

Первый и единственный ингибитор PARP, одобренный
в России для лечения мКРРПЖ

ВОЗМОЖНОСТЬ БОРОТЬСЯ

Применение прапарата **ЛИНПАРЗА®** меняет парадигму лечения
пациентов с мКРРПЖ и мутациями в генах HRR после прогрессирования
на терапии новыми гормональными препаратами¹⁻³

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 пленочной 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 первой линии; комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациенток 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 смонитрите 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 степени 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 «АстраЗенка», 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 и 150 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.

Влияние экспрессии генов
на дифференцировку
и метастазирование опухолей почки

Новые российские номограммы
для прогноза результатов
хирургического лечения больных
раком предстательной железы

Наследственные мутации генов
гомологичной рекомбинации ДНК
и рак предстательной железы

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 применению²

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 мКРРПЖ 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 Р-гликопротеина (Р-рр), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1B1), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 мес.; у пациентов с удлинением интервала 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

CP-216996 ОТ 19.03.2021

ВЫЖИВАНИЕ при нмКРРПЖ

или ЖИЗНЬ

НУБЕКА® – новый ингибитор АР второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:

**40,4
МЕСЯЦА**
медиана ВБМ¹

**31%
СНИЖЕНИЕ
РИСКА
смерти²**

**СОПОСТАВИМАЯ
ЧАСТОТА НЯ
в сравнении
с монотерапией АДТ²**

**СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА
ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ
по причине НЯ²**

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания** к применению препарата НУБЕКА® не выявлены. Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и мер предосторожности. **Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией (≥10% пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Орион Корпорейшн, Орионинтие, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Орион Корпорейшн, Йоенсуункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, АР – андрогеновый рецептор, ВБМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОБ – общая выживаемость

Список литературы

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.



АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
PP-NUB-RU-0005-1

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ¹...

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



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Первый
онкоиммунологический
препарат для терапии
уротелиального рака¹

 **ТЕЦЕНТРИК®**
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК:

Комбинированная терапия

- Первая линия в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1²

Монотерапия

- Первая линия при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ ²
- Первая линия при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1²
- Вторая линия независимо от уровня экспрессии PD-L1²
- Прогрессия в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1²



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ТЕЦЕНТРИК®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentrig.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 уротелиальным 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 $\geq 5\%$ 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.^{4,12}

1. В России зарегистрирован иммунонаправленный препарат Тецентрик® (атезолизумаб) — первый PD-L1 ингибитор для терапии рака мочевого пузыря (<https://www.roche.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.DOC: 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

БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

RESPONSE

ЛЕНВИМА® + эверолимус: международный стандарт второй линии терапии пациентов с метастатическим ПКР, после одной линии анти-VEGF-терапии^{1,2}

Быстрый:

 среднее время
до объективного ответа:
2 месяца³

Выраженный:

 частота объективного
ответа: 43%⁴

Длительный:

 медиана выживаемости
без прогрессирования:
14,6 месяца⁴

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 30.12.2020. 2. Kidney Cancer, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: National Comprehensive Cancer Network; 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>. 3. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Future Oncol. 2016;12(19):2195-2204. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: для терапии пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Фоллея) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавшим системной терапии; в комбинации с эверолимусом для терапии взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; в комбинации с пембролизумабом для терапии пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессирующим заболеванием после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; протеинурией; нарушением функции почек; почечная недостаточность / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обратной задней энцефалопатии / синдромом обратной задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбозов/боли артерий; с риском кровотечения; с риском образования свищей и желудочно-кишечной перфорации; с риском удлинения интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с застойной сердечной недостаточностью; брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ); при гипотиреозе; нарушении подавления уровня ТТГ в крови, дисфункции щитовидной железы; в случае хирургических вмешательств, планируемых инвазивных стоматологических процедур, ухудшении заживления ран; старше 75 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза препарата ЛЕНВИМА составляет: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) - 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг); гепатоцеллюлярный рак - 8 мг (две капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела <60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела ≥60 кг; распространенный почечно-клеточный рак (ПКР) - 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) в комбинации с 5 мг эверолимуса один раз в сутки; рак эндометрия (РЭ) - составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза может быть пересмотрена в соответствии с планом управления дозой/токсичностью. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза, либо до проявления неприемлемой токсичности. Рекомендации по коррекции дозы содержатся в полной версии инструкции. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гипотиреоз, повышение уровня ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, кровотечения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, рвота, тошнота, воспаление полости рта, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритематозности, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протениурия, утомляемость, астения, периферический отек, повышение концентрации билирубина в крови, гипоальбуминемия, повышение активности АЛТ, АСТ. Часто (≥1/100, 1/100-): лимфопения, обезвоживание, гипонатриемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, гиперхолестеринемия, тромбоз/боли легочной артерии, свищ/устье прямой кишки, метеоризм, повышение активности липазы, амлазы, повышение активности ГГТ, ЦФТ, ТГГ, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, нарушение функции печени, почка; холестаз; эпизоды почечной недостаточности, печеночная энцефалопатия, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкальциемия, чувство дискомфорта. Нечасто (≥1/1000 < 1/100) перивисцеральный абсцесс, инфаркт селезенки, синдром обратной задней энцефалопатии, монопарез, расслоение аорты, транзиторная ишемическая атака, панкреатит, пневмоторакс, остеонекроз челюсти, нефротический синдром, нарушение заживления ран, повреждение клеток печени/гепатит.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ЛЕНВИМА® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 30.12.2020).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ПКР = почечно-клеточный рак; VEGF = фактор роста эндотелия сосудов



ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

МЕРОПРИЯТИЯ 2022

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ



4 МАРТА, ИРКУТСК

«Междисциплинарный форум РООУ на Байкале»

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Бакланова О.В. и другие.



10 ИЮНЯ, МАХАЧКАЛА

Региональная конференция РООУ в Северо-Кавказском федеральном округе

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Русаков И.Г., Камолов Б.Ш.



25 МАРТА, ГРОЗНЫЙ

Научно-практическая школа РООУ «Современные рекомендации и возможности лечения онкоурологических заболеваний»

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Нюшко К.М., Темиргереев М.З.



08 ИЮЛЯ, ВОЛГОГРАД

«Урофорум на Волге»

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Нюшко К.М.



14-15 АПРЕЛЯ, УФА

«Форум молодых специалистов РООУ»

Научный комитет:

Павлов В.Н., Измайлов А.А., Карякин А.О., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Попов А.М., Рева С.А., Черняев А.В.



2 СЕНТЯБРЯ, ХАБАРОВСК

Региональная конференция РООУ в Дальневосточном федеральном округе

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Русаков И.Г., Камолов Б.Ш.



20 МАЯ, КАЛИНИНГРАД

Научно-практическая школа РООУ и БФУ им. Э. Канта (название уточняется)

Научный комитет:

Алексеев Б.Я., Коренев С.В.



29-30 СЕНТЯБРЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

XVII Международный Конгресс РООУ

Научный комитет:

Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Русаков И.Г., Камолов Б.Ш.



Дата и формат проведения мероприятий могут быть изменены в зависимости от эпидемиологической обстановки. Следите за актуальной информацией на сайте roou.ru



Подробное описание и онлайн трансляции всех мероприятий – на сайте www.roou.ru



+7 (966) 330-01-11



roou@roou.ru

ВОЗЬМИТЕ ПОД КОНТРОЛЬ 1 ЛИНИЮ ТЕРАПИИ МПКР С ПОМОЩЬЮ ТКІ+СРІ КОМБИНАЦИИ ВЫБОРА

КОНТРОЛЬ

ЗАБОЛЕВАНИЯ 9 из 10⁶

мВБП

17,0 vs 8,3⁶

РИСК СМЕРТИ

↓ На 34%⁶

КАБОМЕТИКС®

**ТКІ выбора
во второй линии^{1, 3-5}**

КАБОМЕТИКС® + НИВОЛУМАБ

**ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ
ВСЕХ ГРУПП РИСКА* 1, 3-5**

НИВОЛУМАБ

**Единственный СРІ,
одобренный для
монотерапии
2Л МПКР²⁻⁵**

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс® Регистрационный номер: ЛП-005558. Торговое наименование: Кабометикс®. МНН: кабозантиниб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Лечение распространенного ПКТ: у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапии, или у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия), в комбинации с ниволумабом в качестве первой линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов. В монотерапии для лечения почечно-клеточного рака у взрослых пациентов, после предшествующей терапии сорафенибом. Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. С осторожностью: При воспалительных заболеваниях кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, перитонит, дивертикулит или аппендицит); инфильтрации опухоли в желудочно-кишечный тракт; осложнениях от предшествующей хирургической операции (особенно, когда это связано с медленным или неполным заживлением раны); артериальной тромбоэмболии в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); венозной тромбоэмболии (включая легочную эмболию) в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); артериальной гипертензии; при приеме препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP3A4; при приеме препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина; при одновременном применении ингибиторов MRP2; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты; у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса; у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе. Следует избегать постоянного применения сопутствующих лекарственных препаратов, которые являются мощными индукторами CYP3A4. Способ применения и дозы: Воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабометикс®. Рекомендуемая доза препарата Кабометикс® в монотерапии составляет 60 мг один раз в день, внутрь. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития непереносимой токсичности. При необходимости коррекции дозы рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день. При комбинированной терапии с ниволумабом рекомендуемая доза препарата Кабометикс® составляет 40 мг один раз в день в комбинации с ниволумабом, вводимым внутривенно в дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Ниволумаб вводят в виде 60-минутной или 30-минутной внутривенной инфузии (в начале лечения рекомендуется вводить препарат в виде 60-минутной инфузии, а затем, в случае нормальной переносимости, перейти на 30-минутную инфузию). В этом случае при необходимости коррекции нежелательных явлений связанных с Кабометикс® рекомендуется уменьшить дозу препарата сначала до 20 мг в день, а затем до 20 мг через день. Лечение препаратом Кабометикс® следует продолжать до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. Лечение ниволумабом должно продолжаться до прогрессирования заболевания, до развития непереносимой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Побочное действие: Кабозантиниб в качестве монотерапии: Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с почечно-клеточным раком (≥1 % частоты возникновения) являются боль в животе, диарея, тошнота, повышение артериального давления, эмболия, гипонатриемия, легочная эмболия, рвота, дегидратация, слабость, астения, снижение аппетита, тромбоз глубоких вен, головокружение, гипомagnesемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Наиболее частыми побочными реакциями любой категории (отмечены не менее, чем у 25 % пациентов) в популяции с почечно-клеточным раком были диарея, слабость, тошнота, снижение аппетита, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, повышение артериального давления, снижение массы тела, рвота, дисгевзия, запор и повышение активности АСТ. Повышение артериального давления чаще наблюдалось среди пациентов без предшествующего лечения (67%) по сравнению с пациентами после предшествующей таргетной анти-VEGF терапии (37%). Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с печеночно-клеточным раком (≥1 % частоты возникновения) являются печеночная энцефалопатия, астения, слабость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, диарея, гипонатриемия, рвота, боль в животе и тромбоцитопения. Наиболее частыми побочными реакциями любой категории (отмечены не менее, чем у 25 % пациентов) в популяции с печеночно-клеточным раком были диарея, снижение аппетита, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, слабость, тошнота, повышение артериального давления и рвота. Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом: при применении ниволумаба 240 мг в комбинации с кабозантинибом 40 мг у пациентов с почечно-клеточным раком (n = 320) с минимальным периодом наблюдения 16 месяцев наиболее частыми побочными реакциями (≥1 % частоты возникновения) были диарея, пневмонит, легочная эмболия, пневмония, гипонатриемия, лихорадка, недостаточность коры надпочечников, рвота, дегидратация. Наиболее частыми побочными реакциями (≥25 %) были диарея, слабость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, стоматит, скелетно-мышечная боль, повышение артериального давления, сыпь, гипотиреоз, снижение аппетита, тошнота, боль в животе. Большинство побочных реакций были от легкой до средней степени тяжести (степень 1 или 2). При применении кабозантиниба в комбинации с ниволумабом, перед началом лечения ознакомьтесь с Инструкцией по медицинскому применению ниволумаба. Дополнительную информацию о профиле безопасности монотерапии ниволумабом можно найти в Инструкции по медицинскому применению ниволумаба. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, 60 мг. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кабометикс ЛП-005558-280721 grls.rosminzdrav.ru. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниволумаб ЛП-000287-220621 grls.rosminzdrav.ru. 3. Bedke J, et al. Eur Urol 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.005> [Article in press]. 4. Curigliano G, Lamarca J, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.016>. 5. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer NCCN Evidence Blocks™ Version 2.2021 – February 2021. 6. Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2021; DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308 Journal of Clinical Oncology 39, no. 6_suppl (February 20, 2021) 308-308.

