a potential biomarker of bladder cancer patients who benefit from immune checkpoint inhibition. Cancer Control 2020;27(1): 1073274820976665. DOI: 10.1177/1073274820976665.
42. Chatterjee S.J., Datar R., Youssefzadeh D. et al. Combined effects of p53, p21 and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(6):1007–13. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.174.
43. Calvete J., Larrinaga G., Errarte P. et al. The coexpression of fibroblast activation protein (FAP) and basal-type markers (CK 5/6 and CD44) predicts prognosis in high-grade invasive urothelial carcinoma of the bladder. Hum Pathol 2019;91:61–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.07.002.
44. Karam J.A., Lotan Y., Karakiewicz P.I. et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. Lancet Oncol 2007;8(2):128–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70002-5.
45. Senol S., Yildirim A., Ceyran B. et al. Prognostic significance of survivin, β-catenin and p53 expression in urothelial carcinoma. Bosn J Basic Med Sci 2015;15(4):7–14. DOI: 10.17305/bjbms.2015.556.
46. Li Q., Wang H., Peng H. et al. MicroRNAs: key players in bladder cancer. Mol Diagn Ther 2019;23(5):579–601. DOI: 10.1007/s40291-019-00410-4.
47. Stoehr R., Zietz S., Burger M. et al. Deletions of chromosomes 9 and 8p in histologically normal urothelium of patients with bladder cancer. Eur Urol 2005;47(1):58–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.012.
48. Lopez-Beltran A., Alvarez-Kindelan J., Luque R.J. et al. Loss of heterozygosity at 9q32-33 (DBC1 locus) in primary non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low-grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium. J Pathol 2008;215(3):263–72. DOI: 10.1002/path.2353.
49. Edwards J., Duncan P., Going J.J. et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 11 and 17 are markers of recurrence in TCC of the bladder. Br J Cancer 2001;85(12):1894–9. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2159.
50. Fornari D., Steven K., Hansen A.B. et al. Transitional cell bladder tumor: predicting recurrence and progression by analysis of microsatellite loss of heterozygosity in urine sediment and tumor tissue. Cancer Genet Cytogenet 2006;167(1):15–9. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2005.10.015.
51. Feng Y., Jiang Y., Wen T. et al. Identifying potential prognostic markers for muscle-invasive bladder urothelial carcinoma by weighted gene co-expression network analysis. Pathol Oncol Res 2019;26(2):1063–72. DOI: 10.1007/s12253-019-00657-6.
52. Santoni G., Morelli M., Amantini C., Battelli N. Urinary markers in bladder cancer: an update. Front Oncol 2018;8:362. DOI: 10.3389/fonc.2018.00362.
53. Yamada Y., Kato C., Arai T. et al. Aberrantly expressed PLOD1 promotes cancer aggressiveness in bladder cancer: a potential prognostic marker and therapeutic target. Mol Oncol 2019;13(9):1898–912. DOI: 10.1002/1878-0261.12532.
54. Kim T.J., Moon H.W., Kang S. et al. UroVysion FISH could be effective and useful method to confirm the identity of cultured circulating tumor cells from bladder Cancer Patients. J Cancer 2019;10(14):3259–66. DOI: 10.7150/jca.30079.
55. Gofrit O.N., Zorn K.C., Silvestre J. et al. The predictive value of multi-targeted fluorescent *in-situ* hybridization in patients with history of bladder cancer. Urol Oncol 2008;26(3):246–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.02.011.
56. Nguyen C.T., Litt D.B., Dolar S.E. et al. Prognostic significance of non diagnostic molecular changes in urine detected by UroVysion fluorescence *in situ* hybridization during surveillance for bladder cancer. Urology 2009;73(2):347–50. DOI: 10.1016/j.urology.2008.09.042.
57. Zhao H., Grossman H.B., Delclos G.L. et al. Increased plasma levels of angiogenin and the risk of bladder carcinoma: from initiate onto recurrence. Cancer 2005;104(1):30–5. DOI: 10.1002/cncr.21136.
58. Dyrskjot L., Zieger K., Real F.X. et al. Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. Clin Cancer Res 2007;13(12):3545–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2940.
59. Marques J.F., Reis J.P., Fernandes G. et al. Circulating tumor DNA: a step into the future of cancer management. Acta Cytol 2019;63(6):456–465. DOI: 10.1159/000492917.
60. Lee J.S., Rhee T.M., Pietrasz D. et al. Circulating tumor DNA as a prognostic indicator in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2019;9(1):16971. DOI: 10.1038/s41598-019-53271-6.
61. Christensen E., Birkenkamp-Demtröder K., Sethi H. et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA

in patients with urothelial bladder carcinoma. J Clin Oncol 2019;37(18):1547–57. DOI: 10.1200/JCO.18.02052.
62. Jones R.P., Pugh S.A., Graham J. et al. Circulating tumour DNA as a biomarker in resectable and irresectable stage IV colorectal cancer; a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2021;144:368–81. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.025.
63. Birkenkamp-Demtröder K., Christensen E., Nordentoft I. et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. Eur Urol 2018;73(4):535–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.011.
64. Powles T., Assaf Z.J., Davarpanah N. et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature 2021;595(7867):432–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03642-9.
65. Ding W., Tong S., Gou Y. et al. Human epidermal growth factor receptor 2: a significant indicator for predicting progression in non-muscle-invasive bladder cancer especially in high-risk groups. World J Urol 2015;33(12):1951–7. DOI: 10.1007/s00345-015-1557-9.
66. Moustakas G., Kampantais S., Nikolaidou A. et al. HER-2 overexpression is a negative predictive factor for recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer on intravesical therapy. J Int Med Res 2020;48(1):300060519895847. DOI: 10.1177/0300060519895847.
67. Kiselyov A., Bunimovich-Mendrazhitsky S., Startsev V. Key signaling pathways in the muscle-invasive bladder carcinoma: clinical markers for disease modeling and optimized treatment. Int J Cancer 2016;138(11):2562–9. DOI: 10.1002/ijc.29918.
68. Wolfs J.R.E., Hermans T.J.N., Koldewijn E.L., van de Kerkhof D. Novel urinary biomarkers ADXBLADDER and bladder EpiCheck for diagnostics of bladder cancer: a review. Urol Oncol 2021;39(3):161–70. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.014.

Вклад авторов
В.Ю. Старцев: генерация идеи исследования, постановка задачи исследования, написание текста статьи;
А.Е. Балашов: выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи;
А.С. Мерзляков: работа с материалом, написание текста статьи;
С.Л. Воробьев: постановка задачи исследования, работа с материалом;
Е.С. Козорезова: обработка полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions
V.Yu. Startsev: generating of research idea, setting a research problem, article writing;
A.E. Balashov: performing routine work to organize the material, article writing;
A.S. Merzlyakov: work with material, article writing;
S.L. Vorobiev: statement of the research problem, work with material;
E.S. Kozorezova: processing of the received data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: https://orcid.org/0000-0003-1243-743X
А.Е. Балашов / A.E. Balashov: https://orcid.org/0000-0003-1877-3928
А.С. Мерзляков / A.S. Merzlyakov: https://orcid.org/0000-0003-4169-5462
С.Л. Воробьев / S.L. Vorobiev: https://orcid.org/0000-0002-7817-9069
Е.С. Козорезова / E.S. Kozorezova: https://orcid.org/0000-0002-3659-7510

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: 08.08.2021. **Принята к публикации:** 14.09.2021.
Article submitted: 08.08.2021. **Accepted for publication:** 14.09.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-140-144

CC BY 4.0

Случай хирургического лечения гигантской злокачественной опухоли почки

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, С.И. Новиков, В.Н. Латыпова, Д.Б. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов *vitya.latypov@mail.ru*

Опухоли почек составляют 2–3 % всех злокачественных опухолей взрослых. Среди всех больных почечно-клеточным раком 30–40 % пациентов имеют распространенные формы заболевания. В литературе встречается термин «гигантская опухоль почки». Определено, что опухоль размером >20 см может быть признана как гигантская. В настоящей статье описан клинический случай хирургического лечения гигантской злокачественной опухоли почки.

Пациентка Н., 54 лет, обратилась с жалобами на изменение формы живота слева, боли в животе, одышку, слабость, запоры, эпизоды крови в моче, повышение артериального давления. Индекс массы тела пациентки 30,2 кг/м^2. По результатам ультразвукового исследования была выявлена большая опухоль в забрюшинном пространстве слева. В анализах крови и мочи патологических изменений не обнаружено. По данным магнитно-резонансной томографии левая почка трансформирована в крупное кистозно-со́лидное образование размером 30,5 × 17,5 × 17,0 см, гетерогенно накапливающее контрастный препарат со́лидным компонентом. Пациентке была выполнена радикальная нефрэктомия слева тораколюмболапаротомным доступом с резекцией X ребра. Удалена опухоль почки с надпочечником, суммарная масса препарата составила 10,7 кг. Результат гистологического исследования: низкодифференцированная карцинома почки с инвазией в паранефральную клетчатку. В надпочечнике отмечались поля свежих эритроцитов с примесью опухолевой ткани. В исследованном лимфатическом узле выявлено тотальное замещение опухолевой тканью (узел размером 5 × 5 см). В послеоперационном периоде наблюдались эпизоды динамической кишечной непроходимости. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после операции. Через 1,5 мес после выписки пациентка умерла. Причина внезапной смерти не установлена, так как вскрытие не проводилось. Таким образом, размер опухоли не является противопоказанием к хирургическому лечению, что увеличивает выживаемость пациентов со злокачественными опухолями почки.

Ключевые слова: гигантская опухоль почки, почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия большой почечной опухоли, внеорганная опухоль забрюшинного пространства, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Латыпов В.Р., Попов О.С., Новиков С.И. и др. Случай хирургического лечения гигантской злокачественной опухоли почки. Онкоурология 2021;17(3):140–4. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-140-144.

Surgical treatment of giant renal tumor: a case report

V.R. Latypov, O.S. Popov, S.I. Novikov, V.N. Latypova, D.B. Ahmedov

Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Viktor Ravil'evich Latypov *vitya.latypov@mail.ru*

Renal tumors account for 2 to 3 % of all malignant tumors in adults. Of all patients with renal cell carcinoma, 30 to 40 % have advanced forms of the disease. In the literature, the term "giant renal tumor" is used for tumors larger than 20 cm. In this article, we report a case of surgical treatment for a giant malignant kidney tumor.

Patient N., female, 54 years old, referred to an outpatient clinic with complaints of a change in the shape of the abdomen on the left with a palpable large tumor, abdominal pain, shortness of breath, weakness, constipation, episodes of blood in the urine and increased blood pressure. Body mass index 30.2 kg/m^2. Ultrasound examination revealed a large tumor in the left retroperitoneal space. Laboratory testing of blood, urine was performed, findings were unremarkable. According to the data of magnetic resonance imaging, the left kidney was transformed into a large cystic solid formation, measuring 30.5 × 17.5 × 17.0 cm, heterogeneously accumulating a contrast agent with a solid component. Patient was admitted to the urology department for surgical treatment. We performed radical nephrectomy on the left with thoracolumbar laparotomy access on the left with resection of the 10th rib, resecting the renal tumor with the adrenal gland,

total weight of the complex was 10.7 kg. The histological structure was determined as poorly differentiated renal carcinoma with invasion of the perinephric tissue. In the adrenal gland, fields of fresh erythrocytes with an admixture of tumor tissue were noted. Examined lymph node tissue was completely replaced by tumor cells. Postoperative period was characterized by episodes of dynamic intestinal obstruction. The patient was discharged from the department in a satisfactory condition on the 13th day after the operation, but died 1.5 months after discharge, the cause of death has not been established, as no autopsy was performed. Thus, the size of the tumor is not a contraindication to surgical treatment, which improves the survival rate of patients with malignant renal tumors.

Key words: giant tumor, renal cancer, radical nephrectomy of a large renal tumor, extraorgan tumor of the retroperitoneal space, differential diagnosis

For citation: Latypov V.R., Popov O.S., Novikov S.I. et al. Surgical treatment of giant renal tumor: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):140–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-140-144.

Опухоли почек составляют 2–3 % всех злокачественных опухолей взрослых. Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным среди всех злокачественных опухолей почек. Он чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 1,5:1), и у пациентов в возрасте 60–70 лет. Среди всех пациентов с ПКР 30–40 % имеют распространенные формы заболевания. Еще у 4–10 % пациентов наблюдаются опухолевые тромбы, распространяющиеся в нижнюю полую вену и еще более обширно в правое предсердие. В большинстве случаев длительное время ПКР ничем себя не проявляет. Только у 10 % пациентов клиническая картина представлена классической для ПКР триадой симптомов: гематурия, боль, пальпируемая опухоль брюшной полости. Как правило, это пациенты с распространенной стадией заболевания. На сегодняшний день благодаря широкому внедрению во врачебную практику ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) около 50 % всех случаев ПКР являются случайными находками при обследовании по поводу неспецифических для данного заболевания симптомов [1].

В последнее время достигнуты значительные успехи в создании ряда новых препаратов и подходов к лечению прогрессирующего ПКР. Тем не менее лечение ПКР преимущественно хирургическое, так как 5-летняя выживаемость пациентов без удаления опухоли составляет примерно 10 % [2]. По данным онкологического регистра, общая заболеваемость ПКР в США с 1983 г. увеличилась с 7,1 до 10,8 случая на 100 тыс. человек. Несмотря на то что многие опухоли выявляют на ранней стадии, 20 % пациентов с ПКР имеют отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [3].

M.F. Wszolek и соавт. в работе 2008 г. ввели понятие «большая опухоль почки» как опухоль размером >7 см или с поражением вен [4]. В литературе также встречается термин «гигантская опухоль почки» – опухоль размером >20 см в максимальном измерении [5]. K. Suzuki и соавт. также установили, что при размере опухоли почки 20 см ее можно классифицировать как гигантскую [6].

В известной литературе обнаружено несколько клинических наблюдений за пациентами с гигантскими злокачественными опухолями почек.

Случай 1. У пациента, 75 лет, наблюдалась клиническая картина нарастающего вздутия живота, которое в последнее время сопровождалось дискомфортом в животе и запорами. При КТ была выявлена забрюшинная опухоль, возможно из левой почки. Опухоль размером 32,6 × 27,7 × 32,4 см, объемом 10 500 см^3. Пациенту было проведено хирургическое лечение – радикальная нефрэктомия лапаротомным доступом. При гистопатологическом исследовании выявлено, что большая плотная опухоль содержала коричневую непрозрачную жидкость с некротическими массами. Результат гистологического исследования: светлоклеточный ПКР. Послеоперационный период протекал с динамической кишечной непроходимостью, зафиксировано выздоровление пациента. По заключению авторов, это самая большая опухоль почки, успешно прооперированная и описанная в англоязычной литературе. Данное заключение основано на анализе 300 источников [2].