Информация предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п.1 и п.2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, помещение I, комнаты 2-5, 8-12, 12а, 12б, 13, 14, 14а, 15, 16, 18, 18а, 18б, 18в, 19-27, 30-36, 36а, 38, 39а, 39б, 39в, тел.: +7 (495) 258-54-00; факс: +7 (495) 258-54-01 www.ipсен.ru Служба медицинской поддержки компании Ипсен (в рамках инструкции по применению): тел.: 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта: Medical.Information.Russia.CIS@ipсен.com Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакциях, претензиях на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно), электронная почта: pharmacovigilance.russia@ipсен.com

CMX-RU-000522 28102021

КАБОМЕТИКС® + НИВОЛУМАБ
(кабозантиниб) таблетки

IPSEN
Innovation for patient care

Реклама

TUMOR BOARD YOUNG



Российское
общество
онкоурологов

Tumor Board Young — не просто клинический разбор, а мультидисциплинарные школы всестороннего и многогранного рассмотрения рекомендаций и стандартов лечения в контексте конкретного клинического случая.

В течение года пройдет 10 **Tumor Board Young** под руководством молодых ученых и с участием зарубежных и отечественных лидеров онкоурологии.

Руководители Tumor Board Young



К.М. Ньюшко,
д.м.н.



А.С. Калпинский,
к.м.н.



А.М. Попов,
к.м.н.



С.А. Рева,
к.м.н.

В каждом **Tumor Board Young**:

- Собственный опыт
- Анализ литературы и клинических рекомендаций
- Спорные вопросы диагностики и лечения

Вам еще нет 40 лет, и Вы готовы представить свой опыт?

Направляйте описание клинического случая с указанием диагноза, краткого анамнеза и морфологических показателей на электронную почту: roou@roou.ru.

Не забудьте сопроводить материалы снимками.

Следите за расписанием **Tumor Board Young** на www.roou.ru

Видеоматериалы доступны членам РООУ на www.roou.ru

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»



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

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

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

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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. № 4. 1–184

© 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

4 **ТОМ 17**
'21

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

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

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

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

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «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 ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., 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 Элли, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

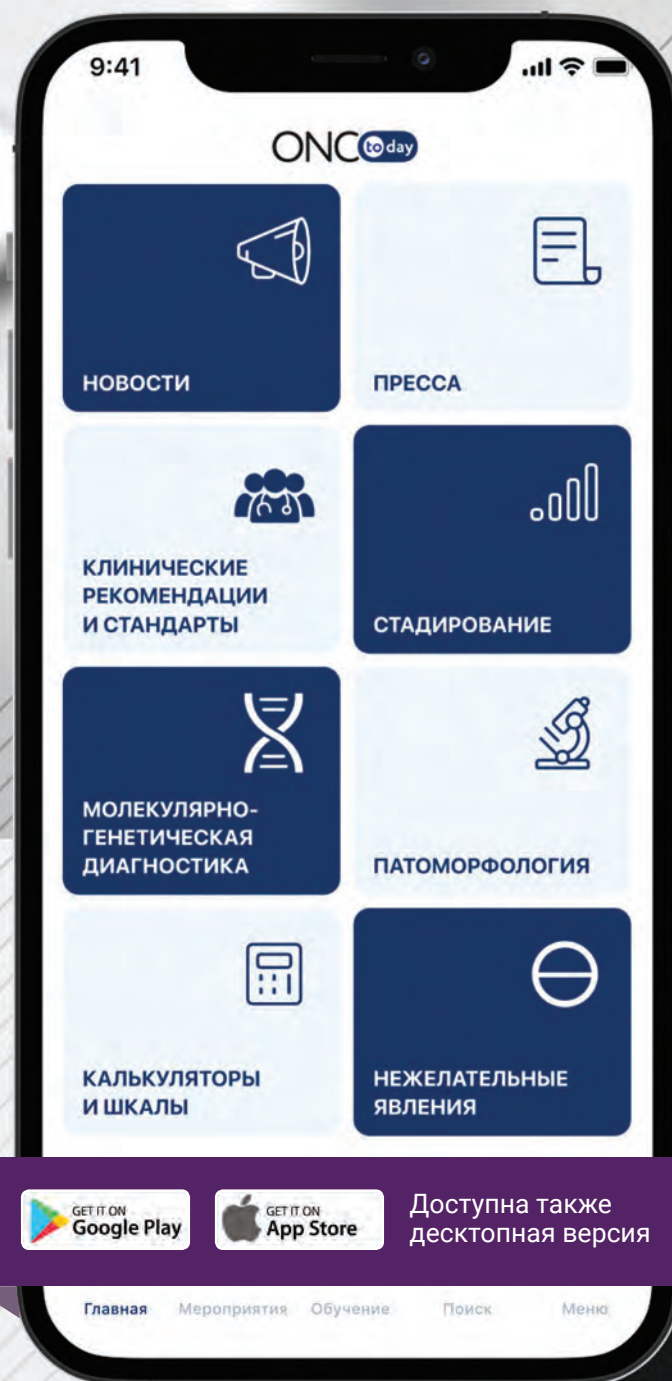
Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

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 ONCto day

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



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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichuk
akirdoctor@gmail.com
Proofreader 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
(PII No. ΦC 77–36986
dated 21 July 2009).*

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

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

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

Cancer urology. 2021.
Vol. 17. No 4. 1–184
© 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

4 VOL. 17
'21

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical 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, Ministry of Health of Russia, Head of Urology Clinic, A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry (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 Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	18
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>Н.В. Апанович, А.В. Матвеев, П.В. Апанович, А.А. Кортаева, Ф.М. Кипкеева, Т.А. Музаффарова, О.А. Халмурзаев, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин</i> Сходство и различие процессов метастазирования и дифференцировки рака почки по экспрессии генов	19
<i>С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елов</i> Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения локализованных опухолей почек	27
<i>С.В. Котов, А.А. Неменов, А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.О. Простомолотов</i> Сравнение периоперационных и ранних функциональных результатов лапароскопической резекции почки с опухолью при стадиях cT1aN0M0 и cT1b–T2aN0M0	38
<i>Р.А. Осокин, И.А. Абоян, Н.В. Солдаткина, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов, С.Н. Власов</i> Оценка состояния и взаимосвязи вазопрессорной и ренин-ангиотензиновой систем у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии	47
<i>С.Н. Lee, Y. Wan, A. Smith, R. Xie, R.J. Motzer</i> Сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов и проявлений токсичности (Q-TWiST), при лечении комбинацией леватиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.	54

Рак предстательной железы

<i>Л.М. Забегина, Н.С. Никифорова, И.В. Назарова, М.С. Князева, Е.В. Цырлина, С.А. Рева, А.К. Носов, А.М. Малек</i> Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы	65
<i>А.В. Арнаутов, А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, С.А. Рева, С.Б. Петров, С.В. Орлов</i> Прогностическая значимость потери гетерозиготности генов <i>PTEN</i> , <i>RB1</i> и <i>BRCA2</i> у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.	76
<i>М.А. Махоткин, Д.А. Чеботарев, М.Г. Тютякина, А.Н. Машкарин, В.А. Тарасов, М.И. Коган, Е.А. Черногубова</i> Роль микроРНК в развитии радиорезистентности клеток рака предстательной железы (экспериментальное исследование)	85
<i>К.С. Макарова, Ю.В. Гуменецкая, В.А. Бирюков, И.А. Стриканова, Т.А. Киреева, О.Г. Лепилина, О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i> Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы с поражением семенных пузырьков	94
<i>К.М. Ньюшко, В.М. Перепухов, В.Д. Гаврилова, Б.Я. Алексеев</i> Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения	100
<i>С.Б. Петров</i> Рецензия на статью «Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения»	111
<i>Б.Я. Алексеев, Б. Томбаль, А.А. Кельн</i> Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей	112

Рак мочевого пузыря

О.Б. Карякин

Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 гг. 115

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, И.И. Халиль, А.Р. Вашиурин

Химиоиммунотерапия при уротелиальном раке: параллельная или последовательная? 124

ОБЗОРЫ

Д.Н. Гордуладзе, Е.С. Сирота, Л.М. Рапопорт, В.Н. Гридин, Д.Г. Цариченко, И.А. Кузнецов,
П.В. Бочкарев, Ю.Г. Аляев

Возможности текстурного анализа лучевых методов визуализации в диагностике образований
паренхимы почки. 129

А.В. Леонтьев, А.И. Халимон, М.Т. Кулиев, А.Ю. Говалешко, А.Д. Каприн, А.А. Крашенинников,
К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев

Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов
к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы 136

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.Г. Гордиев, М.О. Дружков, А.Ю. Дулесова, А.Г. Никитин, М.Ю. Ульянин, Е.В. Платонова, О.И. Бровкина

Метахронное развитие рака молочной железы и рака предстательной железы (клинический случай) 151

А.А. Измайлов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Р.Т. Аюпов,
Н.И. Султанбаева, Б.А. Ибрагимов, А.Р. Хазиев

BRCA-ассоциированный рак предстательной железы. BRCA-история одной семьи 157

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

А.Б. Гольбиц, Е.В. Крянева, Н.А. Рубцова, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн

Классификация Bosniak 2019: обновленные алгоритмы диагностики кистозных образований почек 165

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ И ОНКОУРОЛОГИЯ

О.Б. Карякин

Роже Гиймен, Эндрю Виктор Шалли, Розалин Сасмен Ялоу 176

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 181

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	18
---	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>N.V. Apanovich, A.V. Matveev, P.V. Apanovich, A.A. Korotaeva, F.M. Kipkeeva, T.A. Muzaffarova, O.A. Khalmurzaev, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin</i> Similarities and differences in the process of metastasis and differentiation of renal cancer on gene expression	19
<i>S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev</i> Long-term oncological results of surgical treatment of localized renal tumors	27
<i>S.V. Kotov, A.A. Nemenov, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.O. Prostomolotov</i> Comparison of perioperative and short-term functional outcomes of laparoscopic partial nephrectomy in patients with cT1aN0M0 and cT1b–T2aN0M0 tumors	38
<i>R.A. Osokin, I.A. Aboyan, N.V. Soldatkina, E.F. Komarova, A.Yu. Maksimov, S.N. Vlasov</i> Assessment of the state and relationship of vasopressor and renin-angiotensin systems in patients with localized kidney cancer on the background of arterial hypertension	47
<i>C.H. Lee, Y. Wan, A. Smith, R. Xie, R.J. Motzer</i> Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) for lenvatinib plus everolimus <i>versus</i> everolimus monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma	54

Prostate cancer

<i>L.M. Zabegina, N.S. Nikiforova, I.V. Nazarova, M.S. Knyazeva, E.V. Tsyrlina, S.A. Reva, A.K. Nosov, A.M. Malek</i> Analysis of miRNAs in the PSMA-positive fraction of plasma nano-sized extracellular vesicles in patients with prostate cancer.	65
<i>A.V. Arnautov, A.A. Musaelyan, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, S.A. Reva, S.B. Petrov, S.V. Orlov</i> Prognostic significance of <i>PTEN</i> , <i>RB1</i> and <i>BRCA2</i> gene loss in patients with localized and locally advanced prostate cancer	76
<i>M.A. Makhotkin, D.A. Chebotarev, M.G. Tyutyakina, A.N. Mashkarina, V.A. Tarasov, M.I. Kogan, E.A. Chernogubova</i> The role of microRNAs in the development of radioresistance of prostate cancer cells (experimental study)	85
<i>K.S. Makarova, Yu.V. Gumenetskaya, V.A. Biryukov, I.A. Strikanova, T.A. Kireeva, O.G. Lepilina, O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Combinatorial radiation therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion	94
<i>K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov, V.D. Gavrilova, B.Ya. Alekseev</i> Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery.	100
<i>S.B. Petrov</i> Review of the article “Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery”	111
<i>B.Ya. Alekseev, B. Tombal', A.A. Kel'n</i> Prostate cancer in disabled settings	112

Urinary bladder cancer*O.B. Karyakin***Bladder cancer: what's new in 2020–2021** 115*A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov, I.I. Khalil', A.R. Vashurin***Chemoimmunotherapy in urothelial cancer: concurrent or sequential?** 124**REVIEWS***D.N. Gorduladze, E.S. Sirota, L.M. Rapoport, V.N. Gridin, D.G. Tsarichenko, I.A. Kuznetsov,**P.V. Bochkaryov, Yu.G. Alyaev***Prospects of texture analysis in radiological imaging for diagnosis of renal parenchyma tumor** 129*A.V. Leontyev, A.I. Khalimon, M.T. Kuliev, A.Yu. Govaleshko, A.D. Kaprin, A.A. Krashenninnikov,**K.M. Nyushko, A.S. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev***Modern possibilities of application ^{99m}Tc-labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer** 136**CLINICAL NOTES***M.G. Gordiev, M.O. Druzhkov, A.Yu. Dulesova, A.G. Nikitin, M.Yu. Ulyanin, E.V. Platonova, O.I. Brovkina***Metachronous development of breast and prostate cancer (case report)** 151*A.A. Izmailov, A.V. Sultanbaev, K.V. Menshikov, A.F. Nasretidinov, Sh.I. Musin, R.T. Ayupov, N.I. Sultanbaeva,**B.A. Ibragimov, A.R. Khasiev***BRCA associated prostate cancer. BRCA heredity of one family.** 157**TOPICAL PROBLEM***A.B. Golbits, E.V. Kryaneva, N.A. Rubtsova, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin***Bosniak classification version 2019: updated algorithms for the diagnosis of cystic renal masses** 165**NOBEL LAUREATES AND ONCOUROLOGY***O.B. Karyakin***Roger Guillemin, Andrew Victor Schally, Rosalyn Sussman Yalow** 176**INFORMATION FOR AUTHORS** 181

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. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору А. Хайденрайху (Германия), профессору В.И. Широколаду, 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 4-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. Kirichuk for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2021.

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

Сходство и различие процессов метастазирования и дифференцировки рака почки по экспрессии генов

Н.В. Апанович¹, А.В. Матвеев², П.В. Апанович¹, А.А. Коротаева¹, Ф.М. Кипкеева¹, Т.А. Музаффарова¹, О.А. Халмурзаев², В.Б. Матвеев², А.В. Карпукhin¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Введение. Метастазирование и степень дифференцировки относятся к основным клиническим характеристикам злокачественных опухолей. Оба рассматриваемых признака нуждаются в углубленном исследовании, способном приводить к пониманию механизмов возникновения того или иного состояния раковых клеток.

Цель исследования – изучение процессов метастазирования и дифференцировки светлоклеточного почечно-клеточного рака (скПКР) по экспрессии генов.

Материалы и методы. Изучены уровни экспрессии 10 генов в 65 парных образцах (опухолевая ткань скПКР и нормальная ткань той же почки) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Показано, что экспрессия генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *ANGPTL4* и *EGLN3* ассоциирована как со степенью дифференцировки скПКР, так и с метастазированием этой опухоли. Экспрессия *C1QA* связана только с метастазированием, но не участвует в процессах дифференцировки клеток опухоли. Неоднозначная ситуация с генами *FN1* и *CSF1R*, экспрессия которых незначительна для процессов метастазирования скПКР, но может иметь некоторое значение для дифференцировки клеток этой опухоли. Низкодифференцированные опухоли имеют примерно в 5 раз повышенную частоту метастазирования в течение года по отношению к высокодифференцированным опухолям (отношение шансов 4,94). Выявлена низкая корреляция экспрессии генов в опухолях с низкой степенью дифференцировки, в противовес их высокой коэкспрессии при прогрессии опухоли по TNM-классификации.

Заключение. Значительная часть существенных для развития скПКР генов связана как с метастазированием, так и со степенью дифференцировки опухоли, что обусловлено сходством функциональных изменений, стимулирующих оба этих процесса. В низкодифференцированных опухолях выявлена дезорганизация экспрессии генов, выражающаяся в слабой ее корреляции.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, метастазирование, степень дифференцировки, экспрессия генов

Для цитирования: Апанович Н.В., Матвеев А.В., Апанович П.В. и др. Сходство и различие процессов метастазирования и дифференцировки рака почки по экспрессии генов. Онкоурология 2021;17(4):19–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-19-26.

Similarities and differences in the process of metastasis and differentiation of renal cancer on gene expression

N.V. Apanovich¹, A.V. Matveev², P.V. Apanovich¹, A.A. Korotaeva¹, F.M. Kipkeeva¹, T.A. Muzaffarova¹, O.A. Khalmurzaev², V.B. Matveev², A.V. Karpukhin¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksandr Vasilyevich Karpukhin karpukhin@med-gen.ru

Background. Metastasing and degree of differentiation refer to the main clinical characteristics of malignant tumors. Both listed features need an in-depth study that can lead to an understanding of the mechanisms for the occurrence of certain state of cancer cells.

Objective. Studying the processes of metastasis and differentiation of the clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) on gene expression.

Materials and methods. The levels of expression of ten genes in 65 paired samples were studied (ccRCC tumor tissue and the normal kidney tissue) by the real-time polymerase chain reaction.

Results. It is shown that the expression of *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *ANGPTL4* and *EGLN3* genes is associated both with the degree of differentiation of the ccRCC and with the metastasis of this tumor. *C1QA* expression is connected only with metastasis, but does not participate in the process of differentiation of tumor cells. An ambiguous situation with *FN1* and *CSF1R* gene expression is not essential for ccRCC metastasis processes, but may have a certain value for differentiation of cells of this tumor. Low-differentiated tumors have about five times an increased metastasis frequency during the year relative to highly differentiated tumors (odds ratio 4.94). A low correlation of gene expression in tumors with a low degree of differentiation is revealed, as opposed to their high co-expression during tumor progression by TNM classifications.

Conclusion. A significant part of genes substantial for the development of ccRCC is associated with both metastasis and the degree of differentiation of the ccRCC, which is due to the similarity of functional changes that stimulate both of these processes. For low-differentiated tumors the number of genes with correlated expression is less than in high-differentiated tumors. This may be due to disorganization of gene expression.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, metastasis, degree of differentiation, gene expression

For citation: Apanovich N.V., Matveev A.V., Apanovich P.V. et al. Similarities and differences in the process of metastasis and differentiation of renal cancer on gene expression. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):19–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-19-26.

Введение

Метастазирование и степень дифференцировки относятся к основным клиническим характеристикам злокачественных опухолей, включая светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР). Метастазирование является основной причиной смертности при скПКР. Степень дифференцировки клеток опухоли рассматривается как показатель ее злокачественности. В последнее время исследование дифференцировки раковых клеток приобретает особое значение в связи с зарождением дифференцировочной терапии (differentiation therapy). Ее суть состоит в воздействии на клетки опухоли, стимулирующем их дифференцировку. При успешности такого воздействия раковые клетки (стволовые, недифференцированные и дедифференцированные) теряют свою злокачественность и становятся чувствительными к химио- и другим типам терапии [1–3].

Следовательно, оба рассматриваемых признака — метастазирование и степень дифференцировки — нуждаются в углубленном исследовании, способном приводить к пониманию механизмов возникновения того или иного состояния раковых клеток и на этой основе к разработке новых генов-мишеней терапии, а также биомаркеров. Несмотря на то что метастазирование и дифференцировка опухолей активно изучаются [4–6], их взаимоотношение и гены, функционирование которых существенно для обоих состояний, пока мало известны.

Цель исследования — изучение процессов метастазирования и дифференцировки скПКР по экспрессии генов.

Для получения новой информации по этим вопросам нами изучена экспрессия генов, отобранных на основании ранее полученных данных, как имеющих

существенное значение для развития скПКР. Определены уровни экспрессии генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3*, *ANGPTL4*, *CSF1R*, *C1QA* и *FN1*, а также взаимосвязи их функционирования по корреляции экспрессии.

Материалы и методы

Образцы были получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был утвержден комитетом по этике Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (№ 2017-4/2). Все образцы были гистологически исследованы в отделении патологической анатомии опухолей человека НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и клинически охарактеризованы. Изучены 65 парных образцов (опухолевая ткань скПКР и морфологически нормальная ткань той же почки), которые были подразделены на 2 группы: Low Grade (43 образца) и High Grade (22 образца).

Исследовали экспрессию генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3*, *ANGPTL4*, *CSF1R*, *C1QA* и *FN1* с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Выбор генов описан в работах [4, 7]. С помощью биоинформационного анализа выделены 200 генов с повышенной экспрессией в опухолях скПКР, экспрессия которых затем была изучена экспериментально. В результате для более детального изучения были выбраны 20 генов. Из их числа 10 оказались наиболее информативны для настоящего исследования [4].

Для выделения матричной РНК (мРНК) использовали наборы RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США).

Наличие и интенсивность полос 28S/18S мРНК определяли электрофорезом в 1,8 % агарозном геле. Использовали систему гель-документирования Gel Doc XR+ (Bio-Rad, США). Концентрацию раствора мРНК и ее чистоту определяли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции проводили набором ImProm-II™ Reverse Transcription System (США). Для ПЦР-PB применили наборы TaqMan® Gene Expression Assays (Thermo Fisher Scientific, США). ПЦР-PB проводили в 3 повторах для каждого гена с отрицательным контролем. В качестве эндогенного контроля использовали ген *GAPDH* [8].

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Онлайн-калькулятор MedCalc (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php) использовали для расчета чувствительности и специфичности, а также для ROC-анализа. Уровень значимости принимали равным $<0,05$.