Случай 2. Пациентка, 50 лет, имела жалобы на запоры и боли в животе, которые продолжались в течение нескольких месяцев. При осмотре была обнаружена пальпируемая опухоль в левой половине живота. При КТ выявлена гигантская опухоль левой почки, метастазов в органах брюшной полости и легких не обнаружено. Инвазии в почечную вену, патологических изменений в анализах крови и мочи не отмечено. Пациентке была выполнена радикальная нефрэктомия через трансперитонеальный подреберный доступ (по Шеврону). После операции у пациентки осложнений не наблюдалось. Удаленная опухоль размером 28 × 24 × 19 см, массой 2680 г. При патологической оценке установлен хромофобный ПКР. Положительного края не зафиксировано [5].

Случай 3. Пациент, 55 лет, имел жалобы на общую слабость, низкую температуру тела, нарушения дыхания из-за большого живота. Масса тела пациента составляла 81 кг, максимальный обхват живота – 110 см.

Данные КТ органов брюшной полости показали, что левая почка представлена гигантской опухолью, которая распространялась от диафрагмы в полость таза. Поскольку опухоль подвижна и состояние пациента было удовлетворительным, выполнена эмболизация почечной артерии для уменьшения объема интраоперационной кровопотери. Проведена операция – левосторонняя радикальная нефрэктомия срединным трансабдоминальным доступом. Инфильтративный рост опухоли не выражен, почечные сосуды выделены, выполнено удаление опухоли единым блоком. Опухоль имела размер 35 × 18 × 19 см, массу 11,5 кг. Длительность операции составила 5 ч, объем кровопотери – 3250 мл. Результат гистологического исследования: хромофобный вариант ПКР. После операции масса тела пациента составила 69 кг, максимальный обхват живота уменьшился до 89 см. Через 20 мес наблюдения признаков рецидива заболевания не отмечено без адъювантной терапии [6].

Случай 4. Пациент, 62 лет, имел жалобы на деформацию живота, которая наблюдалась в течение последних 5 лет и прогрессировала, при этом в животе пальпировалась опухоль. При КТ было выявлено большое неоднородное поражение с кальцификацией в левой почке. У пациента удалена почка с опухолью размером 22 × 25 × 18 см, объемом 9900 см^3 и массой 5 кг. Результат гистопатологического исследования: светлоклеточный ПКР с положительным краем. В течение 1 года наблюдения без адъювантной терапии пациент жалоб не предъявлял [7].

Случай 5. Пациентка, 44 лет, имела основные жалобы на лихорадку и боль в правой половине живота. Была обнаружена гигантская опухоль правой почки массой 2200 г, которая успешно удалена после эмболизации почечных артерий и лечения интерфероном для уменьшения размера опухоли. На фоне лечения опухоль уменьшилась до 77 % от своего первоначального размера при КТ-измерениях и стала подвижной. Больной была выполнена трансперитонеальная радикальная нефрэктомия. Резецированная опухоль имела размер 12 × 12 × 21 см. Гистологически выявлен светлоклеточный ПКР. После операции пациентка получала терапию интерфероном. Послеоперационный период протекал без особенностей. При длительном наблюдении местного рецидива заболевания не обнаружено [8].

Клинический случай

Пациентка Н., *54 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на изменение формы живота, боли в животе, выраженную одышку, слабость, запоры, эпизоды крови в моче, значительное повышение артериального давления. По результатам ультразвукового исследования была выявлена большого размера опухоль в забрюшинном пространстве слева. Из анамнеза известно, что 20 лет назад больной было проведено оперативное лечение по поводу конкремента левой почки – пиелолитотомия.*

При поступлении состояние пациентки расценено как средней степени тяжести, отмечается выраженная одышка, частота дыхания в покое 24 в минуту, физические нагрузки значительно ограничены болевым синдромом и одышкой. Масса тела пациентки 98 кг, рост 180 см (индекс массы тела 30,2 кг/м^2). Кожные покровы бледные. Форма живота неправильная, значительная деформация за счет выпячивания левой половины. Пальпаторно в левой половине живота определяется каменистой плотности образование, медиальная граница по срединной линии живота, нижняя граница достоверно не выявляется, опухоль несмещаемая, болезненная.

На догоспитальном этапе пациентке была выполнена чрескожная биопсия опухоли почки, однако результаты морфологического исследования неинформативны. Данные анализа крови: уровни гемоглобина 125 г/л, эритроцитов 4,3 × 10^{12}, креатинина 83 мкмоль/л, общего билирубина 9,7 мкмоль/л, аспартатаминотрансферазы 11 ЕД/л и аланинаминотрансферазы 17 ЕД/л. На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях определяется гидроторакс слева в сочетании с высоким стоянием левого купола диафрагмы и возможным объемным уменьшением нижней доли левого легкого. На видимых участках в легких воспалительной инфильтрации, очаговых теней в легочной ткани не определяется. Данные магнитно-резонансной томографии: левая почка трансформирована в крупное кистозно-со́лидное образование размером 30,5 × 17,5 × 17,0 см, гетерогенно накапливающее контрастный препарат со́лидным компонентом. Опухоль оттесняет селезенку, петли кишечника, желудок, поджелудочную железу, сосуды, без признаков инфильтрации (рис. 1).

Рис. 1. *Магнитнорезонансная томограмма забрюшинного пространства пациентки до операции: в ткани опухоли определяются 2 фрагмента костной плотности*
Fig. 1. *Magnetic resonance imaging of retroperitoneal space prior to surgery: tumor tissue contains two fragments with osseous signal intensity*

В плановом порядке больной была выполнена радикальная нефрэктомия торакофренолюмболапаротомным доступом слева с резекцией X ребра (рис. 2).

Рис. 2. *Общий вид пациентки в операционном положении. Четко определяется большого размера опухоль в левой половине живота*
Fig. 2. *General view of the patient positioned for surgery: massive tumor is visible in the left side of the abdomen*

Удалена опухоль почки с надпочечником в едином конгломерате. Операцию выполняли с удалением жидкого содержимого опухоли в количестве 6,1 л (масса 6,9 кг), масса удаленного препарата 3,8 кг, суммарная масса удаленной опухоли 10,7 кг. При осмотре макропрепарата в ткани опухоли определяются костные фрагменты размером до 5–6 см, образование овальной формы, напоминающее конкремент (рис. 3, 4). Объем кровопотери составил 1500 мл. Продолжительность операции – 240 мин.

Результат гистологического исследования: низкодифференцированная карцинома почки с инвазией в паранефральную клетчатку, с фокусами некроза опухолевой ткани с наличием единичных многоядерных клеток, а также с наличием фокусов кровоизлияний. В препаратах надпочечника отмечаются поля свежих эритроцитов с примесью опухолевой ткани. В исследованном лимфатическом узле паранефральной клетчатки наблюдается тотальное замещение опухолевой тканью. По линии резекции по сосудистому пучку и мочеточнику без особенностей. Стадия опухолевого процесса pT4pN1M0.

В послеоперационном периоде отмечались эпизоды динамической кишечной непроходимости, потребовалось переливание одногруппной эритромассы в количестве 1000 мл. Наблюдалось снижение систолического артериального давления стабильно до 130–140 мм рт. ст. Устранены одышка и болевой синдром. Лабораторные показатели на 7-е сутки после операции: уровни гемоглобина 87 г/л, эритроцитов 3,39 × 10^{12}, лейкоцитов 12,6 × 10^{9}, креатинина 110 мкмоль/л. Больная в удовлетворительном состоянии была выписана на 13-е сутки после операции.

Через 1,5 мес на фоне удовлетворительного состояния наступила внезапная смерть пациентки. Причина смерти не установлена, так как вскрытие не проводилось.

Особенность данного клинического случая заключается в том, что пациентка более 1 года отмечала рост опухоли в животе, при этом нарастала слабость, наблюдались повышение артериального давление, сильные боли в животе и поясничной области, и обращение к врачу поликлиники было по поводу высокого артериального давления. Обращение за медицинской помощью по поводу опухоли брюшной полости в поздний период значительно осложнило проведение оперативного лечения.

Размер опухоли почки не является противопоказанием к хирургическому лечению. Успешное удаление опухоли и современная противоопухолевая медикаментозная терапия позволяют продлить жизнь пациента.

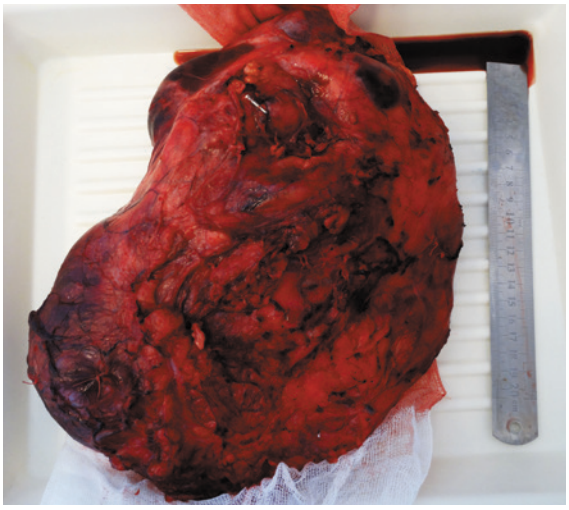


Рис. 3. *Общий вид препарата после удаления жидкостного компонента*
Fig. 3. *General view of the specimen after liquid component removal*

Рис. 4. *Макропрепарат в разрезе: в ткани опухоли определяется костный фрагмент и предположительно конкремент; ткани паренхимы почки не определяются; расширенная чашечнолоханочная система*
Fig. 4. *Crosssection of the gross specimen demonstrates bone fragment and, supposedly, a concrement: renal parenchyma is unidentifiable, renal pelvis and calyces are distended*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рева И.А., Бормотин А.В., Дьяков В.В. и др. Опухоль почки крупных размеров, имитирующая внеорганную опухоль забрюшинного пространства: клинический случай. Онкоурология 2015;(1):64–7. [Reva I.A., Bormotin A.V., Dyakov V.V. et al. Large-sized kidney tumor mimicking an extraorgan retroperitoneal tumor. Onkourologiya = Cancer Urology 2015;(1):64–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-64-67.
2. Oviedo R.J., Robertson J.C., Whithaus K. Surgical challenges in the treatment of a giant renal cell carcinoma with atypical presentation: a case report. Int J Surg Case Rep 2016;24:63–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.05.010.
3. Takagi T., Sugihara T., Yasunaga H. et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based analysis of perioperative outcomes according to clinical stage. Int J Urol 2014;21(8):770–5. DOI: 10.1111/iju.12446.
4. Wszolek M.F., Wotkowicz C., Libertino J.A. Surgical management of large renal tumors. Nat Clin Pract Urol 2008;5(1):35–46. DOI: 10.1038/ncpuro0963.
5. Turkan S., Kalkan M., Basri Şener H. et al. Giant chromophobe renal cell carcinoma. J Case Rep 2015;5(1):5–7.
6. Suzuki K., Kubo T., Morita T. A giant chromophobe renal cell carcinoma exceeding 10 kg. Int J Urol 2009;16(12):976. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02402.x.
7. Pramod S.V., Safriad F., Hernowo B.S. et al. A case report of one of the largest (9900 cm^3) clear cell renal carcinoma removed in Asia. Urol Case Rep 2020;32:101208. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101208.
8. Kogawa T., Kudoh T., Kawaguchi T. et al. Giant renal cell carcinoma: a case report. Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi 1989;24(7):1467–71.

Вклад авторов
В.Р. Латыпов: разработка темы клинического наблюдения, оперирующий хирург;
О.С. Попов, В.Н. Латыпова: написание текста клинического наблюдения;
С.И. Новиков, Д.Б. Ахмедов: члены операционной бригады, обзор литературы по теме клинического наблюдения.
Authors' contributions
V.R. Latypov: developed the idea of the case report, performed surgery;
O.S. Popov, V.N. Latypova: drafted the text of the case report;
S.I. Novikov, D.B. Ahmedov: were the members of the operating team, reviewed publications.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Р. Латыпов / V.R. Latypov: https://orcid.org/0000-0001-8334-2003
В.Н. Латыпова / V.N. Latypova: https://orcid.org/0000-0002-3145-5193

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: 22.03.2021. **Принята к публикации:** 03.07.2021.
Article submitted: 22.03.2021. **Accepted for publication:** 03.07.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-145-147

CC BY 4.0

Рак почки при центральной локализации: диагностическая дилемма

P. Mugialan[1, 2], L.K.S. Christopher[2, 3], M.G. Khairul Asri[2, 3], A. Jagwani[2, 3]

[1]Department of Urology, Hospital Pengajar University Putra Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia;
[2]Department of Urology, Fakulti Perubatan Dan Sains Kesihatan, UPM;
[3]Department of Surgery, Hospital Pengajar University Putra Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

Контакты: Arvind Vashdev Jagwani *jagwani2899@gmail.com*

Опухоль почки с центральной локализацией представляет собой проблему для дифференциальной диагностики почечно-клеточной карциномы и переходно-клеточного (уротелиального) рака. Применения только методов визуализации недостаточно для постановки диагноза, требуются определенные инвазивные диагностические исследования. В статье описан пациент, 60 лет, с диспепсией. При обследовании по данным компьютерной томографии почек с контрастированием была выявлена опухоль правой почки с центральной локализацией. Перед принятием решения о лечении была выполнена биопсия опухоли почки, по результатам которой диагностирована почечно-клеточная карцинома. Пациенту выполнили операцию – робот-ассистированную лапароскопическую нефрэктомию справа. В данном клиническом случае биопсия почки помогла принять решение в пользу радикальной нефрэктомии вместо радикальной нефруретерэктомии, последняя ассоциирована с большей частотой послеоперационных осложнений. Таким образом, в случае опухоли почки с центральной локализацией важно выполнять биопсию ткани перед принятием решения о хирургическом вмешательстве, так как это предотвращает неполное (undertreament) или излишнее (overtreatment) лечение пациента.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак с центральной локализацией, уротелиальный рак лоханки, уротелиальный рак верхних мочевых путей

Для цитирования: Mugialan P., Christopher L.K.S., Khairul Asri M.G., Jagwani A. Рак почки при центральной локализации: диагностическая дилемма. Онкоурология 2021;17(3):145–7. (На англ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-145-147.

Central renal cell carcinoma: a diagnostic dilemma

P. Mugialan[1, 2], L.K.S. Christopher[2, 3], M.G. Khairul Asri[2, 3], A. Jagwani[2, 3]

[1]Department of Urology, Hospital Pengajar University Putra Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia;
[2]Department of Urology, Fakulti Perubatan Dan Sains Kesihatan, UPM;
[3]Department of Surgery, Hospital Pengajar University Putra Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

Contacts: Arvind Vashdev Jagwani *jagwani2899@gmail.com*

Centrally located renal tumor poses a diagnostic challenge to differentiate between renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. Imaging alone is not sufficient to make the diagnosis, some invasive diagnostic investigations are required to ascertain the diagnosis. We present a 60 years old gentleman, who presented dyspepsia and further investigation by contrasted CT kidney revealed a centrally located right renal tumor. Before making a management decision, we performed the right renal biopsy of the tumor which turns out to be a renal cell carcinoma. Henceforth, we performed a robotic-assisted laparoscopic right nephrectomy. A renal biopsy, in this case, assisted to decide only radical nephrectomy instead of radical nephroureterectomy which has higher associated morbidity. Thus, it is important to make confirm by tissue biopsy before deciding on surgery in case of the central renal tumor as this prevents subjecting a patient to under-or overtreatment.