Результаты и обсуждение

С помощью ПЦР-PB была исследована экспрессия 10 генов, основная часть которых ассоциирована с прогрессированием и метастазированием скПМК: *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3*, *ANGPTL4*, *CSF1R*, *CIQA* и *FN1*. С учетом полученных значений была оценена связь экспрессии указанных генов со степенью дифференцировки клеток скПМК. Использовали 2 степени дифференцировки – Low Grade (высокодифференцированные, низкая степень злокачественности) и High Grade (низкодифференцированные, высокая степень злокачественности). При применении ROC-анализа ассоциацию со степенью дифференцировки продемонстрировало большинство генов, за исключением *CSF1R*, *CIQA* и *FN1* (табл. 1).

Полученные при ROC-анализе пороговые значения экспрессии (которые оптимально разделяют соответствующие распределения) позволили оценить ассоциацию экспрессии генов и степени дифференцировки с помощью точного критерия Фишера. По этому критерию значимую ассоциацию, в том числе при учете поправки FDR (false discovery rate, ожидаемая доля ложных отклонений), показали почти все гены, за исключением *CIQA*.

Дедифференцировка клеток скПМК сопровождается статистически значимым снижением экспрессии генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3*, *ANGPTL4*, ассоциированных с этим процессом. Снижение экспрессии *FN1* находится на грани статистической значимости, а экспрессия *CSF1R* хоть и снижается на треть по значению медианы, однако незначимо (табл. 2).

Ранее нами было показано снижение экспрессии генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *EGLN3* и *CIQA* при метастазировании скПМК [4]. Экспрессия гена *ANGPTL4* не была проанализирована нами ранее на связь с метастазированием, но показана ее ассоциация с выживаемостью больных скПМК [7]. В настоящей работе была изучена и ее связь с метастазированием скПМК (табл. 3).

По всем использованным статистическим критериям, метастазирование скПМК связано с экспрессией *ANGPTL4*: при метастазировании опухоли происходит снижение экспрессии этого гена.

Следовательно, экспрессия генов *CA9*, *NDUFA4L2*, *VWF*, *IGFBP3*, *BHLHE41*, *ANGPTL4* и *EGLN3* ассоциирована как со степенью дифференцировки скПМК, так и с метастазированием этой опухоли. Экспрессия *CIQA* связана только с метастазированием, но не участвует в процессах дифференцировки клеток опухоли. Неоднозначная ситуация с генами *FN1* и *CSF1R*,

Таблица 1. Характеристики связи экспрессии исследуемых генов со степенью дифференцировки клеток светлоклеточного почечно-клеточного рака
Table 1. Relationships between the studied genes and cell differentiation grade of clear cell renal cell carcinoma

Ген Gene	ROC-анализ, p Area under the ROC-curve, p	Пороговое значение экспрессии Cut-off values	Чувствительность/специфичность Sensitivity/specificity	Частота выше/ниже порогового значения при высокой и низкой степени дифференцировки Frequency above/below the cut-off value with high and low degree of differentiation	Точный критерий Фишера, p Fisher's exact test, p
<i>CA9</i>	0,0021*	$\leq 9,2$	81,82/58,14	18/25 18/4	0,0033*
<i>NDUFA4L2</i>	0,0078*	$\leq 2,8$	72,73/65,12	15/28 16/6	0,0079*
<i>EGLN3</i>	0,0001*	$\leq 2,5$	77,27/62,79	16/27 17/5	0,0036*
<i>BHLHE41</i>	0,006*	$\leq 1,7$	72,73/62,79	16/27 16/6	0,0090*
<i>CIQA</i>	0,5059	$\leq 0,5$	38,1/85	6/34 8/13	0,0571

Окончание табл. 1
End of table 1

Ген Gene	ROC-анализ, <i>p</i> Area under the ROC-curve, <i>p</i>	Пороговое значение экспрессии Cut-off values	Чувствительность/специфичность Sensitivity/specificity	Частота выше/ниже порого- вого значения при высокой и низкой степени дифферен- цировки Frequency above/below the cut-off value with high and low degree of differentiation	Точный критерий Фишера, <i>p</i> Fisher's exact test, <i>p</i>
<i>CSF1R</i>	0,2164	≤0,4	42,86/85,71	6/36 9/12	0,0253*
<i>FN1</i>	0,042	≤0,6	47,62/83,33	7/35 10/11	0,0152*
<i>VWF</i>	0,0006*	≤3,3	90,91/41,86	25/18 20/2	0,0096*
<i>IGFBP3</i>	<0,0001*	≤1,7	81,82/58,14	18/25 18/4	0,0033*
<i>ANGPTL4</i>	0,0098*	≤3,4	77,27/58,54	17/24 17/5	0,0084*

*Значимые с поправкой FDR (ожидаемая доля ложных отклонений).

*Significant with the FDR (false discovery rate) correction.

Таблица 2. Значения медиан уровней экспрессии при разных степенях дифференцировки светлоклеточного почечно-клеточного рака и значимость их различий

Table 2. Median expression levels under various differentiation grades of clear cell renal cell carcinoma and the significance of their differences

Ген Gene	Медиана уровня экспрессии Median expression level		U-критерий, <i>p</i>
	Low Grade	High Grade	
<i>CA9</i>	15,1	2,15	0,008
<i>NDUFA4L2</i>	16,5	1,3	0,015
<i>EGLN3</i>	3,8	1	0,001
<i>BHLHE41</i>	2,2	1,2	0,014
<i>CIQA</i>	1,55	1,4	0,461
<i>CSF1R</i>	0,95	0,7	0,179
<i>FN1</i>	1,45	0,8	0,051
<i>VWF</i>	2	0,65	0,003
<i>IGFBP3</i>	2	1	0,0006
<i>ANGPTL4</i>	7,1	1,3	0,016

Таблица 3. Характеристики связи экспрессии гена *ANGPTL4* с метастазированием светлоклеточного почечно-клеточного рака (скПКР)

Table 3. Relationships between *ANGPTL4* gene expression and clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) metastasis

Ген Gene	Медиана экспрессии гена в опухоли не метастазирующего скПКР Median gene expression in non-metastatic ccRCC tumor	Медиана экспрессии гена в опухоли метастазирующего скПКР Median gene expression in metastatic ccRCC tumor	ROC-анализ, <i>p</i> Area under the ROC-curve, <i>p</i>	Log-rank, <i>p</i>	Точный критерий Фишера, <i>p</i> Fisher's exact test, <i>p</i>
<i>ANGPTL4</i>	12,00	1,15	<0,0001	0,00018	<0,0001

экспрессия которых не существенна для процессов метастазирования скПКР [4], но может иметь определенное значение для дифференцировки клеток данной опухоли. Это следует из наличия ассоциации рассматриваемых характеристик, выявленной с помощью точного критерия Фишера. Отсутствие или пограничные значения аналогичной связи по ROC-анализу указывают на как минимум низкое значение этих генов в качестве маркеров для подразделения опухолей разной степени злокачественности по уровню их экспрессии.

Таким образом, дедифференцировка и метастазирование скПКР характеризуются в значительной мере одними и теми же генами со сходными характеристиками экспрессии. Это может указывать на взаимосвязь рассматриваемых процессов. Поэтому мы оценили наличие их ассоциации (табл. 4).

Из данных табл. 4 следует высокозначимая ассоциация степени дифференцировки и синхронного метастазирования скПКР. Низкодифференцированные опухоли имеют примерно в 5 раз повышенную вероятность

метастазирования в течение года по отношению к высокодифференцированным опухолям (отношение шансов 4,94). В то же время метастазирование не связано со степенью дифференцировки скПКР. Интересно, что отсутствие метастазов менее вероятно в плохо дифференцированных опухолях (отношение шансов 0,29), хотя этот результат не является статистически значимым ($p = 0,085$).

На специфичность рассматриваемой ассоциации указывает отсутствие связи степени дифференцировки со стадиями опухоли по TNM-классификации ($p = 0,128$).

Помимо различий в генах, изменяющих экспрессию при дифференцировке опухоли или при ее метастазировании, может быть различной и коэкспрессия генов, что отражает изменения в экспрессионной картине и относится к взаимодействию генов. В связи с этим были изучены особенности корреляций экспрессии при разных степенях дифференцировки опухоли, при наличии или отсутствии метастазирования (табл. 5).

Таблица 4. Ассоциация метастазирования и степени дифференцировки

Table 4. Correlation between metastasis and cell differentiation grades

Степень дифференцировки Differentiation grade	Общее число образцов Total number of samples	Образцы с синхронными метастазами Samples with simultaneous metastases		Образцы с метастазами Samples with metachronous metastases		Образцы без метастазирования Samples without metastases	
		%	Ассоциация с Grade, p Association with Grade, p	%	Ассоциация с Grade, p Association with Grade, p	%	Ассоциация с Grade, p Association with Grade, p
Low Grade	43	30,2	0,007	20,9	0,74	34,9	0,085
High Grade	22	68,2		13,6		13,6	

Таблица 5. Корреляции экспрессии генов при разной степени дифференцировки светлоклеточного почечно-клеточного рака и при наличии/отсутствии метастазирования

Table 5. Correlations of gene expression under various clear cell renal cell carcinoma differentiation grades with and without metastasis

Гены Genes	Высокая степень дифференцировки High Grade				Низкая степень дифференцировки Low Grade			
	без метастазирования without metastasis		с синхронными метастазами with simultaneous metastases		без метастазирования without metastasis		с синхронными метастазами with simultaneous metastases	
	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p
CA9/IGFBP3	-0,472	0,048	0,558	0,017	—	—	—	—
CA9/ANGPTL4	-0,550	0,018	—	—	—	—	—	—
ANGPTL4/EGLN3	-0,566	0,014	—	—	—	—	—	—
NDUFA4L2/FN1	-0,562	0,015	0,602	0,008	—	—	—	—

Гены Genes	Высокая степень дифференцировки High Grade				Низкая степень дифференцировки Low Grade			
	без метастазирования without metastasis		с синхронными метастазами with simultaneous metastases		без метастазирования without metastasis		с синхронными метастазами with simultaneous metastases	
	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	<i>p</i>	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	<i>p</i>	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	<i>p</i>	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	<i>p</i>
<i>ANGPTL4/FN1</i>	−0,618	0,006	—	—	—	—	—	—
<i>ANGPTL4/NDUFA4L2</i>	—	—	0,482	0,043	—	—	—	—
<i>NDUFA4L2/VWF</i>	—	—	0,473	0,048	—	—	—	—
<i>EGLN3/VWF</i>	—	—	0,531	0,023	0,499	0,034	—	—
<i>EGLN3/IGFBP3</i>	—	—	0,505	0,033	—	—	—	—
<i>EGLN3/BHLHE41</i>	—	—	—	—	0,475	0,045	—	—
<i>EGLN3/CSF1R</i>	—	—	—	—	−0,507	0,037	—	—
<i>VWF/CIQA</i>	—	—	—	—	—	—	0,435	0,023
<i>ANGPTL4/BHLHE41</i>	—	—	—	—	—	—	0,388	0,04

В результатах, приведенных в табл. 5, прежде всего обращает внимание различное число генов с коррелирующей экспрессией при разной степени дифференцировки опухоли — большее число в дифференцированных опухолях по отношению к низкодифференцированным. Это наблюдается как в метастазирующих, так и в неметастазирующих опухолях, т. е. гены, принимающие участие в прогрессировании и метастазировании скПКР [4, 7], имеют большую координацию экспрессии в дифференцированных опухолях скПКР по сравнению с низкодифференцированными. Кроме этого, следует отметить различие в характеристиках коэкспрессии в метастазирующих и неметастазирующих опухолях при одной и той же степени дифференцировки.

Таким образом, значительная часть исследованных генов изменяет экспрессию сходным образом при метастазировании и дедифференцировке скПКР. Это может свидетельствовать о сходстве функциональных процессов, приводящих к указанным результатам. На связь метастазирования и дедифференцировки скПКР прямо указывает также обнаруженная нами их ассоциация. Найденная взаимосвязь может быть обусловлена сходством ряда ключевых процессов при развитии раковой опухоли, протекающих с участием изученных в данной работе генов и характерных как для метастазирования, так и для дифференцировки/дедифференцировки клеток

опухоли. Экспрессия генов *NDUFA4L2*, *EGLN3*, *ANGPTL4*, *CA9* и *IGFBP3* связана с энергетическим метаболизмом — обеспечением определенных соотношений митохондриального метаболизма и гликолиза; *BHLHE41* участвует в активации эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), и все указанные гены регулируются HIF1 (индуцированный гипоксией фактор 1), обеспечивающим адаптацию опухоли к гипоксии [4, 7]. Наряду с геном *VWF*, влияющим на ангиогенез, их экспрессия обеспечивает важнейшие процессы, приводящие к дедифференцировке клеток опухоли, — ответ на гипоксию, активацию эпителиально-мезенхимального перехода и регуляцию соотношения гликолиза и окислительного фосфорилирования [5, 6, 9, 10].

Участие рассматриваемых генов в 2 процессах — метастазировании и контроле степени дифференцировки — связано с их существенной ролью в развитии рака, которое носит комплексный характер [7]. В то же время ген *CIQA*, связанный с метастазированием [4], не принимает участия в контроле дифференцировки, как следует из полученных в настоящей работе результатов. Наряду с этим экспрессия генов *FN1* и *CSF1R* незначительна для процессов метастазирования скПКР [4], но может быть ассоциирована с дифференцировкой, однако это требует дополнительного исследования.

Интересным представляется обнаруженная низкая корреляция экспрессии исследуемых генов, особенно при низкой степени дифференцировки. Это контрастирует с высокой корреляцией этих же генов при прогрессировании скПКР по стадиям TNM-классификации [4]. В связи с этим показанное нами отсутствие ассоциации степени дифференцировки с прогрессией опухоли по TNM-классификации указывает на различие процессов развития опухоли и ее дедифференцировки. С другой стороны, низкая коэкспрессия генов при низкой степени дифференцировки скПКР соответствует представлениям о дезорганизации экспрессии генов в дедифференцированных злокачественных клетках [11]. Как отмечает автор цитированной статьи, реалистичная дифференцировочная терапия должна быть направлена на устранение дезорганизации экспрессии связанных с дифференцировкой генов [11].

Дифференцировочная терапия направлена на стимуляцию дифференцировки раковых стволовых клеток либо на дедифференцированные злокачественные клетки опухоли, которые имеют многие свойства раковых стволовых клеток [12]. С этой целью применяются различные воздействия [1–3].

Как уже отмечалось ранее, характеристики дифференцировки тесно связаны с метаболическими

особенностями опухоли, в которых задействованы и изученные нами гены. Воздействие на связанные с ними пути также рассматривается в качестве стратегии дифференцировочной терапии [13, 14]. Поскольку в стимуляции и метастазирования, и дедифференцировки одна из ключевых ролей отводится ЕМТ, в котором также принимают участие изученные нами гены, то способом снижения злокачественности и метастазирования может служить реализация обратного процесса — мезенхимально-эпителиального перехода [6, 15].

Заключение

Показана связь метастазирования и степени дифференцировки опухолей скПКР с экспрессией генов. Экспрессия значительной части генов, существенных для развития опухоли, связана как с метастазированием, так и со степенью дифференцировки, что объясняется сходством функциональных изменений, стимулирующих оба процесса. Выявлена низкая корреляция экспрессии генов в опухолях с низкой степенью дифференцировки, в противовес их высокой коэкспрессии при прогрессии опухоли по TNM-классификации. Это указывает на дезорганизацию экспрессии генов при дедифференцировке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang X., Hu B., Sun Y.F. et al. Arsenic trioxide induces differentiation of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma through inhibition of LIF/JAK1/STAT3 and NF- κ B signaling pathways synergistically. Clin Transl Med 2021;11(2):e335. DOI: 10.1002/ctm2.335.
2. Zhao Z., Gao J., Li C. et al. Reactive oxygen species induce endothelial differentiation of liver cancer stem-like sphere cells through the activation of Akt/IKK signaling pathway. Oxid Med Cell Longev 2020;2020:1621687. DOI: 10.1155/2020/1621687.
3. Gonzalez-Guerrico A.M., Espinoza I., Schroeder B. et al. Suppression of endogenous lipogenesis induces reversion of the malignant phenotype and normalized differentiation in breast cancer. Oncotarget 2016;7(44):71151–68. DOI: 10.18632/oncotarget.9463.
4. Apanovich N., Peters M., Apanovich P. et al. The genes-candidates for prognostic markers of metastasis by expression level in clear cell renal cell cancer. Diagnostics 2020;10(1):30. DOI: 10.3390/diagnostics10010030.
5. Jögi A., Vaapil M., Johansson M., Pählman S. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. Ups J Med Sci 2012;117(2):217–24. DOI: 10.3109/03009734.2012.659294.
6. Zheng X., Dai F., Feng L. et al. Communication between epithelial-mesenchymal plasticity and cancer stem cells: new insights into cancer progression. Front Oncol 2021;11:617597. DOI: 10.3389/fonc.2021.617597.
7. Apanovich N., Apanovich P., Mansorunov D. et al. The choice of candidates in survival markers based on coordinated gene expression in renal cancer. Front Oncol 2021;11:615787. DOI: 10.3389/fonc.2021.615787.
8. Moein S., Javanmard S.H., Abedi M. et al. Identification of appropriate housekeeping genes for gene expression analysis in long-term hypoxia-treated kidney cells. Adv Biomed Res 2017;6:15. DOI: 10.4103/2277-9175.200790.
9. Rodrigues A.S., Pereira S.L., Ramalho-Santos J. Stem metabolism: Insights from oncometabolism and vice versa. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020;1866(7):165760. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165760.
10. Mimeault M., Batra S.K. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer- and metastasis-initiating cells. J Cell Mol Med 2013;17(1):30–54. DOI: 10.1111/jcmm.12004.
11. Capp J.P. Cancer stem cells: from historical roots to a new perspective. J Oncol 2019;2019:5189232. DOI: 10.1155/2019/5189232.
12. Jin X., Jin X., Kim H. Cancer stem cells and differentiation therapy. Tumor Biol 2017;39(10):1010428317729933. DOI: 10.1177/1010428317729933.
13. Riester M., Xu Q., Moreira A. et al. The Warburg effect: persistence of stem-cell metabolism in cancers as a failure of differentiation. Ann Oncol 2018;29(1):264–70. DOI: 10.1093/annonc/mdx645.
14. Khan T., Cabral H. Abnormal glycosylation of cancer stem cells and targeting strategies. Front Oncol 2021;11:649338. DOI: 10.3389/fonc.2021.649338.
15. Tanabe S., Quader S., Cabral H., Ono R. Interplay of EMT and CSC in cancer and the potential therapeutic strategies. Front Pharmacol 2020;11:904. DOI: 10.3389/fphar.2020.00904.

Вклад авторов

Н.В. Апанович: получение данных, анализ результатов, написание статьи;
А.В. Матвеев: сбор и анализ клинических образцов;
П.В. Апанович: статистический анализ полученных данных;
А.А. Коротаева, Ф.М. Кипкеева, Т.А. Музаффарова: обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Халмурзаев: клинические характеристики образцов;
В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;
А.В. Карпухин: написание статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов, научное редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

N.V. Apanovich: obtaining data, analysis of results, article writing;
A.V. Matveev: collection and analysis of clinical samples;
P.V. Apanovich: statistical analysis of the obtained data;
A.A. Korotaeva, F.M. Kipkeeva, T.A. Muzaffarova: reviewing of publications of the article's theme;
O.A. Khalmurzaev: clinical characteristics of samples;
V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, data analysis;
A.V. Karpukhin: article writing, developing the research design, analysis of results, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Апанович / N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0002-9221-115X>
П.В. Апанович / P.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0001-6576-5512>
Ф.М. Кипкеева / F.M. Kipkeeva: <https://orcid.org/0000-0003-4778-9726>
Т.А. Музаффарова / T.A. Muzaffarova: <https://orcid.org/0000-0002-2345-2056>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.В. Карпухин / A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на 2021 г.

Financing. The study was conducted under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for 2021.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Centre for Medical Genetics. Protocol No. 2017-4/2.

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

Статья поступила: 19.10.2021. Принята к публикации: 11.12.2021.

Article submitted: 19.10.2021. Accepted for publication: 11.12.2021.

Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения локализованных опухолей почек

С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

Цель исследования – оценка отдаленных онкологических результатов хирургического лечения пациентов с раком почки стадии cT1–cT2aN0M0.

Материалы и методы. В исследование включены 326 пациентов, среди которых 210 (64,42 %) выполнена резекция почки (РП), 116 (35,58 %) – радикальная нефрэктомия (РНЭ). Стадия опухоли cT1a диагностирована в 129 (39,57 %), cT1b – в 149 (45,71 %), cT2a – в 48 (14,71 %) случаях. РП при стадии cT1a выполнили 113 (53,81 %), при cT1b – 86 (40,95 %), при cT2a – 11 (5,24 %) пациентам; РНЭ – 16 (13,79 %), 63 (54,31 %) и 37 (31,90 %) пациентам соответственно. Операции выполняли открытым (1,53 %), лапароскопическим (45,26 %) и робот-ассистированным (53,21 %) доступами. Медиана продолжительности наблюдения составила 49,9 [26,0; 81,4] мес.

Результаты. За период наблюдения в группе пациентов со стадией заболевания cT1a выявлено 4 рецидива опухолевого процесса (3 местных рецидива после РП и 1 рецидив после РНЭ). Зафиксировано 7 летальных исходов (4 после РП и 3 после РНЭ). Причиной 2 летальных исходов стало прогрессирование рака почки (1 после РП и 1 после РНЭ). После РП и РНЭ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $95,93 \pm 2,32$ и $92,31 \pm 7,39$ % ($p > 0,05$), 5-летняя общая выживаемость – $96,48 \pm 2,08$ и $85,56 \pm 9,65$ % ($p > 0,05$), 5-летняя раковоспецифическая выживаемость – $98,33 \pm 1,65$ и $92,25 \pm 6,5$ % ($p > 0,05$) соответственно.

В группе пациентов со стадией заболевания cT1b выявлено 12 рецидивов (5 после РП и 7 после РНЭ). Зафиксировано 14 летальных исходов (4 после РП и 10 после РНЭ). Причиной 4 летальных исходов стало прогрессирование рака почки (все после РНЭ). После РП и РНЭ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $92,97 \pm 3,1$ и $86,99 \pm 4,64$ % ($p > 0,05$), 5-летняя общая выживаемость – $95,1 \pm 2,78$ и $88,63 \pm 4,4$ % ($p > 0,05$), 5-летняя раковоспецифическая выживаемость – 100 и $94,1 \pm 3,33$ % ($p > 0,05$) соответственно.

В группе пациентов со стадией заболевания cT2a после РП рецидивов онкологического процесса и летальных исходов не зафиксировано. После РНЭ отмечено 6 рецидивов онкологического процесса и 4 летальных исхода (3 из них по причине прогрессирования рака почки). Таким образом, за период наблюдения безрецидивная выживаемость после РП составила 100 % против $80,57 \pm 7,15$ % после РНЭ, общая выживаемость – 100 % против $90,28 \pm 5,34$ %, раковоспецифическая выживаемость – 100 % против $93,63 \pm 4,37$ %.