Key words: central renal cell carcinoma, renal pelvis urothelial carcinoma, upper tract urothelial carcinoma

For citation: Mugialan P., Christopher L.K.S., Khairul Asri M.G., Jagwani A. Central renal cell carcinoma: a diagnostic dilemma. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):145–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-145-147.

Background

Renal cell carcinoma is a rare carcinoma accounting for 1.3 incidences per 100,000 Malaysian population [1]. Contrast-enhanced CT kidney and magnetic resonance imaging are the best imaging modalities to diagnose renal cell carcinoma, limiting invasive renal biopsies for only perceived metastatic disease [2]. However, distinguishing centrally renal cell carcinoma from upper tract urothelial carcinoma on contrasted CT is challenging. Here, we would like to present one such case at our center and how we tackled this diagnostic dilemma.

Case presentation

60 years old, the gentleman presented to a private medical center with severe dyspepsia leading to detection of right renal pelvic mass on USG abdomen. Later, he was referred to us for further management.

History. *The patient's primary complaint was burning epigastric dyspepsia, which occurred suddenly in onset. He denies hematuria, flank pain or abdominal pain, or swellings. He does not have any family members with a history of malignancy. He is a known smoker and a retired army veteran. The patient has an underlying history of coronary artery bypass grafting done in 2002 for coronary artery disease. He too has hypertension and types 2 diabetes mellitus. Despite, lack of response initial treatment for his dyspepsia, lead physicians to order USG abdomen to rule out another differential diagnosis. This lead to incidental finding of right solid renal pelvis tumor and was referred to us.*

Examination. *Generally, the patient is a fit man who is ambulatory. Abdominal examinations were unremarkable, there were no palpable abdominal masses and kidneys were not ballotable.*

Investigations. *A contrasted CT kidney was ordered which showed a filling defect involving a right renal pelvis mass measuring 3.0 × 4.2 × 4.3 cm with no features of local invasion or lymphadenopathy (Fig. 1, 2). A right ureteroscopy was performed and no significant abnormality was detected at the right ureter. Right ureteric barbotage and cytology revealed mild atypia for the renal pelvis.*

Fig. 1. *A coronal view CT image of the right renal tumour (left image). Right kidney specimen, split-half, arrows pointing at right renal tumour (right image)*

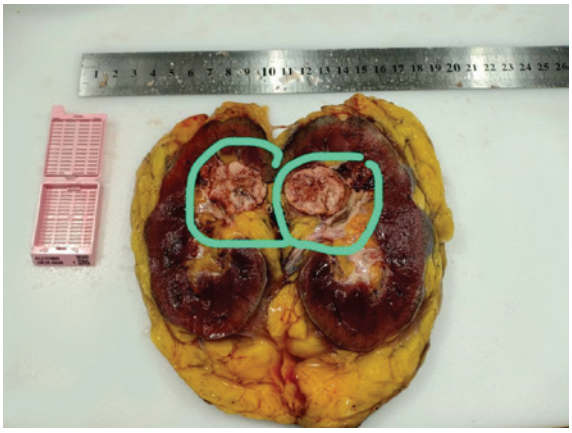


Fig. 2. *Shows cut section of right kidney specimen, split into half. Right renal tumours sections (encircled in green)*

Diagnostic dilemma of renal cell carcinoma versus upper tract urothelial carcinoma encountered. To ascertain a diagnosis, a renal percutaneous biopsy was performed and a histopathology report revealed clear cell type, renal cell carcinoma WHO/ISUP Grade 2.

Management. *Based on options of treatments given to patients. He opted and underwent robotic-assisted laparoscopic right radical nephrectomy. The patient recovered and was discharged home after 5 days of stay inward.*

Histopathology of the right kidney was reported as papillary renal cell carcinoma, type II, invading the renal sinus fat and renal capsule, stage T3aN0Mx by TNM AJCC 8th edition.

Discussion

Since the development of contrasted CT renal in the early 1990s, it had been routinely used to assess solid renal tumors. In most instances, radiologists can confidently diagnose a renal cell carcinoma based on CT and histopathology reports will correlate [3]. However, in certain circumstances like a centrally located renal tumor, it may be challenging for the radiologist to distinguish between centrally located renal cell carcinoma, intrarenal transitional cell carcinoma (TCC), lymphoma, and metastasis to the kidney [4]. Differentiating this centrally located renal cell carcinoma and intrarenal TCC are extremely important from a management point of view and also a follow-up of the patient after the intervention.

For localized renal cell carcinoma, the patient will be counselled for radical nephrectomy and will have half-yearly follow up with CT scan, however, a case of upper tract urothelial carcinoma will need to undergo radical nephroureterectomy with retroperitoneal lymph node dissection and more intense follow up with flexible cystoscopy and CT scan every quarter yearly [5, 6].

Enhancement of solid renal tumor and characteristic of the tumor had been used to define renal cell carcinoma based on CT images. Clear cell renal cell carcinomas

enhance to a greater extent and has a heterogeneous appearance in comparison to non-clear cell renal cell carcinomas which are homogenous and have lesser parenchyma to tumor enhancement ratio [7]. On multidetector CT, pelvicalyceal TCC appears as single or multiple sessile filling defects which compresses on renal sinus fat with pelvicalyceal irregularities like focal or diffuse mural thickening. Infiltrative pelvicalyceal TCCs usually present at more central location, however rarely TCCs can present more eccentric or peripheral location. If eccentric infiltrative TCCs distorts normal reniform shape of kidney, it may mimic renal cell carcinoma [8].

Based on a study, S.A. Raza et al. had suggested looking for other signs such as a filling defect in the renal pelvis, tumor center within the renal pelvis, preservation of renal shape, absence of cystic/necrotic changes, tumor extending into the pelvic ureteric junction, and homogeneity of tumor which suggest intrarenal TCC. Yet, these signs have a specificity of 79–89 % and sensitivity of 68–82 % [4].

By going through previous reported cases and literature, we decided that CT alone may not suffice to provide a diagnosis in our case, which leads us to perform ureteroscopy and barbotage to obtain the right renal pelvis cytology which showed mild atypical cell. Ureteral barbotage cytology has a sensitivity of 77 % and specificity of 31 % [9].

Based on radiological, clinical, and biochemical findings was leading towards intrarenal TCC. A decision was made to ascertain diagnosis by invasive diagnostic technique to guide us to counsel patients on definitive surgical intervention. A percutaneous renal tumor biopsy revealed the diagnosis of renal cell carcinoma, much to the surprise of the attending urologist. Although, the majority of renal tumors can be diagnosed based on multiphasic CT renal alone. Certain tumors such as a centrally located renal tumor in our case need further evaluation even if it involves an invasive diagnostic method. A diagnosis of malignancy is devastating news for the patient and the attending physician's role is vital for proper management and outcome. Accurate diagnosis of the tumor prevents unnecessary intervention that can increase morbidity and even mortality.

Conclusion

Managing this individual case, thought us that a centrally located renal tumor requires more than just multiphasic CT renal alone to conclude on the potential diagnosis of renal cell carcinoma.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Registry 2012–2016. P. 26.
2. Bagheri M.H., Ahlman M.A., Lindenberg L. et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. Urol Oncol 2017;35(7):473–91. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.04.014.
3. Van Oostenbrugge T.J., Fütterer J.J., Mulders P. Diagnostic imaging for solid renal tumors: a pictorial review. Kidney Cancer 2018;2(2):79–93. DOI: 10.3233/KCA-180028.
4. Raza S.A., Sohaib S.A., Sahdev A. et al. Centrally infiltrating renal masses on CT: differentiating intrarenal transitional cell carcinoma from centrally located renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2012; 198(4):846–53. DOI: 10.2214/AJR.11.7376.
5. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2021. Pp. 27–55.
6. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2021. Pp. 14–22.
7. Ng C.S., Wood C.G., Silverman P.M. et al. renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. Am J Roentgenol 2008;191(4):1220–32. DOI: 10.2214/AJR.07.3568.
8. Prando A., Prando P., Prando D. urothelial cancer of the renal pelvicaliceal system: unusual imaging manifestations. Radiographics 2010;30(6):1553–66. DOI: 10.1148/rg.306105501.
9. Konety B.R., Metro M.J., Melham M.F., Salup R.R. Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. Urol Int 1999;62(1): 26–30. DOI: 10.1159/000030350.

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: 30.07.2021. **Принята к публикации:** 05.10.2021.
Article submitted: 30.07.2021. **Accepted for publication:** 05.10.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-148

CC BY 4.0

Рецензия на статью «Рак почки при центральной локализации: диагностическая дилемма»

Review of the article "Central renal cell carcinoma: a diagnostic dilemma"

В представленной статье описан вроде бы довольно банальный случай – центрально расположенная полностью внутриорганная опухоль почки. Пациенту проведено вполне традиционное лечение – радикальная нефрэктомия, но в роботическом исполнении. Я думаю, подобную операцию выполнили бы большинство наших коллег, довольствуясь данными только компьютерной томографии и тем более дополнительно уретеропиелоскопии, не опасаясь возможности уротелиальной природы опухоли. Это достаточно рациональный путь по 2 основным причинам. Во-первых, уротелиальный рак верхних мочевых путей составляет не более 5–10 % уротелиальных опухолей [1]. Во-вторых, в случае обнаружения переходноклеточного рака при срочном или плановом гистологическом исследовании можно сразу или в ближайшем периоде выполнить дополнительно уретерэктомию с резекцией устья мочеточника. При этом основным поводом для срочного исследования замороженных срезов может служить характерный макроскопический вид опухоли на разрезе удаленного препарата. Несколько раз мы вынуждены были поступать таким образом. При гистологическом исследовании диагностировали переходно-клеточный рак, не обнаружив его при ретроградной уретеропиелоскопии.

Авторы статьи на примере описанного наблюдения поднимают вопрос о дифференциальной диагностике природы центрально расположенных объемных образований почки, тесно прилегающих к чашечкам или лоханке. Подобных образований описано не так мало [2].

Наиболее часто применяемая процедура при подозрении на уротелиальный рак верхних мочевых путей – ретроградная уретеропиелоскопия с цистоскопией, позволяющая в большинстве случаев не только визуализировать первичную опухоль, но и ее отсевы в мочевом пузыре. Однако, по некоторым данным, выполнение уретеропиелоскопии перед нефруретерэктомией повышает риск метастазирования переходно-клеточного рака в мочевой пузырь [3].

Если не удается четко определить структуру, из которой исходит опухоль, при рентгеновской или магнито-резонансной томографии, авторы работы предлагают выполнение чрескожной пункционной биопсии новообразования. Выбор не самый популярный, но понятный. Что дали в этой ситуации результаты гистологического исследования перед операцией? Пожалуй, четкий план вмешательства и уверенность в том, что нефрэктомия не перейдет в нефруретерэктомию. Какова может оказаться «цена» такого пути? Пункционная биопсия любой злокачественной опухоли сопровождается определенным риском образования метастазов пункционного канала. В связи с высоким потенциалом имплантационного метастазирования переходно-клеточного рака риск в этом случае может оказаться выше [4].

Авторы работы на примере конкретного случая обращают внимание на пути дооперационной верификации природы центрально-расположенных солидных образований почки, прилегающих к чашечно-лоханочной системе. Возможность такого подхода стоит учитывать в клинической практике.

Статья будет полезна урологам, онкологам, нефрологам.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)
D.V. Perlin, MD, PhD, Professor
(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrological Center)

Литература / References

1. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma. World J Urol 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
2. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. J Urol 2016;196(4):989–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081.
3. Tan P., Xie N., Yang L. et al. Diagnostic ureteroscopy prior to radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma increased the risk of intravesical recurrence. Urol Int 2018;100(1):92–9. DOI: 10.1159/000484417.
4. Yuan H., Mao X., Bai Y. et al. The effect of intravesical chemotherapy in the prevention of intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. J Chemother 2015;27(4):195–200. DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000034.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-149-153

CC BY 4.0

Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника (клинический случай)

М.Х. Гебенов[1], З.М. Ахохов[2]

[1]ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская 182а;
[2]кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29

Контакты: Залимхан Муаедович Ахохов *zalimkhan@bk.ru*

Описан клинический случай лечения пациента 32 лет с адренокортикальной опухолью правого надпочечника. При обращении в клинику пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в правой поясничной области, общее состояние оценивалось как удовлетворительное. Пациент нормостенического телосложения, без вредных привычек. Предоперационные общие и биохимические показатели крови, включая уровни адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, прямого ренина, метанефрина, норметанефрина, в пределах нормальных значений. Пациенту была выполнена лапароскопическая латеральная трансперитонеальная адреналэктомия справа в положении на левом боку с использованием 4 троакаров. Больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после оперативного лечения.

Ключевые слова: надпочечник, онкоцитома, онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника, лапароскопическая адреналэктомия

Для цитирования: Гебенов М.Х., Ахохов З.М. Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника (клинический случай). Онкоурология 2021;17(3):149–53. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-149-153.

Oncocytic adrenocortic tumor of the adrenal (clinical case)

M.Kh. Gebenov[1], Z.M. Akhokhov[2]

[1]Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia;
[2]Department of Urology and Human Reproductive Health (with the course of pediatric urology-andrology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Zalimkhan Muaedovich Akhokhov *zalimkhan@bk.ru*

A clinical case of treatment of a 32-year-old patient with an adrenocortical tumor of the right adrenal gland is described. When applying to the clinic, the patient was complaining about moderate pain in the right lumbar region, the general condition of the patient was estimated as satisfactory. The patient was of normosthenic constitution, had no bad habits, preoperative general and biochemical blood counts, including the levels of adrenocorticotropic hormone, cortisol, aldosterone, direct renin, metanephrine, normetanephrine were within normal parameters. The patient underwent laparoscopic lateral transperitoneal adrenalectomy on the right in the position on the left side using 4 trocars. The condition of the patient was satisfactory, he was released from the hospital on the 3rd day after surgery.

Key words: adrenal gland, oncocytoma, oncocytic adrenocortical adrenal tumor, laparoscopic adrenalectomy

For citation: Gebenov M.Kh., Akhokhov Z.M. Oncocytic adrenocortic tumor of the adrenal (clinical case). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):149–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-149-153.

Введение

Онкоцитарные новообразования, или онкоцитомы, – опухоли, состоящие в основном из онкоцитарных клеток. Онкоцитарные клетки впервые были описаны H. Hamperl в 1931 г. как большие высокоэозинофильные гранулярные клетки с пикнотическим ядром, обычно связанные с опухолью из клеток Хертла щитовидной железы [1]. Это эпителиальные клетки с ацидофильной гранулярной цитоплазмой и большим содержанием митохондрий. Онкоцитарные опухоли могут возникать

в различных органах, чаще всего в почках, щитовидной железе, гипофизе, слюнной железе, паращитовидных и слезных железах, а также в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте.

Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника (ОАОН) – чрезвычайно редкое заболевание, впервые описанное S. Kakimoto и соавт. в 1986 г., с этого времени опубликовано всего 162 случая данной патологии [2, 3]. Установлено, что ОАОН – в основном нефункциональные и в большинстве случаев доброкачественные опухоли. ОАОН классифицируют на онкоцитому, онкоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом и онкоцитарную карциному [4]. Принято считать, что размер опухоли является клиническим признаком доброкачественного или злокачественного генеза онкоцитом: диаметр <4–5 см соответствует доброкачественной опухоли. Тем не менее анализ существующей литературы по данному вопросу позволяет считать, что при ОАОН размер, масса не являются прямыми признаками злокачественности образований надпочечника [5].

Лечение больных с опухолями надпочечника остается сегодня одним из самых сложных разделов эндокринной хирургии и онкологии. Отсутствие специфических симптомов, молекулярно-биологических маркеров, сложности трактовки с помощью лучевых методов диагностики, а также послеоперационной морфологической верификации удаленной опухоли затрудняют своевременную и правильную диагностику ОАОН [6].

Ведущим методом лечения больных с ОАОН остается хирургический [7]. Адреналэктомия считается предпочтительным оперативным методом и может быть выполнена посредством лапаротомии, комбинированного торакоабдоминального доступа, ретроперитонеального доступа, лапароскопии или робот-ассистированной хирургии [8]. Открытая хирургия была традиционным подходом к лечению опухолей надпочечников, однако с развитием эндоскопических методов стандартом хирургического лечения пациентов с малыми размерами опухолей (<60 мм) стала лапароскопическая адреналэктомия. Первая успешная адреналэктомия лапароскопическим доступом была выполнена в 1991 г. канадским хирургом M. Gagner [9]. Надпочечники анатомически расположены в верхнем отделе забрюшинного пространства, краниально и медиально от почек, в непосредственной близости от диафрагмы, что позволяет использовать различные доступы к ним, включая латеральный трансперитонеальный, передний трансперитонеальный, латеральный забрюшинный, задний забрюшинный и даже трансторакальный. Лапароскопическая адреналэктомия имеет преимущества, такие как меньший объем кровопотери, меньшая вероятность кишечной непроходимости, умеренная послеоперационная боль, более быстрое восстановление больного, меньшее время пребывания в стационаре, а также лучший косметический эффект [10–12]. Тем не менее для опухолей размером >60 мм и/или потенциально злокачественных опухолей ввиду возможных интра- и послеоперационных осложнений лапароскопическая адреналэктомия, по мнению некоторых авторов, остается спорной [13–15].

Латеральный трансперитонеальный доступ – наиболее часто используемый метод при лапароскопической адреналэктомии [16]. По мнению многих авторов, трансперитонеальная лапароскопическая адреналэктомия имеет очевидные преимущества, так как хирурги, осуществляющие лапароскопический доступ к надпочечникам, как правило, уже имеют навык лапароскопической идентификации, осмотра, операций на внутрибрюшинных органах и органах забрюшинного пространства. Поэтому расширение операционного поля в сторону надпочечников не вызывает затруднений. При этом важно помнить, что имеет место паранеопластическая неоваскуляризация, которая дополнительно увеличивает вариабельность анатомии сосудов [17].

На сегодняшний день наиболее распространенная панель по критериям световой спектрометрии Weiss позволяет оценить степень злокачественности адренокортикальных новообразований и включает оценку 9 морфологических параметров: высокий ядерный индекс, митотический индекс более 5 % в 500 полях зрения, атипические митозы, более 75 % эозинофильных клеток в опухоли, неструктурированность более 1/3 опухоли, некрозы, опухолевая венозная инвазия, опухолевая синусоидальная инвазия, инвазия в капсулу. Наличие 3 и более параметров указывает на злокачественность. Однако для онкоцитом критерии Weiss имеют свои ограничения [18, 19]. Если принимать во внимание тот факт, что онкоцитарные новообразования состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой, высоким ядерным полиморфизмом и почти всегда с диффузным характером роста, применение критериев Weiss для онкоцитом может привести к ошибочному диагнозу адренокортикального рака, что противоречит их более частому доброкачественному биологическому поведению. Поэтому B. Lin и соавт., M. Bisceglia и соавт. под руководством L. Weiss предложили модифицировать критерии Weiss для онкоцитом. По этой системе, если опухоль характеризуется хотя бы одним большим критерием (высокая митотическая активность, атипичные митозы или венозная инвазия), она злокачественная; если опухоль имеет малые критерии (большой размер, некроз или синусоидальное вторжение), она считается опухолью с неопределенным злокачественным потенциалом; если отсутствуют все большие и малые критерии, опухоль доброкачественная [20, 21].

Клинический случай

Пациент, *32 лет, в феврале 2019 г. был госпитализирован в хирургическое отделение № 4 Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера с жалобами*

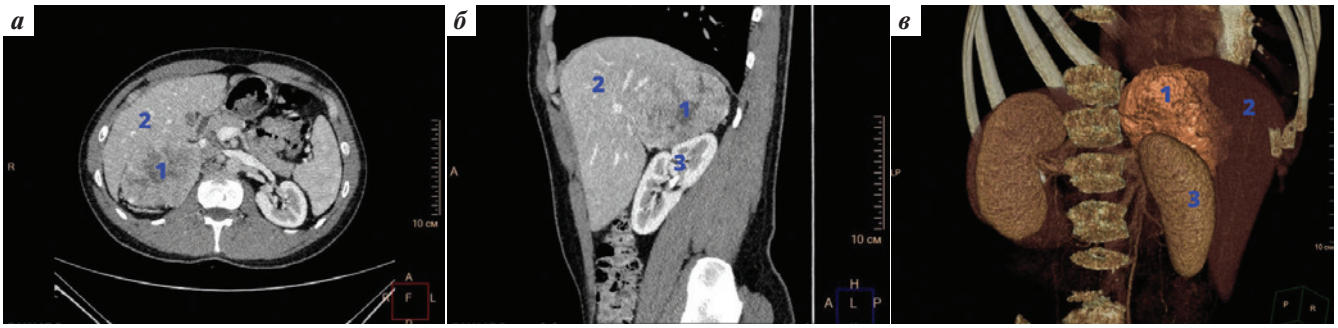


Рис. 1. *Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастным болюсным усилением: а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция; в — объемный рендеринг (1 — онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника; 2 — печень; 3 — правая почка)*

Fig. 1. *Contrast-enhanced multislice computed tomography images of the retroperitoneal space: a — axial view; б — sagittal view; в — volumetric rendering (1 — oncocytic adrenocortical tumor of the adrenal gland; 2 — liver; 3 — right kidney)*

на умеренные боли в правой поясничной области. Симптомы беспокоили в течение последних 2 лет, за это время пациент за медицинской помощью не обращался, лечения не получал.

Пациент нормостенического телосложения, без вредных привычек, с неотягощенным коморбидным статусом, семейный онкологический анамнез без особенностей, без признаков эндокринопатии. Предоперационные лабораторные общие и биохимические показатели крови, включая уровни адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, прямого ренина, метанефрина, норметанефрина, были в пределах нормальных значений.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастным болюсным усилением (Ультравист 300) на границе исследования в проекции правого надпочечника было выявлено неоднородное образование размером 87,0 × 78,3 × 69,9 мм, интимно прилежащее к правой доле печени, правой почке и нижней полой вене, накапливающее контрастное вещество (рис. 1).

По результатам клинико-лабораторных данных опухоль была принята за гормоннепродуцирующее образование. По результатам МСКТ органов грудной клетки в легких объемного процесса не выявлено. При МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным болюсным усилением (Ультравист 300) обнаружены 2 гиподенсивные структуры в печени (кисты) размерами 4 и 5 мм, не накапливающие контрастное вещество.

Биопсию образования не выполняли ввиду большого размера. На основании данных лучевых методов диагностики, а именно отсутствия инвазии в печень, почку, окружающие кровеносные сосуды, поражения лимфатических узлов или других висцеральных поражений, было принято решение о выполнении операции лапароскопическим доступом.

Пациенту 11.02.2020 была проведена лапароскопическая латеральная трансперитонеальная адреналэктомия справа в положении на левом боку с использованием 4 троакаров (рис. 2).

Макроскопически — солидная опухоль размером 85 × 80 × 75 мм, массой 400 г (рис. 3).

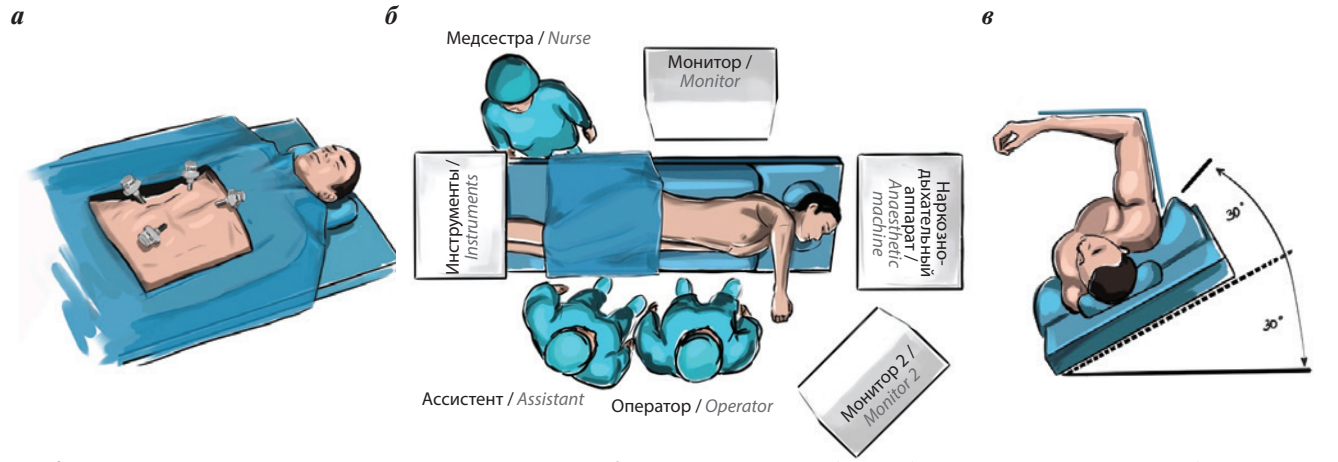


Рис. 2. *Лапароскопическая латеральная трансперитонеальная адреналэктомия справа (рисунок): а — расположение портов; б — компоновка операционной бригады; в — угол наклона влево операционного стола*

Fig. 2. *Right-sided laparoscopic lateral transperitoneal adrenalectomy (figure): a — location of the ports; б — arrangement of the surgical team; в — angle of operating table tilt*

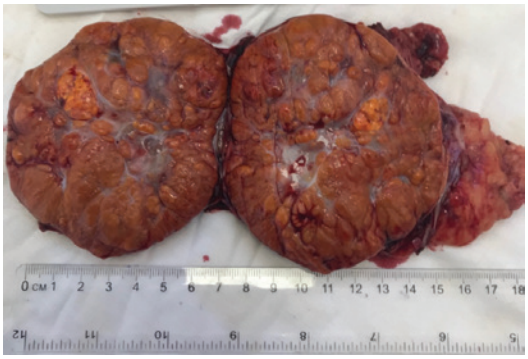


Рис. 3. *Макропрепарат в разрезе: онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника*
Fig. 3. *Dissected gross specimen: oncocytic adrenocortical tumor of the adrenal gland*

Интраоперационно кровотечения или других осложнений не зафиксировано, пациент оставался гемодинамически стабильным на протяжении всей операции. Страховой дренаж справа удален на 1-е сутки. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара на 3-и сутки после хирургического лечения.

Морфологическая верификация. *Микроскопически отмечались фрагменты ткани надпочечника с разрастанием эпителиоидноклеточной опухоли солидного строения, состоящей из крупных полигональных клеток с интенсивной эозинофильной цитоплазмой и округлыми ядрами с хорошо просматриваемыми ядрышками. Сформирована фиброзная капсула узла. Очагов некроза и ангиолимфатической инвазии не обнаружено. При подсчете митотической активности опухоли (на 50 полей зрения) фигуры митоза не выявлены, поэтому морфологическая картина опухоли соответствует онкоцитоме надпочечника (рис. 4).*

Наблюдение. *В послеоперационном периоде через 6 и 12 мес в контрольных биохимических анализах крови показатели (уровни адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, прямого ренина, метанефрина, норметанефрина) находились в пределах нормы. Также пациенту выполнена компьютерная томография органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастным болюсным усилением, по результатам которой данных о наличии рецидива заболевания не получено.*

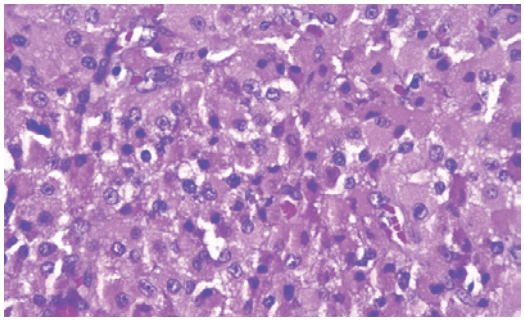


Рис. 4. *Микропрепарат: крупные полигональные клетки с интенсивной эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами и хорошо просматриваемыми ядрышками (× 200)*
Fig. 4. *Gross specimen: large polygonal cells with intense eosinophilic cytoplasm, round nuclei, and well-distinguished nucleoli (× 200)*

Обсуждение

Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника – чрезвычайно редкое заболевание. На сегодняшний день нет выявленных экологических и генетических рисков, связанных с ОАОН. Большинство описанных в литературе случаев ОАОН – гормоннепродуцирующие образования, лишь 17 % опухолей являются функциональными [22]. Диагноз ОАОН должен основываться на данных гистологических, иммуногистохимических исследований согласно системе Lin–Weiss–Bisceglia [20, 21]. Преимущество лапароскопического доступа к надпочечникам с точки зрения кровопотери, длительности операции, вероятности кишечной непроходимости, периода восстановления пациента, послеоперационной боли, косметического эффекта перед открытой операцией неоспоримо. Лапароскопическая адреналэктомия может выполняться не только при доброкачественных, но и злокачественных поражениях надпочечника [12, 23]. Наши результаты показывают, что лапароскопическая адреналэктомия является эффективным хирургическим методом и может безопасно выполняться пациентам с образованиями надпочечника размером >60 мм.

Как было упомянуто ранее, существуют и другие подходы к надпочечникам. Ретроперитонеоскопический доступ может применяться при ранее перенесенных внутрибрюшинных операциях и возможном спаечном процессе, а также пациентам с повышенным индексом массы тела. Важно помнить, что при ретроперитонеоскопическом доступе имеет место возможное поражение брюшины, что на раннем этапе обучения увеличивает сложность процедуры, однако в центрах с большим опытом ретроперитонеоскопической и трансперитонеальной техники это осложнение не является значимым.