Заключение. РП является эффективным методом лечения опухолей почек стадии cT1–T2a, онкологические результаты которого превосходят таковые при РНЭ.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, радикальная нефрэктомия, отдаленные онкологические результаты, выживаемость

Для цитирования: Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А. Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения локализованных опухолей почек. Онкоурология 2021;17(4):27–37. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37.

Long-term oncological results of surgical treatment of localized renal tumors

S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev

City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Anatol'evich Rakul 79119257502@yandex.ru

Objective: to analyze the long-term oncological results of surgical treatment of patients with stage cT1–cT2aN0M0 renal cell cancer.

Materials and methods. The analysis included 326 patients who underwent partial nephrectomy (PN) in 210 (64.42 %) and radical nephrectomy (RN) – in 116 (35.58 %). Stage cT1a tumors were found in 129 (39.57 %), cT1b – in 149 (45.71 %), cT2a – in 48 (14.72 %) cases. PN and RN for cT1a was performed in 113 (53.81 %) and 16 (13.79 %), for cT1b – in 86 (40.95 %) and 63 (54.31 %), for cT2a – in 11 (5.24 %) and 37 (31.90 %) patients. We used open approach in 5 (1.53 %), laparoscopic in 148 (45.26 %) and robotic in 173 (53.21 %). The median follow-up was 49.9 [26.0; 81.4] months.

Results. In the group of patients with stage cT1a disease, 4 recurrences of the tumor process were revealed (3 local recurrences after PN and 1 after RN). Seven deaths were recorded (4 after PR and 3 after RN). Two deaths occurred due to the progression of kidney cancer (1 after PN and 1 after RN). 5-year disease-free survival after PN and RN was 95.93 ± 2.32 % versus 92.31 ± 7.39 % ($p > 0.05$); 5-year overall survival – 96.48 ± 2.08 % versus 85.56 ± 9.65 % ($p > 0.05$); 5-year cancer-specific survival – 98.33 ± 1.65 % versus 92.25 ± 6.5 % ($p > 0.05$).

In the group of patients with stage cT1b disease, 12 recurrences were revealed (5 after PN and 7 after RN). 14 deaths were recorded (4 after PN and 10 after RN). Four deaths were related to the development of kidney cancer (all after RN). 5-year disease-free survival after PN and RN was 92.97 ± 3.1 % versus 86.99 ± 4.64 % ($p > 0.05$); 5-year overall survival – 95.1 ± 2.78 % versus 88.63 ± 4.4 % ($p > 0.05$); 5-year cancer-specific survival – 100 % versus 94.1 ± 3.33 % ($p > 0.05$).

There were no recurrences of the oncological process or deaths after PN in the group of patients with the stage of cT2a disease during four years of follow-up. After RN six recurrences of the oncological process, four deaths (3 of them due to the progression of kidney cancer) were recorded. Thus, the disease-free survival at was 80.57 ± 7.15 %; overall survival – 90.28 ± 5.34 %; cancer-specific survival – 93.63 ± 4.37 %.

Conclusion. PN is the priority treatment for renal cell cancer. Oncological results of nephron-sparing surgery are superior to the results of RN, however, these differences are not reliable and require a longer study.

Key words: kidney cancer, partial nephrectomy, radical nephrectomy, long-term oncological results, survival

For citation: Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A. Long-term oncological results of surgical treatment of localized renal tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):27–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37.

Введение

Рак почки является весьма распространенным заболеванием и занимает 15-е ранговое место среди всех злокачественных новообразований. Ежегодно в мире диагностируют более 400 тыс. новых случаев заболевания. В России в 2017 г. было выявлено более 24 тыс. первичных больных. За период с 2012 по 2017 г. в мире зарегистрировано около 175 тыс. смертей от рака почки, в России – 8,4 тыс. [1]. Благодаря совершенствованию диагностических и лечебных методов отмечается тенденция к выявлению и лечению заболевания на более ранних стадиях, что, в свою очередь, приводит к динамическому снижению смертности. За период с 2009 по 2019 гг. этот показатель в России снизился на 3,84 % [2].

Основным методом лечения рака почки является хирургический. По данным современной литературы, органосохраняющие операции считаются приоритетными при выборе лечения локализованных форм рака почки во всех случаях, когда это технически осуществимо [3, 4]. Этот вид хирургического лечения демонстрирует сопоставимые с радикальной нефрэктомией (РНЭ) онкологические результаты при существенно меньшем влиянии на почечную функцию [5–7]. С учетом связи хронической болезни почек с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений было высказано предположение о том, что резекция почки (РП) увеличивает общую выживаемость (ОВ), и результаты многих исследований подтвердили эту точку зрения

[5–9]. Однако в единственном рандомизированном исследовании по оценке эффективности РП и РНЭ (EORTC 30904) не было подтверждено преимущество органосохраняющего хирургического лечения перед РНЭ в отношении показателей выживаемости [10]. В отечественной литературе данная проблема рассмотрена крайне скудно.

Цель исследования — анализ собственных отдаленных результатов и сравнительная оценка онкологической эффективности РП и РНЭ при локализованных опухолях почек.

Материалы и методы

За период с 2011 по 2020 г. в урологическом отделении Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга 415 пациентов подверглись хирургическому лечению по поводу новообразования почки (рис. 1).

В настоящее проспективное нерандомизированное исследование были включены 326 пациентов с клинически локализованным раком почки (табл. 1). В 210 (64,42 %) случаях выполнена РП, в 116 (35,58 %) – РНЭ. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола – 186 (57,06 %). Медиана возраста пациентов составила 62,87 [54,75; 69,29] года. Пациенты группы РП достоверно отличались более молодым возрастом ($p \leq 0,05$).

По клинической стадии заболевания пациенты группы РП распределились следующим образом: cT1a – 113 (53,81 %), cT1b – 86 (40,95 %), cT2a – 11 (5,24 %);

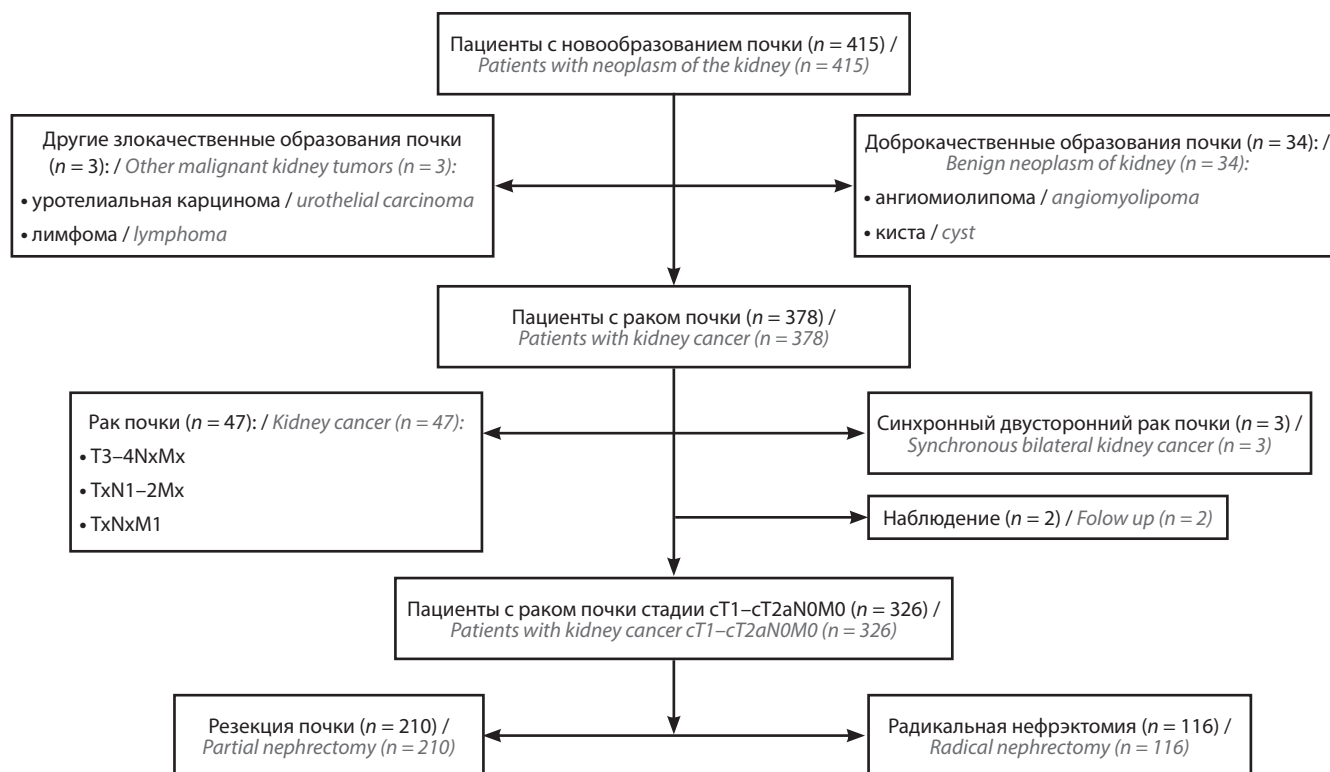


Рис. 1. Обзор операций у 415 пациентов с новообразованием почки в 2011–2020 гг.
Fig. 1. Review of operations in 415 patients with renal neoplasm in 2011–2020

пациенты группы РНЭ: 16 (13,79 %), 63 (54,31 %) и 37 (31,90 %) соответственно. В подавляющем большинстве случаев операции выполняли малоинвазивным доступом: лапароскопическим (45,26 %) и робот-ассистированным (53,21 %). Открытый доступ применяли в единичных клинических ситуациях (1,53 %), при которых имелись анестезиологические противопоказания к использованию пневмоперитонеума. Все удаленные органы и ткани подвергали гистологическому исследованию в целях морфологической верификации диагноза и стадирования онкологического процесса. Медиана продолжительности наблюдения составила 49,9 [26,0; 81,4] мес.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью стандартных программ (MS Office, Statistica 9.0). Для сопоставления результатов исследования зависимых групп использовали критерий Вилкоксона, независимых — критерий Фишера. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности $p < 0,05$. Анализ показателей выживаемости проводили по методу Каплана–Майера с оценкой различий методом Гехана–Вилкоксона.

Результаты

В табл. 2 представлены клинические данные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов со стадией заболевания cT1aN0M0. При РП

клиническая стадия заболевания соответствовала патоморфологической в 106 (93,81 %) случаях, при РНЭ — в 13 (76,47 %). В остальных случаях (6,19 и 23,53 % соответственно) произошло увеличение стадии заболевания за счет распространения опухоли в околопочечную клетчатку или клетчатку почечного синуса (pT3a). По результатам патоморфологического исследования в группах пациентов, подвергшихся РП и РНЭ, светлоклеточный тип опухоли выявлен в 87 (76,99 %) и 14 (87,5 %) случаях, при этом низкодифференцированные (G_{3-4}) опухоли встречались в 18 (20,69 %) и 5 (35,71 %) случаях соответственно.

Рецидив опухоли зафиксирован у 3 (2,65 %) пациентов группы РП и у 1 (6,25 %) (метастазирование в легких) больного группы РНЭ. В группе РП все рецидивы были местными, в дальнейшем 2 пациентам выполнена радикальная операция, 1 пациентка отказалась от повторного хирургического лечения и находится под наблюдением.