Заключение

Основным методом лечения онкоцитарных адренокортикальных опухолей надпочечника остается хирургический. Данные новообразования могут диагностироваться на поздних стадиях ввиду отсутствия специфических симптомов, молекулярно-биологических маркеров, что делает необходимым более углубленное изучение молекулярно-биологических механизмов этих опухолей. Лапароскопическая трансперитонеальная латеральная адреналэктомия – безопасный и эффективный метод удаления доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечников. Она имеет преимущества по сравнению с лапаротомией ввиду меньшего объема кровопотери, меньшей вероятности кишечной непроходимости, умеренной послеоперационной боли, более быстрого восстановления больного, меньшего времени пребывания в стационаре, а также лучшего косметического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamperl H. Beitrage zur normalen und pathologischen Histologie menschlicher Speicheldrusen. Z Mikrosk Anat Forsch 1931;27:1–55.
2. Kakimoto S., Yushita Y., Sanefuji T. et al. Non-hormonal adrenocortical adenoma with oncocytoma-like appearances. Hinyokika Kiyo 1986;32(5):757–63.
3. Corrales J.J., Robles-Lázaro C., Sánchez-Marcos A.I. et al. Plurihormonal cosecretion by a case of adrenocortical oncocytic neoplasm. Case Rep Endocrinol 2016;2016:6785925.
4. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Oncocytic lesions of the neuroendocrine system Semin Diagn Pathol 1999;16(2):190–9.
5. Albano D., Agnello F., Midiri F. et al. Imaging features of adrenal masses. Insights Imaging 2019;10(1):1. DOI: 10.1186/s13244-019-0688-8.
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Бабич А.И. Результаты диагностики и лечения адренокортикального рака. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015;174(3):29–39. [Romashchenko P.N., Maystrenko N.A., Orlova R.V., Babich A.I. Results of diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery 2015;174(3):29–39. (In Russ.)].
7. Воронкова И.А., Гуревич Л.Е., Бритвин Т.А. и др. Экспрессия рецепторов соматостатина в адренокортикальных карциномах. Проблемы эндокринологии 2018;64(2):72–8. [Voronkova I.A., Gurevich L.E., Britvin T.A. et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical carcinomas. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2018;64(2):72–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl9319.
8. Stefanidis D., Goldfarb M., Kercher K.W. et al. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. Surg Endosc 2013;27(11):3960–80. DOI: 10.1007 / s00464-013-3169-z.
9. Gagner M., Lacroix A., Prinz R.A. et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. Surgery 1993;114(6):1120–4; discussion 1124–5.
10. Del Pizzo J.J. Transabdominal laparoscopic adrenalectomy. Curr Urol Rep 2003;4(1):81–6. DOI: 10.1007/s11934-003-0064-5.
11. Gill I.S., Meraney A.M., Thomas J.C. et al. Thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy: the initial experience. J Urol 2001;165(6 Pt 1):1875–81.
12. Moinzadeh A., Gill I.S. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. J Urol 2005;173(2):519–25. DOI: 10.1097/01.ju.0000149038.89467.30.
13. Lupaşcu C., Târcoveanu E., Bradea C. et al. Laparoscopic adrenalectomy for large solid cortical tumours – is it appropriate? Chirurgia (Bucur) 2011;106(3):315–20.
14. Machado N.O., Al Qadhi H., Al Wahaibi K., Rizvi S.G. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenocortical carcinoma. JSLS. 2015;19(3):e2015.00036. DOI: 10.4293/JSLS.2015.00036.
15. Mesci A., Celik O., Akand M. et al. Evaluation of laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: is it feasible for large masses? Minerva Urol Nefrol 2015;67(3):175–8.
16. Assalia A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Br J Surg 2004;91(10):1259–74. DOI: 10.1002/bjs.4738.
17. Suzuki K., Ushiyama T., Ihara H. et al. Complications of laparoscopic adrenalectomy in 75 patients treated by the same surgeon. Eur Urol 1999;36(1):40–7. DOI: 10.1159/000019925.
18. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 1984;8(3):163–9. DOI: 10.1097/00000478-198403000-00001.
19. Weiss L.M., Medeiros L.J., Vickery A.L.Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. Am J Surg Pathol 1989;13(3):202–6. DOI: 10.1097/00000478-198903000-00004.
20. Bisceglia M., Ludovico O., Di Mattia A. et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol 2004;12(3):231–43. DOI: 10.1177/106689690401200304.
21. Lin B.T., Bonsib S.M., Mierau G.W. et al. Oncocytic adrenocortical neoplasms a report of seven cases and review of the literature. J Surg Pathol 1998;22(5):603–14. DOI: 10.1097/00000478-199805000-00012.
22. Mearini L., Del Sordo R., Costantini E. et al. Adrenal oncocytic neoplasm: a systematic review. Urol Int 2013;91(2):125–33. DOI: 10.1159/000345141.
23. Heniford B.T., Arca M.J., Walsh R.M., Gill I.S. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. Semin Surg Oncol 1999;16(4):293–306. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199906)16:4<293::aid-ssu4>3.0.co;2-e.

Вклад авторов
М.Х. Гебенов: написание текста рукописи;
З.М. Ахохов: разработка концепции обзора, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors' contributions
M.Kh. Gebenov: article writing;
Z.M. Akhokhov: development of the review concept, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.Х. Гебенов / M.Kh. Gebenov: https://orcid.org/0000-0002-7571-2390
З.М. Ахохов / Z.M. Akhokhov: https://orcid.org/0000-0003-0434-564X

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: 15.05.2020. **Принята к публикации:** 04.10.2021.
Article submitted: 15.05.2020. **Accepted for publication:** 04.10.2021.

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-154-164

CC BY 4.0

Организация национального аудита качества онкологической помощи при раке предстательной железы в Великобритании (обзор иностранной литературы)

Д.А. Андреев, А.А. Завьялов

ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9

Контакты: Дмитрий Анатольевич Андреев *AndreevDA@zdrav.mos.ru*

Введение. Рост числа больных раком предстательной железы (РПЖ) предъявляет дополнительные требования к системе контроля качества в здравоохранении, включающие обеспечение повсеместной доступности новых алгоритмов ранней диагностики и лечения. Одной из показательных инициатив по управлению качеством являются организация и проведение национального аудита оказания медицинской помощи при РПЖ в Великобритании.
Цель обзора – обобщение информации по методологии проведения оценок качества в проспективном аудите медицинской помощи при РПЖ в Великобритании.
Материалы и методы. Поиск источников научной информации проводили в Google и PubMed. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применяли термины: "prostate cancer" AND "audit" OR/AND "Great Britain" AND "quality assurance" и т. д.
Результаты. Сигнальными маркерами качества собираемых сведений о больных РПЖ в Англии и Уэльсе являются 4 ключевых параметра. Группа базовых клинических критериев качества онкологической помощи при РПЖ представлена 14 переменными. Определены 2 класса индикаторов «нарушений»: 1) тревожные значения – результаты оценки эффективности отличаются более чем на 3 стандартных отклонения от среднего по стране; 2) предупреждающие значения – показатель эффективности в интервале более 2, но менее 3 стандартных отклонений от среднего национального значения в течение 2 лет подряд.
Заключение. Лечение РПЖ должно проводиться с участием специалистов мультидисциплинарных бригад. Разработка и внедрение мультипараметрических оценок организации специализированной экспертной медицинской деятельности (способов оценки качества работы специализированных профессиональных групп) создают необходимые условия для повышения доступности прорывных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований в регионах.

Ключевые слова: рак предстательной железы, злокачественное новообразование, контроль качества, организация онкологической помощи, аудит, Великобритания, обзор

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Организация национального аудита качества онкологической помощи при раке предстательной железы в Великобритании (обзор иностранной литературы). Онкоурология 2021;17(3):154–64. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-154-164.

Organizing the national prostate cancer audit in the UK (review of foreign literature)

D.A. Andreev, A.A. Zavyalov

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Dmitriy Anatol'evich Andreev *AndreevDA@zdrav.mos.ru*

Background. The growing number of patients with prostate cancer (PCa) imposes additional requirements on the quality control system in healthcare, including ensuring the widespread availability of innovative algorithms for early diagnosis and treatment. One illustrative example of quality management initiatives is national PCa audit in the UK.
Objective. Highlighting the approaches to quality assessments within audit of PCa care in the UK.

Materials and methods. The relevant scientific data have been retrieved from Google and PubMed. The search horizon covered the last 10 years. The queries included such wording as: "prostate cancer" AND "audit" OR/AND "Great Britain" AND "quality assurance", etc.
Results. At least four basic parameters were used as signal indicators to check the consistency and overall quality of the collected data on PCa patients in England and Wales. The fundamental arrangement of clinical quality indicators for PCa care comprised not less than fourteen measures. The outliers for some indicators were allocated into two groups using such criteria as: 1) more than three standard deviations from the national average (definition of an alarm); 2) more than two but below three standard deviations from the national average (definition of an alert). The outlier policy is usually applied for three treatment outcome performance indicators.
Conclusion. The multidisciplinary teams must actively collaborate to provide the best standards of cancer care to the community. The introduction of multicriterial assessments to monitor the performance of highly specialized professional groups would bring a great benefit for cancer patients, particularly, through increasing the affordability of state-of-the-art medical algorithms across the counties.

Key words: prostate cancer, malignant tumor, quality control and quality assurance, cancer care, audit, UK, review

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Organizing the national prostate cancer audit in the UK (review of foreign literature). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):154–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-154-164.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – 2-я по частоте опухоль в структуре глобальной заболеваемости онкологической патологией у мужчин в мире [1]. В России в 2019 г. интенсивный коэффициент – заболеваемость РПЖ – составил 43,48 случая на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель), а экстенсивный коэффициент по РПЖ – 15,7 % в структуре впервые выявленных случаев злокачественных новообразований у мужчин. За последние 10 лет отмечается рост показателей заболеваемости РПЖ (прирост стандартизованного показателя за период с 2009 по 2019 г. достиг почти 50 %) [2]. Такой рост числа больных РПЖ предъявляет дополнительные требования к системе контроля качества в здравоохранении, включающие обеспечение повсеместной доступности инновационных алгоритмов ранней диагностики и лечения как в медицинских организациях первичного звена здравоохранения, так и в других региональных медицинских организациях, работающих в системе оказания онкологической помощи.

Во многих странах реализуются специализированные аудиты качества лечения пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы. Одной из показательных инициатив по управлению качеством являются организация и проведение национального аудита оказания медицинской помощи при РПЖ (National Prostate Cancer Audit, NPCA) в Великобритании [3].

Цель NPCA – оценка процесса лечения и его результатов у мужчин с диагнозом РПЖ в Англии и Уэльсе. В рамках NPCA создаются условия для определения степени соответствия проводимого лечения больных РПЖ клиническим рекомендациям. Результаты аудита учитываются при принятии профессиональных решений по организации диагностики и лечения пациентов с РПЖ. Важная роль специализированного аудита в обеспечении гарантий по предоставлению качественной онкологической помощи при РПЖ в Англии очевидна, а накопленный опыт ценен для дальнейшего совершенствования контроля качества медицинской деятельности по профилю «онкология» [4].

Цель обзора – обобщение информации о методологии процессинга параметрических оценок в проспективном аудите медицинской помощи при РПЖ в Великобритании.

Материалы и методы

Поиск источников научной информации проводили в Google и PubMed. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: "prostate cancer" AND "audit" OR "Great Britain" AND "quality assurance" AND/OR "cancer care" и другие словарно-тематические формы.

Результаты

Организация сбора и процессинга данных в национальном аудите оказания медицинской помощи при раке предстательной железы

В Великобритании выполняется проспективный аудит [5] онкологической помощи, подразумевающий сбор информации о пациентах непосредственно в процессе предоставления медицинских услуг [6, 7]. Это позволяет осуществить более надежный и полный сбор сведений, так как набор данных установлен заранее, а их валидация и коррекция возможны сразу на этапе сбора. Источниками переменных в аудите являются данные рутинной практики, экстрагированные из таких ресурсов, как национальный канцер-регистр, хранилище данных по исходам и услугам при оказании онкологической помощи (COSD), статистическая база клинических случаев (HES), бюро национальной статистики (ONS), хранилище данных по лучевой терапии (RTDS), база данных по системной противоопухолевой терапии (SACT) в Англии и др.

Организация сбора первичных сведений по отдельным пациентам (patient-level data) несколько отличается между регионами [8].

В Англии Национальная служба по регистрации и анализу сведений в онкологии (NCRAS), Служба общественного здравоохранения Англии (Public Health England) выступают в роли партнеров NPCA при сборе клинических данных. NCRAS абсорбирует данные по отдельным пациентам из всех медицинских организаций Англии, подведомственных Национальной службе здравоохранения Великобритании, включая параметры, специфицированные COSD. Данные ежемесячно вносятся в Национальный репозиторий онкологических показателей (NCDR) через систему электронного сбора данных, генерируемых при участии мультидисциплинарных команд. Документальное одобрение клинических данных по пациентам при их направлении в NCRAS в обязательном порядке в Англии не требуется [8, 9].

В Уэльсе партнером NPCA по сбору пациент-ориентированных сведений является Онкологическая сеть Уэльса (WCN) в составе Агентства общественного здравоохранения Уэльса (Public Health Wales). Набор запрашиваемых NPCA данных агрегируется через национальную (региональную) цифровую систему, а именно через информационно-аналитический программный комплекс по онкологии Уэльса (CaNISC) после идентификации госпитальными онкологическими службами и загрузки через программные элементы автоматизированного сбора данных, специально разработанных для экстракции сведений, предоставляемых при участии мультидисциплинарных команд. Перед отправкой данных, запрашиваемых NPCA, в WCN каждая запись по пациенту проходит валидацию (зачастую координатором мультидисциплинарной бригады) и сведения одобряются документально ответственным клиницистом после завершения заполнения всех ключевых параметров [9].

Результаты анализа первичных сведений представляются в виде отчетов. В наиболее актуальные отчеты NPCA включена в том числе новая информация о пациентах, у которых диагноз РПЖ был установлен в 2018–2019 гг. [10, 11].

С 1 апреля 2020 г. подразделением по обеспечению клинической эффективности внедрена модифицированная версия COSD для регистрации минимального (обязательного) набора сведений о всех мужчинах с впервые диагностированным РПЖ, а также о мужчинах, которым была выполнена радикальная простатэктомия (табл. 1).

Таблица 1. *Параметры COSD, абсорбируемые в систему NPCA в Великобритании [9]*
Table 1. *COSD parameters incorporated into the NPCA system in the UK [9]*

Параметр **Parameter**	**Версия COSD** **COSD version**
Минимальный (базовый) набор характеристик COSD для регистрации в системе NPCA всех впервые установленных случаев рака предстательной железы **Minimum set of COSD characteristics for registration of all newly diagnosed patients with prostate cancer in the NPCA system**	
Код медицинской организации (код поставщика услуг) Organization site code (provider code)	8
Дата проведения мультидисциплинарного консилиума (злокачественные новообразования) Date of the multidisciplinary concilium (cancer)	8
Код консультанта (первичная встреча/мнение) Consultant's code (initial meeting/opinion)	8
Дата постановки диагноза (по итогам согласованного мнения клиницистов) Date of diagnosis (agreed by clinicians)	8
Функциональный статус (возраст пациента) Functional status (patient's age)	8
Оценка статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) American Society of Anesthesiologists physical status	8
Направившая организация (для амбулаторных больных) Referring healthcare provider (outpatient)	8
Уровень простатического специфического антигена (на момент постановки диагноза) Level of prostate specific antigen (at diagnosis)	8

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Параметр Parameter	Версия COSD COSD version
Техника выполнения биопсии предстательной железы Prostate biopsy technique	8
Оценка по шкале Глисона (первичная) Gleason grade (primary)	8
Оценка по шкале Глисона (вторичная) Gleason grade (secondary)	8
Оценка по шкале Глисона (третичная) Gleason grade (tertiary)	8
Категория T (итоговая, до начала лечения) T stage (final, prior to treatment initiation)	8
Категория N (итоговая, до начала лечения) N stage (final, prior to treatment initiation)	8
Категория M (итоговая, до начала лечения) M stage (final, prior to treatment initiation)	8
Перineвральная инвазия Perineural invasion	8
Специализированный клинический код прикрепленного среднего медицинского работника (медицинской сестры) Specialized clinical code of a clinical nurse specialist	8
Новые сведения COSD, внедренные в NPCA с 1 апреля 2020 г. **New COSD parameters incorporated into NPCA on April 1, 2020**	
Анестезия при выполнении биопсии Anesthesia at biopsy	9
Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография перед выполнением биопсии Multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy	9
Магнитно-резонансная томография/fusion-биопсия (сочетание магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой визуализации) Magnetic resonance imaging/fusion biopsy (combination of magnetic resonance imaging and ultrasound visualization)	9
Минимальный (базовый) набор характеристик COSD для регистрации в системе NPCA данных о всех пациентах, которым выполнили радикальную простатэктомию **Minimum set of COSD characteristics for registration of all patients who underwent radical prostatectomy in the NPCA system**	
Код медицинской организации/подразделения (дата и медицинская организация, проводящая этап лечения злокачественных новообразований, начавшийся с указанной даты) Organization/department site code (date and healthcare institution providing cancer care from this date)	8
Код консультанта (хирург) Consultant code (surgeon)	8
Код консультанта (план лечения/терапия) Consultant code (treatment plan/therapy)	8
Дата выполнения процедуры Date of the procedure	8
Нервосберегающая процедура Nerve-sparing procedure	8
Категория T (патоморфологическая) T stage (pathomorphological)	8

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Версия COSD COSD version
Категория N (патоморфологическая) N stage (pathomorphological)	8
Статус краев резекции при выполнении радикальной простатэктомии Resection margin status at radical prostatectomy	8
Характеристики COSD, которые исключены командой COSD и не собираются с 1 апреля 2020 г. **COSD characteristics that were excluded by the COSD team and have not been collected since April 1, 2020**	
Распространенность очага в пределах границ органа Tumor spread within the organ	8
Инвазия семенных пузырьков Seminal vesicles invasion	8

Примечание. *Здесь и в табл. 2, 3: COSD – хранилище данных по исходам и услугам при оказании онкологической помощи; NPCA – национальный аудит оказания медицинской помощи при раке предстательной железы.*
Note. *Here and in tables 2, 3: COSD – Cancer Outcomes and Services Dataset; NPCA – National Prostate Cancer Audit.*

Кроме перечисленных сведений (источник: COSD) в аудите обязательно регистрируется и широкий набор разнообразных связанных данных по диагностике, ведению и лечению больных РМЖ, накопленных в других программно-аппаратных комплексах (системы/хранилища перечислены ранее) [9].

Особенно важными параметрами лучевой терапии в системе NPCA являются данные о всех пациентах, которым было запланировано выполнение дистанционной лучевой терапии или брахитерапии с андрогенной депривацией или без таковой. Информационно-аналитический программный комплекс по онкологии Уэльса (CaNISC) предоставляет сведения о проведенной лучевой терапии, включая зоны и дозы воздействия. Кроме этого, данные по лучевой терапии как в Англии, так и в Уэльсе сначала собираются в хранилище данных по лучевой терапии (RTDS), а затем становятся доступными для системы NPCA [9].

Набор сведений, сообщаемых пациентами об исходах и полученном опыте (PROMs/PREMs), определен по результатам ряда консультаций команды NPCA с практикующими клиницистами и представителями организаций пациентов. Эти сведения собираются путем применения таких анкет, как: 1) отобранные и адаптированные вопросы из системы Национального опроса и изучения опыта онкологических больных (под патронажем Национальной службы здравоохранения); 2) расширенная версия анкеты для индексной оценки РПЖ, включающая 26 пунктов (EPIC-26). Способы рассылки анкет, сбора, передачи и обработки опрашиваемых сведений подробно рассмотрены в литературе [12, 13]. В целом проведение опроса включает установление по базам данных имен и домашних адресов пациентов целевой популяции (обычно пациентам без возражений (II категория возражений) в период после 18 мес и более с момента постановки диагноза в отношении проведения опроса) и рассылку анкет по почте. Манипуляции с персональными данными и ответами на вопросы анкет осуществляются в защищенном режиме. Пациентам, не отвечающим на письмо с анкетой, направляются не менее 2 писем с напоминанием (последнее напоминание в срок не позднее 8 нед с даты отправки первого письма). Результаты опросов «привязываются» к остальным клиническим характеристикам пациентов [9].

Критерии оценки качества, применяемые в национальном аудите оказания медицинской помощи при раке предстательной железы

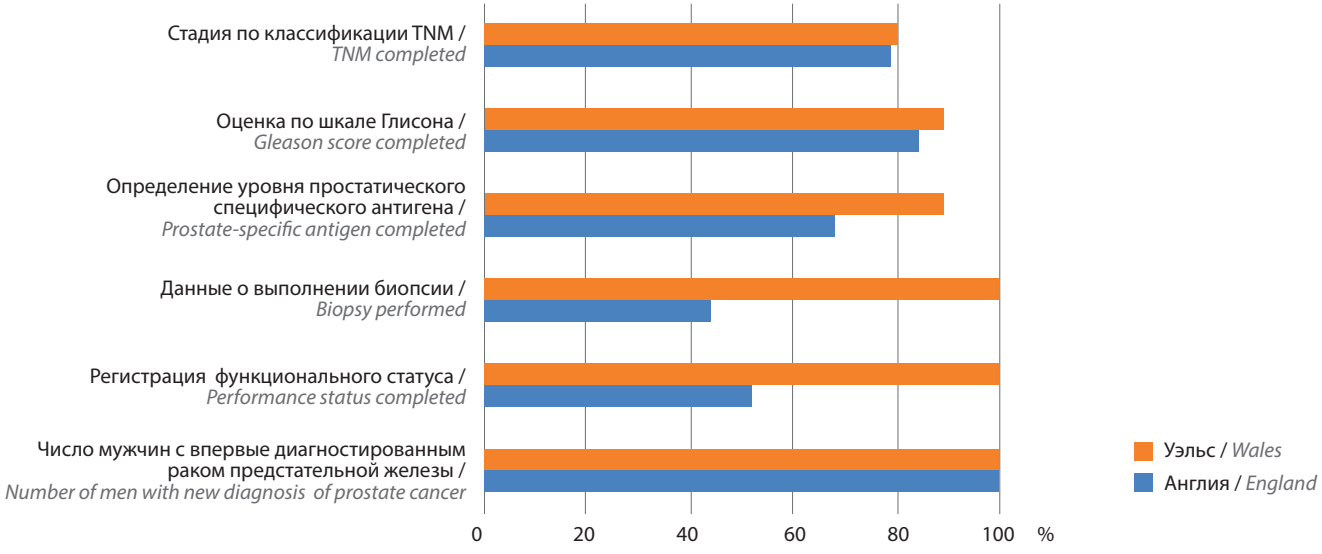
В проспективный анализ NPCA включаются данные о пациентах с впервые установленным диагнозом РПЖ, кодируемым по Международной классификации болезней 10-го пересмотра как C61. Сигнальными маркерами качества собираемых сведений о больных РПЖ в Англии и Уэльсе являются 4 ключевых параметра (уровень простатического специфического антигена, сумма баллов по шкале Глисона, стадия по TNM и функциональный статус) (табл. 2, см. рисунок).

Таблица 2. *Показатели объема заполнения некоторых сигнальных параметров, применяемых для индикации качества всех данных о мужчинах с впервые диагностированным раком предстательной железы в период с 01.04.2018 по 31.03.2019 [9]*

Table 2. *Data completeness for selected data items for men newly diagnosed with prostate cancer over the period of 1 April 2018 and 31 March 2019 [9]*

Переменные диагностики и стадирования Diagnostic and staging variables	Англия England	Уэльс Wales
Число мужчин с впервые диагностированным раком предстательной железы Number of men with new diagnosis of prostate cancer	49 804 (КР) 49 804 (CR)	2 776 (КР) 2 776 (CR)
Регистрация функционального статуса Performance status completed	25 857 (COSD)	2776 (NPCA)
Данные о выполнении биопсии Biopsy performed	21 815 (NPCA)	2775 (NPCA)
Определение уровня простатического специфического антигена Prostate-specific antigen completed	33 671 (COSD)	2472 (NPCA)
Оценка по шкале Глисона Gleason score completed	41 858 (КР) 41 858 (CR)	2472 (NPCA)
Определение стадии по классификации TNM TNM completed	39 434 (КР) 39 434 (CR)	2212 (NPCA)

Примечание. *КР – канцер-регистр.*
Note. *CR – Cancer Registry.*



Качество регистрируемых данных: показатели объема сигнальных параметров, применяемых для индикации качества всех данных о мужчинах с впервые диагностированным раком предстательной железы в период с 01.04.2018 по 31.03.2019 (адаптировано из [9])

Data completeness for selected data items for men newly diagnosed with prostate cancer over the period of 1 April 2018 and 31 March 2019 (adapted from [9])

Группа базовых клинических критериев оценки качества онкологической помощи при РПЖ, включенных в отчеты NPCA, представлена 14 переменными (табл. 3).

Интересно, что кроме перечисленных параметров в NPCA анализируются данные о сопутствующих заболеваниях (модифицированный индекс коморбидности Чарльсона), социально-экономический статус пациентов, а также переменные стратификации по группам риска в соответствии с модифицированной классификацией D'Amico и т. д.

Таблица 3. *Ключевые (базовые) критерии оценки качества, представленные в приложении по методологии проведения специализированного NPCA в Великобритании [9]*

Table 3. *Key NPCA performance indicators in the United Kingdom [9]*

№	Индикатор качества медицинской деятельности Performance indicator	Интерпретация/значение для контроля качества Description
	Индикаторы процессов **Process indicators**	
	Диагностика ***Diagnostics***	
1	Доля мужчин, у которых был диагностирован метастатический РПЖ (по заключению специализированной мультидисциплинарной команды) Proportion of men diagnosed with metastatic PCa (conclusion of a multidisciplinary team)	Индикатор отражает информацию о возможной несвоевременной постановке диагноза РПЖ This process indicator provides information on the potential late diagnosis of PCa
	Выбор лечения ***Treatment allocation***	
2	Доля мужчин с локализованным РПЖ низкого риска, получающих радикальное противоопухолевое (радикальная простатэктомия, радикальная дистанционная лучевая терапия или брахитерапия в течение 12 мес с даты постановки диагноза) лечение (одобрено/представлено специализированной мультидисциплинарной командой) Proportion of men with low-risk localised PCa undergoing radical PCa therapy (radical prostatectomy, radical external-beam radiotherapy, or brachytherapy within 12 months from the diagnosis) (approved/presented by a multidisciplinary team)	Индикатор отражает информацию о возможном назначении «избыточного» лечения мужчинам с РПЖ низкого риска This process indicator provides information about the potential "over-treatment" of men with low-risk PCa
3	Доля мужчин с РПЖ высокого риска/местно-распространенным процессом, получающих радикальное лечение (одобрено/представлено специализированной мультидисциплинарной командой) Proportion of men with high-risk/locally advanced disease receiving radical PCa therapy (approved/presented by a multidisciplinary team)	Индикатор отражает информацию о возможном назначении «недостаточного» лечения мужчинам с РПЖ высокого риска/местно-распространенным процессом This process indicator provides information about potential "under-treatment" of men with high risk/locally advanced disease
4	Доля мужчин с метастатическим РПЖ, получающих доцетаксел в комбинации со стандартными видами лечения, направленными на достижение состояния андрогенной депривации (одобрено/представлено специализированной мультидисциплинарной командой) Proportion of men with metastatic PCa receiving docetaxel in combination with standard androgen deprivation therapy (approved/presented by a multidisciplinary team)	Индикатор отражает информацию о применении доцетаксела в качестве основного компонента терапии у мужчин с метастатическим РПЖ This process indicator provides information about the use of docetaxel as primary treatment for men with metastatic disease
	Выбор режимов лучевой терапии ***Radiotherapy regimen allocation***	
5	Доля мужчин с РПЖ высокого риска/местно-распространенным процессом, получающих лучевую терапию на ткани предстательной железы и тазовых лимфатических узлов (представлено экспертным центром лучевой терапии) Proportion of men with high-risk/locally advanced disease receiving prostate and pelvic lymph node irradiation (presented by an expert radiotherapy center)	Индикатор отражает информацию об объеме доз и распределении облучения при проведении лучевой терапии у пациентов с РПЖ высокого риска/местно-распространенным процессом на основании данных, экстрагированных из RTDS This process indicator provides information about the extent of irradiation used for patients with high-risk or locally advanced disease using data from the RTDS
	Опыт пациента, связанный с получением онкологической помощи в медицинской организации ***Patient experience of care***	
6	Доля пациентов, которые были прикреплены к персональной/ответственной медицинской сестре (пациентам предъявлено имя медицинской сестры) с соответствующей клинической специализацией (показатель одобрен/представлен специализированной мультидисциплинарной командой) Proportion of patients who were given the name of a clinical nurse specialist (approved/presented by a multidisciplinary team)	Индикаторы отражают информацию о ключевых аспектах оценки опыта получения онкологической помощи в соответствии с опросниками NPCA, разработанными на основании NCPES These process indicators provide information on key aspects of a man's experience of care following a PCa diagnosis and were derived from selected NCPES questions in the NPCA patient survey