В группе РП 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила $95,93 \pm 2,32$ %, в группе РНЭ — $92,31 \pm 7,39$ % ($p > 0,05$) (рис. 2, а). В группе РП зафиксировано 4 (3,54 %) летальных исхода, 1 (0,88 %) из которых связан с прогрессированием основного онкологического заболевания, 3 случая — с другими причинами. В группе РНЭ установлено 3 (18,75 %) летальных исхода, только 1 (6,25 %) из них связан

Таблица 1. Клинические и патоморфологические данные пациентов

Table 1. Clinical and pathomorphological data of patients

Характеристика Characteristic	Резекция почки Partial nephrectomy	Радикальная нефрэктомия Radical nephrectomy	Всего Total
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	210 (64,42)	116 (35,58)	326 (100)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	122 (58,1) 88 (41,9)	64 (55,17) 52 (44,83)	186 (57,06) 140 (42,94)
Медиана возраста [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Median age [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	60,67 [52,76; 67,49]*	66,11 [58,89; 71,94]*	62,87 [54,75; 69,29]
Клиническая стадия, <i>n</i> (%): Clinical stage, <i>n</i> (%): cT1a cT1b cT2a	113 (53,81) 86 (40,95) 11 (5,24)	16 (13,79) 63 (54,31) 37 (31,90)	129 (39,57) 149 (45,71) 48 (14,71)
Доступ, <i>n</i> (%): Approach, <i>n</i> (%): открытый open лапароскопический laparoscopic робот-ассистированный robotic	3 (1,43) 50 (23,81) 157 (74,76)	2 (1,72) 98 (84,48) 16 (13,79)	5 (1,53) 148 (45,26) 173 (53,21)
Патоморфологическая стадия, <i>n</i> (%): Pathomorphological stage, <i>n</i> (%): pT1a pT1b pT2 pT3a pT3b pT4	103 (49,04) 75 (35,71) 9 (4,29) 20 (9,52) 1 (0,48) 2 (0,95)	12 (10,34) 50 (43,10) 26 (22,41) 27 (23,28) 1 (0,86) —	115 (35,28) 125 (38,34) 35 (10,74) 47 (14,42) 2 (0,61) 2 (0,61)
Патоморфологический тип опухоли, <i>n</i> (%): Pathomorphological type, <i>n</i> (%): светлоклеточный рак clear cell carcinoma несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	165 (78,57) 45 (21,42)	100 (85,47) 16 (14,53)	265 (81,04) 61 (18,96)
Медиана продолжительности наблюдения [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес Median follow-up [Q ₂₅ ; Q ₇₅], month	49,67 [21,32; 68,5]*	74,71 [43,14; 97,28]*	49,9 [26,0; 81,4]
Продолжительность наблюдения 5 лет и более, <i>n</i> (%) Follow-up 5 years and more, <i>n</i> (%)	81 (38,57)	75 (64,66)	

* $p \leq 0,05$.

с прогрессированием онкологического заболевания. Сравнительный анализ 5-летней ОВ представлен на рис. 2, б. На всем временном отрезке наблюдения у пациентов группы РП отмечены лучшие показатели ОВ по сравнению с пациентами группы РНЭ, однако эти различия не являются статистически значимыми ($96,48 \pm 2,08$ % против $85,56 \pm 9,65$ % ($p > 0,05$)). В свою

очередь, в группе РП 5-летняя раковоспецифическая выживаемость (РСВ) составила $98,33 \pm 1,65$ %, в группе РНЭ — $92,25 \pm 6,5$ % ($p > 0,05$) (рис. 2, в).

В табл. 3 представлены клинические данные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов со стадией заболевания cT1bN0M0. В группе РП патоморфологический диагноз изменился

Таблица 2. Клинические и патоморфологические данные больных раком почки стадии cT1aN0M0

Table 2. Clinical and pathomorphological data of patients (cT1aN0M0 stage)

Характеристика Characteristic	Резекция почки Partial nephrectomy	Радикальная нефрэктомия Radical nephrectomy	Всего Total
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	113 (87,6)	16 (12,4)	129 (100)
Медиана возраста [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Median age [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	60,65 [53,65; 67,62]*	66,11 [60,95; 72,83]*	63,59 [55,78; 70,19]
Доступ, <i>n</i> (%): Approach, <i>n</i> (%):			
открытый open	2 (1,77)	—	2 (1,55)
лапароскопический laparoscopic	40 (35,4)	12 (75,0)	52 (40,31)
робот-ассистированный robotic	71 (62,83)	4 (25,0)	75 (58,14)
Патоморфологическая стадия pT3a, <i>n</i> (%) Pathomorphological stage pT3a, <i>n</i> (%)	7 (6,19)	4 (23,53)	11 (8,46)
Патоморфологический тип опухоли, <i>n</i> (%): Pathomorphological type, <i>n</i> (%):			
светлоклеточный рак, clear cell carcinoma,	87 (76,99)	14 (87,5)	101 (78,29)
из них G ₃₋₄ of them G ₃₋₄	18 (20,69)	5 (35,71)	23 (22,77)
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	26 (23,01)	2 (12,5)	28 (21,71)
Рецидив заболевания, <i>n</i> (%) Recurrence of the disease, <i>n</i> (%)	3 (2,65)	1 (6,25)	4 (3,1)
Медиана периода до рецидива [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес Median period before recurrence [Q ₂₅ ; Q ₇₅], month	29,9 [25,07; 40,08]	22,37	27,49 [23,72; 34,99]
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year disease-free survival, %	95,93 ± 2,32	92,31 ± 7,39	95,54 ± 2,2
Летальные исходы, <i>n</i> (%), Fatalities, <i>n</i> (%),	4 (3,54)	3 (18,75)	7 (5,43)
из них от рака почки of them from kidney cancer	1 (0,88)	1 (6,25)	2 (1,55)
Медиана периода до летального исхода [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес Median period before death month [Q ₂₅ ; Q ₇₅], month	27,39 [7,31; 56,43]	34,37 [18,4; 90,74]	34,37 [13,83; 71,92]
5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	96,48 ± 2,08	85,56 ± 9,65	94,92 ± 2,27
5-летняя раковоспецифическая выживаемость, % 5-year cancer-specific survival rate, %	98,33 ± 1,65*	92,25 ± 6,5*	96,5 ± 2,01

**p* ≤ 0,05.

у 11 (12,79 %), в группе РНЭ — у 13 (20,63 %) пациентов. После РП и РНЭ светлоклеточный тип опухоли был зафиксирован у 72 (83,72 %) и 56 (88,89 %) больных соответственно. Низкодифференцированные опухоли встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

За время наблюдения в группе пациентов, которым выполнена РП, выявлено 5 (5,81 %) случаев рецидива

заболевания. Из них у 4 больных диагностирован местный рецидив в зоне резекции опухоли (3 пациентам выполнено повторное хирургическое лечение в объеме РНЭ, 1 пациентка отказалась от повторного вмешательства и находится под динамическим наблюдением). Только в 1 случае прогрессирование заболевания зафиксировано в виде метастатического поражения

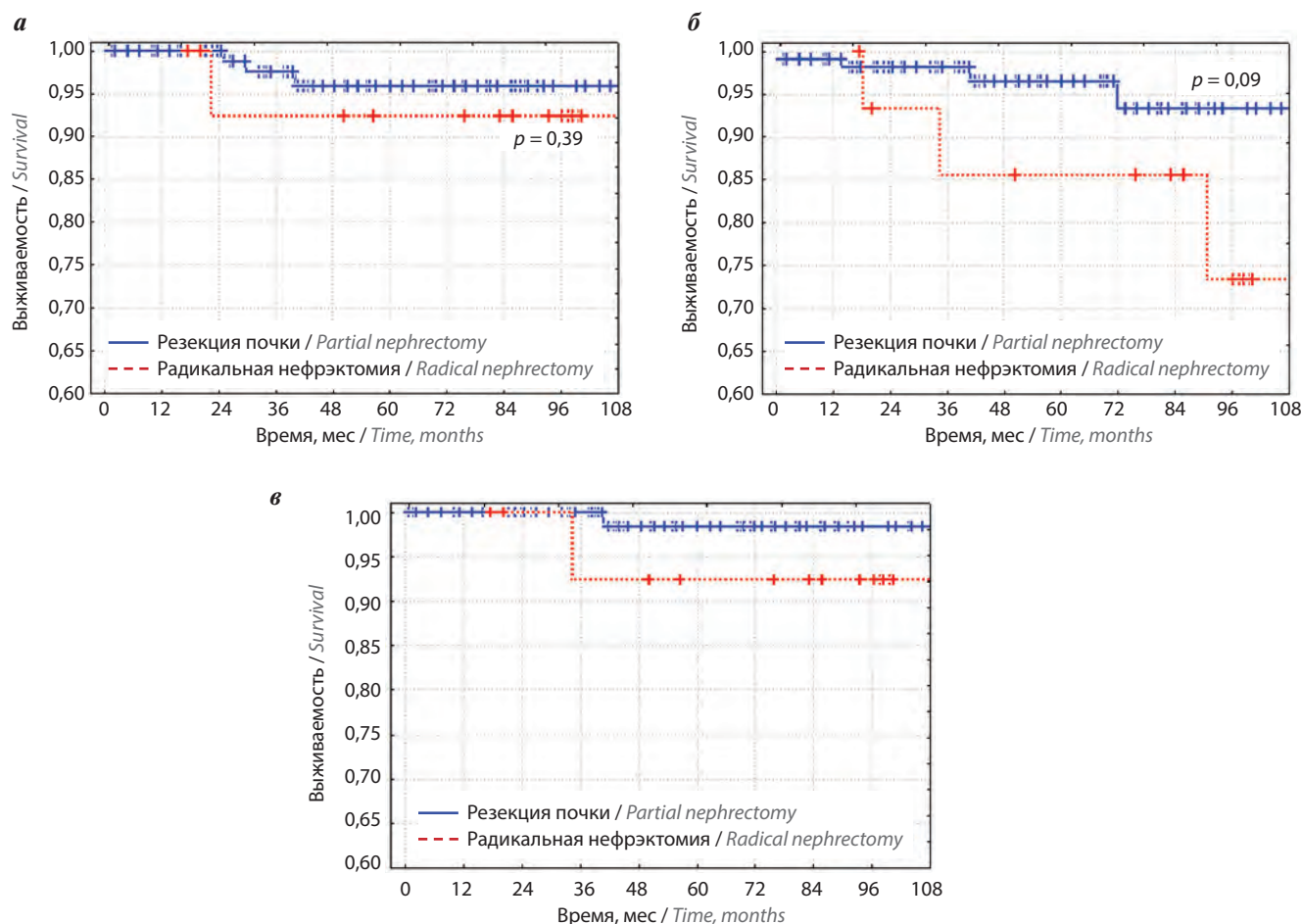


Рис. 2. Выживаемость при раке почки стадии cT1a: а — безрецидивная; б — общая; в — раковоспецифическая
Fig. 2. Kidney cancer survival cT1a: а — disease-free; б — overall; в — cancer-specific

легких и головного мозга. В группе РНЭ зарегистрировано 7 (11,11 %) случаев рецидива рака почки, все они были отдаленными (у 4 пациентов обнаружены метастазы в легких, у 2 — в костях скелета, у 1 — в головном мозге). Отмечено 14 (9,4 %) случаев летальных исходов при размере опухоли 4,1–7,0 см, причем рак почки как причина смерти зафиксирован только у 4 пациентов группы РНЭ.