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

№	Индикатор качества медицинской деятельности Performance indicator	Интерпретация/значение для контроля качества Description
7	Доля пациентов, оценивающих общее качество процессов оказания медицинской помощи по 8 и более баллам из 10 возможных (представлено специализированной мультидисциплинарной командой) Proportion of patients rating their overall care as at least 8 out of 10 (presented by a multidisciplinary team)	Индикаторы отражают информацию о ключевых аспектах оценки опыта получения онкологической помощи в соответствии с опросниками NPCA, разработанными на основании NCPES These process indicators provide information on key aspects of a man's experience of care following a PCa diagnosis and were derived from selected NCPES questions in the NPCA patient survey
Индикаторы исходов Outcome indicators		
Краткосрочные индикаторы исходов *Outcomes of treatment: short-term*		
8	Доля пациентов, которых неотложно повторно госпитализировали в течение 90 дней после радикальной операции на предстательной железе (выполнено/представлено специалистами хирургического центра) Proportion of patients who had an emergency readmission within 90 days of radical prostate cancer surgery (performed/presented by specialists of a surgical center)	Индикатор отражает наличие возможных осложнений у пациентов после выписки из стационара, связанных с выполнением радикальной операции на предстательной железе This outcome indicator may reflect that patients experienced a complication related to radical PCa surgery after discharge from hospital
Среднесрочные индикаторы исходов *Outcomes of treatment: medium-term*		
9	Доля пациентов, испытывающих не менее 1 вида осложнений со стороны органов мочеполовой системы, потребовавшего проведения интервенционного/хирургического вмешательства в течение 2 лет после радикальной простатэктомии (выполнено/представлено специалистами хирургического центра) Proportion of patients experiencing at least one genitourinary complication requiring a procedural/surgical intervention within 2 years of radical prostatectomy (performed/presented by specialists of a surgical center)	Индикатор может отражать качество проведенного хирургического лечения This outcome indicator may reflect the quality of the surgical procedure received
10	Доля пациентов, которым потребовалось выполнение медицинских манипуляций на толстой кишке и при наличии симптомов, свидетельствующих о развитии лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (grade 2 и выше по CTCAE, гастроинтестинальные осложнения) в течение до 2 лет (включительно) после радикальной лучевой терапии РПЖ (представлено экспертным центром лучевой терапии)* Proportion of patients receiving a procedure of the large bowel and a diagnosis indicating radiation toxicity (CTCAE grade 2 gastrointestinal complication) up to 2 years following radical prostate radiotherapy (presented by an expert center of radiation therapy)*	Индикатор может отражать качество проведенной лучевой терапии This outcome indicator may reflect the quality of the radiotherapy interventions received
Исходы лечения, сообщаемые пациентами *Outcomes of treatment: patient-reported*		
11	Средняя оценка недержания мочи после радикальной простатэктомии (представлено специалистами хирургического центра) Mean urinary incontinence score after radical prostatectomy (presented by specialists of a surgical center)	Индикаторы отражают валидированные результаты по каждому домену EPIC-26; баллы находятся в интервале от 0 до 100; чем выше балл, тем лучше функция These performance indicators present the validated summary score for each EPIC-26 domain, which ranges from 0 to 100 with higher scores representing better function
12	Средняя оценка (баллы) сексуальной функции после радикальной простатэктомии (представлено специалистами хирургического центра) Mean sexual function score after radical prostatectomy (presented by specialists of a surgical center)	

Окончание табл. 3
End of table 3

№	Индикатор качества медицинской деятельности Performance indicator	Интерпретация/значение для контроля качества Description
13	Средняя оценка функции кишечника после радикальной лучевой терапии (представлено экспертным центром лучевой терапии) Mean bowel function score after radical radiotherapy (presented by an expert center of radiation therapy)	Индикаторы отражают валидированные результаты по каждому домену EPIC-26; баллы находятся в интервале от 0 до 100; чем выше балл, тем лучше функция These performance indicators present the validated summary score for each EPIC-26 domain, which ranges from 0 to 100 with higher scores representing better function
14	Средняя оценка (баллы) сексуальной функции после радикальной лучевой терапии (представлено экспертным центром лучевой терапии) Mean sexual function score after radical radiotherapy (presented by an expert center of radiation therapy)	

**Из анализа исключались пациенты с сопутствующим диагнозом рака мочевого пузыря, получившие дополнительную брахитерапию, и пациенты, которым выполнили радикальную простатэктомию до назначения лучевой терапии.*
Примечание. *РПЖ – рак предстательной железы; RTDS – хранилище данных по лучевой терапии; NCPES – Национальный опрос по изучению опыта пациентов со злокачественными новообразованиями.*
**Patients with concomitant bladder cancer, patients receiving additional brachytherapy, and patients who underwent radical prostatectomy before radiation therapy were excluded from the analysis.*
Note. *PCa – prostate cancer; RTDS – National Radiotherapy Dataset; NCPES – National Cancer Patient Experience Survey.*

Статистическая обработка данных при проведении национального аудита оказания медицинской помощи при раке предстательной железы

Участники рабочей группы NPCA, включенные в состав подразделения по обеспечению клинической эффективности, получают данные из NCRAS и WCN ежегодно в мае, а финальный набор данных поступает обычно к концу июня. Проектная команда выполняет ряд последовательных операций по процессингу переменных с использованием компьютерных программ, в том числе:

- рафинирование полученного набора данных: осуществляют проверку массивов данных на соответствие; обогащение данных путем объединения первичных информационных множеств из различных источников;
- слияние релевантных множеств и подмножеств переменных, включающее использование процедур реструктурирования и переформатирования наборов английских и валлийских данных по единому стандарту в целях проведения одновременного анализа, применение комбинаторных методов включения и исключения и т.д.;
- в случае необходимости получение новых информационных свойств и характеристик путем комбинирования различных первичных параметрических показателей, например расчет рисков и индекса коморбидности осуществляется на основании госпитальных статистических исходных в Англии и характеристик клинических наблюдений за пациентами в базах Уэльса;
- визуализацию данных (сводные таблицы и графики); их размещение в отчетах и публикациях проводится по итогам информационно-аналитической обработки [14].

Статистические исследования выполняются на основе программы Stata v.15.1. Большинство результатов в годовом отчете носят дескриптивный характер. Значения категорий часто выражаются в долях (%). Показатели некоторых индикаторов проходят процедуры нормализации и стандартизации.

Для индикаторов 2, 3 и 5–10 (см. табл. 3) выполняется многофакторный логистический регрессионный анализ, а для индикаторов 11–14 (см. табл. 3) – многофакторный линейный регрессионный анализ. В финальные отчеты включаются инфографики [10]. Кроме этого, для отображения разброса по стране значений индикаторов применяется типичный воронкообразный плот [9, 11]. При оценке индикаторов 8–10 (см. табл. 3), отражающих исходы лечения, медицинские организации, выпадающие из предельных значений «воронки», рассматриваются как вероятные «нарушители» принятых норм. Официальная политика по определению медицинских организаций-«нарушителей» и взаимодействию с ними изложена в отдельном документе [14].

Различают 2 класса сигналов о возможном «нарушении»: 1) тревожные значения – худшие результаты оценок медицинской деятельности, выходящие за интервал 3 стандартных отклонений от среднего национального значения; 2) предупреждающие значения – показатель

эффективности в интервале более 2, но менее 3 стандартных отклонений от среднего национального значения в течение 2 лет подряд. Более подробно способы определения «нарушений» описаны в соответствующем руководстве NPCA, опубликованном в сети интернет [14].

В отношении «нарушителей» разработана специальная политика принятия мер со стороны организаторов аудита в зависимости от класса нарушения, а также установлены сроки (в рабочих днях) для проведения активных действий [14]. Проводятся официальная регистрация и публикация объяснений со стороны медицинских организаций-«нарушителей», касающихся «нарушений» [11].

Обсуждение

Изученный способ организации специализированного аудита онкологической помощи при РПЖ в Великобритании позволяет провести комплексную оценку доступности процедур и медицинских услуг. Набор критериев оценки качества, с одной стороны, не является избыточным, не повышает административную нагрузку на практикующих врачей (14 базовых индикаторов). С другой стороны, перечень переменных позволяет достаточно информативно оценить доступность и применимость современных подходов к лечению РПЖ: значительная часть индикаторов посвящена оценке исходов терапевтических и хирургических манипуляций, не игнорируются важные аспекты ранней диагностики, деэскалации и эскалации лечения. В действительности именно конечные результаты лечебно-диагностического процесса являются наиболее весомыми показателями качества медицинской деятельности. При этом необходимо, чтобы пациенты со схожими клинико-демографическими характеристиками, получающие лечение в связи с идентичными заболеваниями в различных медицинских организациях, в одинаковой степени выигрывали от проведенной терапии. В системе аудита разработаны способы статистической и информационно-аналитической идентификации медицинских организаций-«нарушителей», качество определенных видов профессиональной деятельности в которых вызывает тревогу и обоснованное беспокойство за судьбу пациентов. Своевременное установление конструктивного диалога с потенциальными учреждениями-«нарушителями» влечет быстрое решение назревших организационных вопросов и предотвращение возможных отрицательных последствий для пациентов в будущем.

Остаются актуальными вопросы транспарентности результатов аудита, уровня открытости коммуникации между рабочей группой по аудиту и подведомственными учреждениями при принятии решений, разрешении споров. Опыт организации аудита онкологической помощи в других странах (Бельгия, Нидерланды и др.) четко показывает, что определенный/«достаточный» уровень открытости результатов контроля качества стимулирует медицинские организации к осуществлению действенных шагов на пути к внедрению более совершенной и эффективной модели медицинской инфраструктуры в онкологии. Ключевые (гармонизированные по уровню транспарентности) результаты рассмотренного аудита в Великобритании регулярно публикуются в открытых интернет-ресурсах, а методология его проведения доступна для обсуждения учеными-клиницистами.

Заключение

Как и лечение пациентов с другими злокачественными новообразованиями, терапия РПЖ должна проводиться специалистами мультидисциплинарных бригад. Индивидуализированный, пациент-ориентированный подход, в том числе с проведением мультидисциплинарных консилиумов, постепенно занимает вершину в многолетней эволюции взаимодействий между пациентом и медицинской организацией. Таким образом, вполне логично, что итоговые оценки качества и доступности инновационных алгоритмов лечения в наши дни ровным счетом являются ничем иным, как показателями результативности функционирования междисциплинарных консультативных групп. Перечень критериев качества в аудите онкологической практики при РПЖ в Великобритании по большому счету ассоциирован с показателями работы специализированных профессиональных групп.

Применение гибких инструментов, в том числе технологий математического анализа для разработки мультипараметрических критериев, позволяющих обеспечить контроль качества специализированной экспертной медицинской деятельности в онкологии, представляется достаточно новым, критически важным и интересным. Такой подход открывает дополнительные перспективы в конструировании системы внутреннего контроля качества, отвечающей необходимым условиям для более широкого внедрения прорывных достижений последних лет в методах диагностики и лечения злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Cancer Research Fund International. Prostate cancer statistics. American Institute for Cancer Research. [Internet]. 2021 (cited 2021 May 28). Available at: https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer-statistics/.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

России, 2020. 239 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. National Prostate Cancer Audit. Quality Improvement. [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 18). Available at: https://www.npca.org.uk/quality-improvement/.
4. Aggarwal A., Nossiter J., Cathcart P. et al. Organisation of prostate cancer services in the English National Health Service. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016;28(8):482–9. DOI: 10.1016/j.clon.2016.02.004.
5. Van Rijssen L.B., Koerkamp B.G., Zwart M.J. et al. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit. HPB (Oxford) 2017;19(10):919–26. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.010.
6. Aggarwal A., Cathcart P., Payne H. et al. The National Prostate Cancer Audit – introducing a new generation of cancer audit. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26(2):90–3. DOI: 10.1016/j.clon.2013.10.006.
7. Aggarwal A., Nossiter J., Parry M. et al. Public reporting of outcomes in radiation oncology: the National Prostate Cancer Audit. Lancet Oncol 2021;22(5):e207–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30558-1.
8. National Prostate Cancer Audit. Annual Report 2020 Executive Summary. [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 16). Available at: https://www.npca.org.uk/reports/npca-executive-summary-2020/.
9. Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP). National Prostate Cancer Audit. Annual Report 2020. Methodology Supplement. [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 11). Available at: https://www.npca.org.uk/reports/npca-methodology-supplement/.
10. NPCA Annual Report 2020 Infographics. [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 15). Available at: https://www.npca.org.uk/reports/npca-annual-report-2020-infographics/.
11. National Prostate Cancer Audit (NPCA). Annual Report 2020. Results of the NPCA Prospective Audit in England and Wales for men diagnosed from 1 April 2018 to 31 March 2019 (published January 2021). [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 15). Available at: https://www.npca.org.uk/reports/npca-annual-report-2020/.
12. Nossiter J., Sujenthiran A., Charman S.C. et al. Robot-assisted radical prostatectomy *vs* laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy: functional outcomes 18 months after diagnosis from a national cohort study in England. Br J Cancer 2018;118(4):489–94. DOI: 10.1038/bjc.2017.454.
13. Szymanski K.M., Wei J.T., Dunn R.L., Sanda M.G. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology 2010;76(5):1245–50. DOI: 10.1016/j.urology.2010.01.027.
14. National Prostate Cancer Audit (NPCA). NPCA Outlier Policy 2020. [Internet]. 2021 (cited 2021 Jun 15). Available at: https://www.npca.org.uk/resources/npca-outlier-policy-2020/.

Вклад авторов
Д.А. Андреев: получение данных для анализа, обзор и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.А. Завьялов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
D.A. Andreev: obtaining data for analysis, review and analysis of the data obtained, article writing;
A.A. Zavyalov: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.А. Андреев / D.A. Andreev: https://orcid.org/0000-0003-0745-9474
А.А. Завьялов / A.A. Zavyalov: https://orcid.org/0000-0003-1825-1871

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: 21.06.2021. **Принята к публикации:** 10.10.2021.
Article submitted: 21.06.2021. **Accepted for publication:** 10.10.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-165-168

CC BY 4.0

ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2021 ТОМ 17 | CANCER UROLOGY 3'2021 VOL. 17

Ирен Жолио-Кюри, Фредерик Жолио-Кюри

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*

Ирен Жолио-Кюри – дочь дважды лауреата Нобелевской премии Марии Кюри. В 1925 г. за исследование альфа-частиц Ирен Кюри была присуждена докторская степень.
В 1926 г. Ирен вышла замуж за своего коллегу, ассистента Института радия Фредерика Жолио, совместно с которым они продолжали эксперименты по изучению различных химических элементов. В части из них супруги облучили образцы алюминия и бора альфа-частицами, превратив их в новые химические элементы. Эти новые элементы были радиоактивными: алюминий превратился в радиоактивный фосфор, а бор – в радиоактивный изотоп азота. В течение непродолжительного времени Жолио-Кюри получили много новых радиоактивных элементов. В 1935 г. Ирен и Фредерику Жолио-Кюри совместно была присуждена Нобелевская премия по химии «за выполненный синтез новых радиоактивных элементов».
В конце 1930-х годов Ирен Жолио-Кюри, работая с ураном, сделала несколько важных открытий и вплотную подошла к обнаружению того, что при бомбардировке нейтронами происходит распад (расщепление) атома урана.
Жан Фредерик Жолио родился в Париже в семье процветающего коммерсанта Анри Жолио и Эмилии (Родерер) Жолио, которая происходила из зажиточной протестантской семьи из Эльзаса.
Фредерик в 1930 г. был удостоен докторского звания за исследование электрохимических свойств радиоактивного элемента полония.
Получив Нобелевскую премию в 1935 г. совместно с супругой, 35-летний Фредерик до сих пор остается самым молодым лауреатом в области химии.
Открытия и заслуги супругов Жолио-Кюри заложили основу для дальнейших исследований в ядерной физике, химии, ядерной медицине. Без их открытий невозможно представить себе существование современной науки и повседневной жизни.

Ключевые слова: Ирен Жолио-Кюри, Фредерик Жолио-Кюри, радиоактивные вещества, терапевтическая радиология, альфа-частицы, бериллий, бор

Для цитирования: Карякин О.Б. Ирен Жолио-Кюри, Фредерик Жолио-Кюри. Онкоурология 2021;17(3):165–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-165-168.

Irene Joliot-Curie, Frederic Joliot-Curie

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

Contacts: Oleg Borisovich Karyakin *karyakin@mrrc.obninsk.ru*

Irene Joliot-Curie is the daughter of Marie Curie, a double Nobel Prize-winner. In 1925, Irene Curie became Doctor of Science.
In 1926, Irene married her colleague Frederic Joliot, an assistant at the Radium Institute. With him, she continued experiments with various chemical elements. In some of these experiments, Irene and Frederic performed bombardment of boron, and aluminium with alpha particles, thereby producing new chemical elements. These new elements were radioactive: aluminum became radioactive phosphorus, while boron became a radioactive isotope of nitrogen. Within a short time, Joliot-Curie created many new radioactive elements. In 1935, Irene and Frederic Joliot-Curie were jointly awarded the Nobel Prize for Chemistry for their artificial creation of new radioactive elements
Working with uranium in the late 1930s, Irene Joliot-Curie made several important discoveries and came close to the discovery of uranium decay, when bombarded with neutrons.
Jean Frederic Joliot was born in Paris, in the family of a prosperous merchant Henri Joliot and Emilia (Roederer) Joliot, who came from a wealthy Protestant family from Alsace.

Frederic obtained his Doctor of Science degree in 1930 for a thesis on the electrochemistry of radioactive polonium. Having received the Nobel Prize in 1935 together with his wife, 35-year-old Frederick still remains the youngest Nobel Laureate in Chemistry.
The discoveries and achievements of the Joliot-Curie family laid the foundation for further research in nuclear physics, chemistry, and nuclear medicine. Without their discoveries, it is impossible to imagine modern science and everyday life.

Key words: Irene Joliot-Curie, Frederic Joliot-Curie, radioactive substances, therapeutic radiology, alpha particles, beryllium, boron

For citation: Karyakin O.B. Irene Joliot-Curie, Frederic Joliot-Curie. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):165–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-165-168.

Ирен Жолио-Кюри (12.09.1897–17.03.1956)
Irene Joliot-Curie (12.09.1897–17.03.1956)

Фредерик Жолио-Кюри (19.03.1900–14.08.1958)
Frederic Joliot-Curie (19.03.1900–14.08.1958)

Ирен Жолио-Кюри – дочь дважды лауреата Нобелевской премии Марии Кюри.

В ранние годы Ирен воспитывал дед по линии отца – врач Эжен Кюри (1827–1910), Мария Склодовская-Кюри открыла радий, когда Ирен был 1 год, и не могла заниматься ее воспитанием из-за интенсивной научной работы.

Ирен продолжила свое образование в парижском университете (Сорбонне). Однако она на несколько месяцев прервала свою учебу, так как работала медицинской сестрой в военном госпитале, помогая матери делать рентгенограммы.

По окончании войны Ирен Кюри стала работать ассистентом-исследователем в Институте радия, который возглавляла ее мать, а с 1921 г. начала проводить самостоятельные исследования. Ее первые опыты были связаны с изучением радиоактивного полония – элемента, открытого ее родителями более чем 20 годами ранее. Поскольку явление радиации было связано с расщеплением атома, его изучение давало надежду пролить свет на структуру атома. Ирен Кюри изучала флуктуацию, наблюдаемую в ряде альфа-частиц, выбрасываемых, как правило, с чрезвычайно высокой скоростью во время распада атомов полония. На альфа-частицы, которые состоят из 2 протонов и 2 нейтронов и, следовательно, представляют собой ядра гелия, как на материал для изучения атомной структуры впервые указал английский физик Эрнест Резерфорд. В 1925 г. за исследование этих частиц Ирен Кюри была получена докторская степень.

Самое значительное из проведенных ею исследований началось несколькими годами позже, после того как в 1926 г. она вышла замуж за своего коллегу, ассистента Института радия Фредерика Жолио.

В 1930 г. немецкий физик Вальтер Боте обнаружил, что некоторые легкие элементы (среди них бериллий и бор) испускают мощную радиацию при бомбардировке их альфа-частицами. Заинтересовавшись проблемами, которые возникли в результате этого открытия, супруги Жолио-Кюри (так они себя называли) приготовили особенно мощный источник полония для получения альфа-частиц и применили сконструированную Фредериком чувствительную конденсационную камеру, чтобы фиксировать проникающую радиацию, которая возникала таким образом.

Они обнаружили, что когда между бериллием или бором и детектором помещается пластинка водородсодержащего вещества, то наблюдаемый уровень

радиации увеличивается почти вдвое. Супруги Жолио-Кюри объяснили возникновение этого эффекта тем, что проникающая радиация выбивает отдельные атомы водорода, придавая им огромную скорость. Несмотря на то что ни Ирен, ни Фредерик не поняли сути этого процесса, проведенные ими тщательные измерения проложили путь для открытия в 1932 г. Джеймсом Чедвиком нейтрона – электрически нейтральной составной части большинства атомных ядер.

Продолжая исследования, супруги Жолио-Кюри совершили свое самое значительное открытие. Подвергая бомбардировке альфа-частицами бор и алюминий, они изучали выход позитронов (положительно заряженных частиц, которые во всех остальных отношениях напоминают отрицательно заряженные электроны), впервые открытых в 1932 г. американским физиком Карлом Д. Андерсоном. Закрыв отверстие детектора тонким слоем алюминиевой фольги, они облучили образцы алюминия и бора альфа-частицами. К их удивлению, выход позитронов продолжался в течение нескольких минут после того, как был удален полониевый источник альфа-частиц. Позднее Жолио-Кюри пришли к убеждению, что часть алюминия и бора в подвергнутых анализу образцах превратилась в новые химические элементы. Более того, эти новые элементы были радиоактивными: поглощая 2 протона и 2 нейтрона альфа-частиц, алюминий превратился в радиоактивный фосфор, а бор – в радиоактивный изотоп азота. В течение непродолжительного времени Жолио-Кюри получили много новых радиоактивных элементов.

В 1935 г. Ирен и Фредерику Жолио-Кюри совместно была присуждена Нобелевская премия по химии «за выполненный синтез новых радиоактивных элементов». Во вступительной речи от имени Шведской королевской академии наук К.В. Пальмайер напомнил Жолио-Кюри о том, как 24 года назад она присутствовала на подобной церемонии, когда Нобелевскую премию по химии получала ее мать. «В сотрудничестве с вашим мужем, – сказал Пальмайер, – вы достойно продолжаете эту блестящую традицию».

Через год после получения Нобелевской премии Жолио-Кюри стала профессором Сорбонны, где читала лекции начиная с 1932 г. Она также сохранила за собой должность в Институте радия и продолжала заниматься исследованиями радиоактивности. В конце 1930-х годов Жолио-Кюри, работая с ураном, сделала несколько важных открытий и вплотную подошла к обнаружению того, что при бомбардировке нейтронами происходит распад (расщепление) атома урана.

Несмотря на немецкую оккупацию Франции в 1940 г., Ирен и ее муж остались в Париже, где Жолио участвовал в движении Сопротивления. В 1944 г. у гестапо появились подозрения в отношении его деятельности, и, когда он в том же году ушел в подполье, Ирен с двумя детьми бежала в Швейцарию, где они оставались до освобождения Франции.

Излучение радиоактивных веществ стало важным инструментом в исследовании атомов. Когда Ирен Жолио-Кюри и Фредерик Жолио в 1934 г. бомбардировали тонкий кусок алюминия альфа-частицами (ядрами атомов гелия), был выявлен новый вид излучения, оставляющий следы внутри аппарата, известного как облачная камера. Пара обнаружила, что излучение от алюминия продолжалось даже после того, как источник излучения был удален. Это произошло потому, что атомы алюминия превратились в радиоактивный изотоп фосфора. Это означало, что впервые в истории радиоактивный элемент был создан искусственно.

Фредерик Жолио-Кюри родился в Париже. Он был младшим из 6 детей в семье процветающего коммерсанта Анри Жолио и Эмилии (Родерер) Жолио, которая происходила из зажиточной протестантской семьи из Эльзаса.

В 1910 г. мальчика отдали учиться в лицей Лаканаль, провинциальную школу-интернат, но 7 лет спустя после смерти отца он вернулся в Париж и стал студентом Le collège-lycée Lavoisier. Решив посвятить себя научной карьере, Жолио в 1920 г. поступил в Высшую школу физики и прикладной химии в Париже и через 3 года окончил ее лучше всех в группе.

Жолио в начале 1925 г. приступил к своим новым обязанностям в этом институте, где, работая препаратором, продолжал изучать химию и физику.

В следующем году (1926) он женился на Ирен Кюри, дочери Мари и Пьера Кюри, которая тоже работала в этом институте. С замужеством фамилия Ирен изменилась на Жолио-Кюри, однако Фредерик тоже использовал двойную фамилию. У супругов родились сын и дочь, и оба они стали учеными.

Фредерик, получив степень лиценциата (равносильную степени магистра наук), продолжил свою работу и в 1930 г. был удостоен докторского звания за исследование электрохимических свойств радиоактивного элемента полония.

Попытки найти академическую должность не увенчались успехом, и молодой ученый уже совсем было решил вернуться к работе химика-практика на промышленном производстве, но Жан Перрен помог ему получить правительственную стипендию, позволившую Жолио-Кюри остаться в институте и продолжать исследования, связанные с воздействием радиации.

В 1935 г. Фредерику и Ирен Жолио-Кюри совместно была присуждена Нобелевская премия по химии. В речи от имени Шведской королевской академии наук К.В. Пальмайер сказал: «Благодаря вашим открытиям впервые стало возможным искусственное превращение одного элемента в другой, до тех пор неизвестный. Результаты проведенных вами исследований имеют важнейшее сугубо научное значение... Но, кроме того, – продолжал Пальмайер, – физиологи, врачи и все страдающее человечество надеются обрести благодаря вашим открытиям

бесценные лекарственные препараты». При этом 35-летний Фредерик до сих пор остается самым молодым лауреатом в данной номинации.

В своей Нобелевской лекции Фредерик Жолио-Кюри отметил, что применение искусственных радиоактивных элементов в качестве меченых атомов «упростит проблему нахождения и устранения различных элементов, существующих в живых организмах». «Из накопленных сведений, – сказал он, – можно сделать вывод, что не следует считать, будто несколько сотен атомов, образующих нашу планету, были созданы все одновременно и будут существовать вечно». Фредерик Жолио-Кюри предположил, что «ученым удастся осуществить превращения взрывного характера, настоящие химические цепные реакции», которые освободят огромное количество полезной энергии. «Однако, если разложение распространится на все элементы нашей планеты, – предупреждал ученый, – то последствия развязывания такого катаклизма могут только вызвать тревогу».

В 1939 г. вслед за открытием немецким химиком Отто Ганом возможности деления (расщепления) атома урана Жолио-Кюри нашел прямое физическое доказательство того, что такое деление носит взрывной характер. Признавая, что огромное количество энергии, высвобождаемой в процессе расщепления атома, может быть использовано в качестве источника энергии, он приобрел у Норвегии практически все имевшееся тогда количество тяжелой воды. Однако разразившаяся в это время Вторая мировая война и оккупация Франции немецкими войсками заставили его прервать исследования. Подвергая себя значительному риску, Жолио-Кюри сумел тайно переправить имевшуюся в его распоряжении тяжелую воду в Англию, где она была использована английскими учеными в ходе предпринимавшихся ими усилий по разработке атомного оружия.

Оставаясь в Париже в период оккупации, Жолио-Кюри, несмотря на свои антифашистские взгляды и членство во Французской социалистической партии (с 1934 г.), сохранил за собой посты в Институте радия, в Коллеж де Франс. Будучи активным членом движения Сопротивления, он возглавлял подпольную организацию «Национальный фронт» и использовал возможности своей лаборатории для изготовления взрывчатых веществ и радиоаппаратуры для борцов Сопротивления вплоть до 1944 г., когда ему самому пришлось скрываться. Подобно своему учителю Ланжевену, в самый разгар войны (в 1942 г.) он становится членом Французской коммунистической партии (1956 г., незадолго до своей смерти, он будет избран членом ЦК ФКП).

После освобождения Парижа Фредерик Жолио-Кюри был назначен директором Национального центра научных исследований, на него была возложена ответственность за восстановление научного потенциала страны. В октябре 1945 г. он убедил президента Шарля де Голля создать Комиссариат по атомной энергии Франции. Три года спустя он руководил пуском первого во Франции ядерного реактора.

В 1949 г. выступал в качестве защитника СССР и советского строя на процессе Кравченко в Париже. Несмотря на то что авторитет Жолио-Кюри как ученого и администратора был чрезвычайно высок, его связь с Французской коммунистической партией вызывала недовольство, и в 1950 г. он был уволен с поста руководителя Комиссариата по атомной энергии.

После этого Фредерик Жолио-Кюри посвящал бóльшую часть своего времени исследовательской работе в лаборатории и преподаванию. Оставаясь активным политическим деятелем, он был также президентом Всемирного Совета Мира. В 1950 г. составил обращение к человечеству, ООН и правительствам стран мира, вошедшее в историю под названием «Стокгольмское воззвание», призвавшее придать атомному оружию статус незаконного.

Смерть Ирен Жолио-Кюри в 1956 г. явилась для ее мужа тяжелым ударом. Став ее преемником на посту директора Института радия и заменив ее на преподавательской работе в Сорбонне, он взял на себя также контроль над строительством нового института в Орсе. Однако организм ученого был ослаблен из-за перенесенного 2 годами ранее вирусного гепатита, и 14 августа 1958 г. Фредерик Жолио-Кюри скончался в Париже после операции, связанной с внутренним кровоизлиянием.

Благодарное человечество хранит память об этих великих ученых, создавших новое направление в мировой науке, медицине. Пациенты благодарны за открытие новых радиоактивных препаратов, которые активно используются в терапевтической радиологии, продлевая жизнь и уменьшая страдания людей.

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: 24.07.2021. **Принята к публикации:** 02.08.2021.
Article submitted: 24.07.2021. **Accepted for publication:** 02.08.2021.