Таким образом, при стадии рака почки cT1bN0M0 5-летняя БРВ, ОВ и РСВ в группе РП составила $92,97 \pm 3,1$; $95,1 \pm 2,78$ и 100 %, в группе РНЭ — $86,99 \pm 4,64$; $88,63 \pm 4,4$ и $94,1 \pm 3,33$ % соответственно. Графические данные выживаемости этих пациентов представлены на рис. 3.

В табл. 4 представлены клинические данные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов со стадией заболевания cT2aN0M0. Увеличение стадии заболевания после патоморфологического анализа установлено практически у каждого 5-го и 3-го пациента групп РП и РНЭ — в 18,18 и 27,03 % случаев соответственно. Светлоклеточный тип опухоли отмечен в 63,64 и 78,38 % случаев соответственно. Низкодиф-

ференцированный рак диагностирован более чем у 4/5 больных группы РП и у 2/3 пациентов группы РНЭ.

При столь крупных новообразованиях РП выполняли значительно позже от начала исследования в связи с приобретением опыта. Поэтому период наблюдения за этими больными составил всего 4 года, тогда как за больными после РНЭ он был более длительным. За это время в группе РП не зафиксировано рецидивов и летальных исходов. В группе РНЭ выявлено 6 (16,22 %) случаев прогрессирования заболевания и зарегистрировано 4 летальных исхода (3 из них по причине прогрессирования рака почки). Сравнительный графический анализ выживаемости пациентов со стадией заболевания cT2a представлен на рис. 4. БРВ, ОВ и РСВ в группе РП составила 100, 100 и 100 %, в группе РНЭ — $80,57 \pm 7,15$; $90,28 \pm 5,34$ и $93,63 \pm 4,37$ % соответственно.

Обсуждение

К.С. Коо и соавт. в исследовании при стадии заболевания cT1 выявили частоту рецидивов после РП

Таблица 3. Клинические и патоморфологические данные больных раком почки стадии cT1bN0M0

Table 3. Clinical and pathomorphological data of patients (cT1bN0M0 stage)

Характеристика Characteristic	Резекция почки Partial nephrectomy	Радикальная нефрэктомия Radical nephrectomy	Всего Total
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	86 (57,72)	63 (42,28)	149 (100)
Медиана возраста [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Median age [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	60,74 [52,76; 67,59]*	67,15 [55,99; 74,86]*	61,67 [52,96; 68,71]
Доступ, <i>n</i> (%): Approach, <i>n</i> (%):			
открытый open	1 (1,16)	2 (3,17)	3 (2,01)
лапароскопический laparoscopic	10 (11,63)	50 (79,37)	60 (40,27)
робот-ассистированный robotic	75 (87,21)	11 (17,46)	86 (57,72)
Патоморфологическая стадия pT3a, <i>n</i> (%) Pathomorphological stage pT3a, <i>n</i> (%)	11 (12,79)	13 (20,63)	24 (16,11)
Патоморфологический тип опухоли, <i>n</i> (%): Pathomorphological type, <i>n</i> (%):			
светлоклеточный рак, clear cell carcinoma,	72 (83,72)	56 (88,89)	128 (85,91)
из них G ₃₋₄ of them G ₃₋₄	27 (37,5)	21 (37,5)	48 (37,5)
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	14 (16,28)	7 (11,11)	21 (14,09)
Рецидив заболевания, <i>n</i> (%) Recurrence of the disease, <i>n</i> (%)	5 (5,81)	7 (11,11)	12 (8,05)
Медиана периода до рецидива [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес Median period before recurrence [Q ₂₅ ; Q ₇₅], month	5,82 [4,9; 14,13]*	21,39 [10,05; 48,72]*	16,78 [5,36; 42,78]
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year disease-free survival, %	92,97 ± 3,1	86,99 ± 4,64	89,56 ± 2,96
Летальные исходы, <i>n</i> (%), Fatalities, <i>n</i> (%),	4 (4,65)	10 (15,87)	14 (9,4)
из них от рака почки of them from kidney cancer	0	4 (6,35)	4 (2,68)
Медиана периода до летального исхода [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес Median period before death month [Q ₂₅ ; Q ₇₅], month	69,98 [48,72; 88,28]*	28,78 [20,96; 63,13]*	44,17 [24,41; 74,71]
5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	95,1 ± 2,78	88,63 ± 4,4	91,63 ± 2,71
5-летняя раковоспецифическая выживаемость, % 5-year cancer-specific survival rate, %	100	94,1 ± 3,33	96,97 ± 1,75

**p* ≤ 0,05.

и РНЭ 9,6 и 8,8 % соответственно. При этом 5-летняя БРВ составила 91,2 и 88,7 % соответственно [11]. В других публикациях сообщается о 5-летней БРВ 86,4 % после РП и 86,0 % после РНЭ [12, 13]. В нашем исследовании для пациентов со стадией заболевания cT1a 5-летняя БРВ после РП и РНЭ составила 95,93

и 92,31 %, для пациентов со стадией cT1b — 92,97 и 86,99 % соответственно.

В крупном исследовании, включившем 9849 пациентов со стадией заболевания cT1a, оценивающим отдаленные результаты РП и РНЭ, отмечена 5-летняя ОВ 97,8 и 95,0 % соответственно, а на более отдаленных

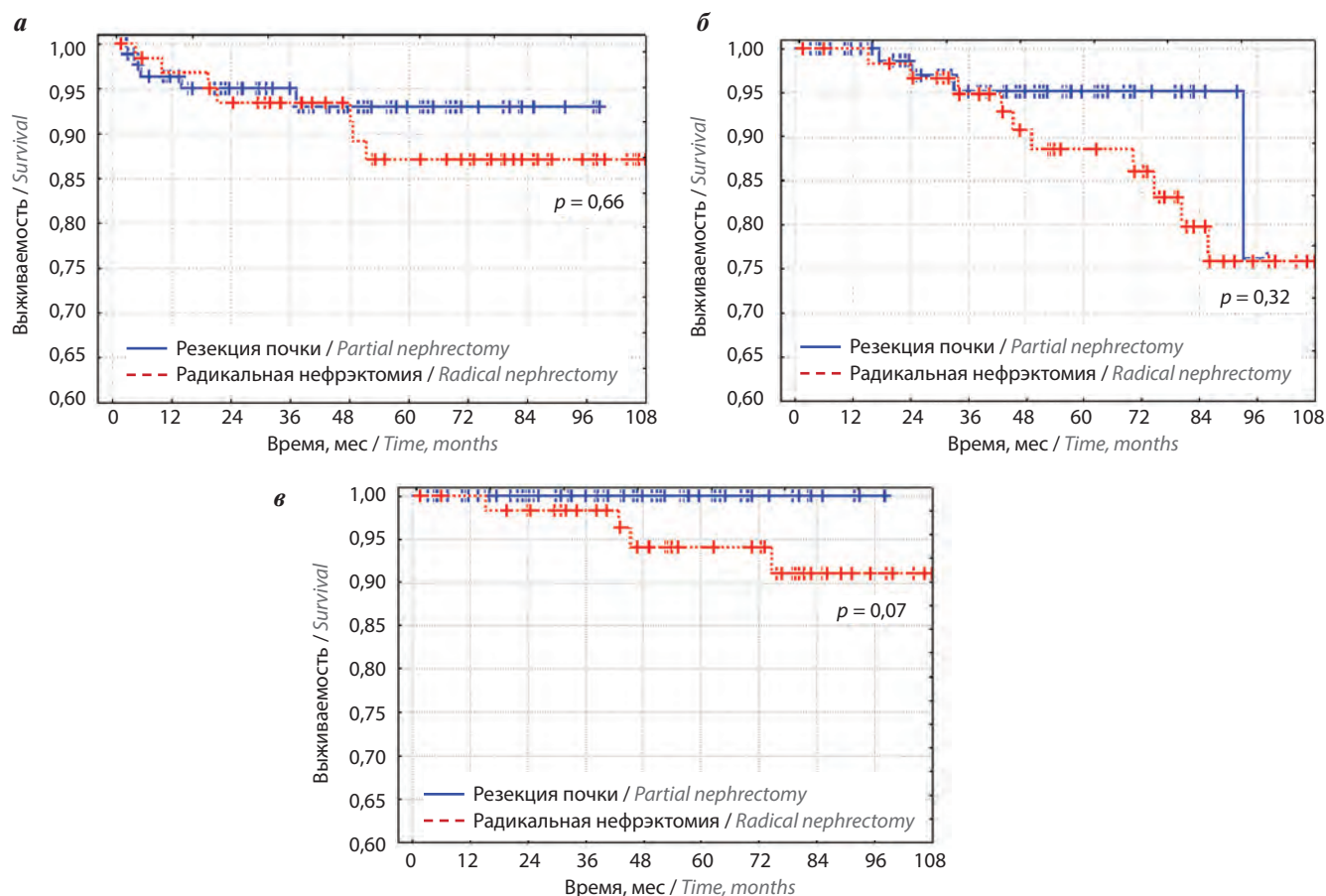


Рис. 3. Выживаемость при раке почки стадии cT1b: а — безрецидивная; б — общая; в — раковоспецифическая
Fig. 3. Kidney cancer survival cT1b: а — disease-free; б — overall; в — cancer-specific

Таблица 4. Клинические и патоморфологические данные больных раком почки cT2aN0M0

Table 4. Clinical and pathomorphological data of patients (cT2aN0M0 stage)

Характеристика Characteristic	Резекция почки Partial nephrectomy	Радикальная нефрэктомия Radical nephrectomy	Всего Total
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	11 (22,92)	37 (77,08)	48 (100)
Медиана возраста [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Median age [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	58,41 [46,56; 66,03]*	63,3 [56,63; 69,44]*	62,68 [54,82; 68,31]
Доступ, n (%): Approach, n (%):			
открытый open	0	0	0
лапароскопический laparoscopic	0	35 (94,59)	35 (72,92)
робот-ассистированный robotic	11 (100)	2 (5,41)	13 (27,08)
Патоморфологическая стадия pT3a, n (%) Pathomorphological stage pT3a, n (%)	2 (18,18)	10 (27,03)	12 (25,0)
Патоморфологический тип опухоли, n (%): Pathomorphological type, n (%):			
светлоклеточный рак, clear cell carcinoma,	7 (63,64)	29 (78,38)	36 (75,0)
из них G ₃₋₄ of them G ₃₋₄	6 (85,72)	17 (58,62)	23 (63,89)
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	4 (36,36)	8 (21,62)	12 (25,0)

Окончание табл. 4

End of table 4

Характеристика Characteristic	Резекция почки Partial nephrectomy	Радикальная нефрэктомия Radical nephrectomy	Всего Total
Рецидив заболевания, <i>n</i> (%) Recurrence of the disease, <i>n</i> (%)	0	6 (16,22)	6 (12,5)
Медиана периода до рецидива [<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅], мес Median period before recurrence [<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅], month	0	39,07 [24,25; 51,98]	39,07 [24,25; 51,98]
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year disease-free survival, %	100**	80,57 ± 7,15	81,43 ± 6,96
Летальные исходы, <i>n</i> (%), из них от рака почки Fatalities, <i>n</i> (%), of them from kidney cancer	0 0	4 (10,81) 3 (8,11)	4 (8,33) 3 (6,25)
Медиана периода до летального исхода [<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅], мес Median period before death month [<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅], month	0	67,17 [35,19; 88,49]	67,17 [35,19; 88,49]
5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	100**	90,28 ± 5,34	90,74 ± 5,11
5-летняя раковоспецифическая выживаемость, % 5-year cancer-specific survival rate, %	100**	93,63 ± 4,37	93,98 ± 4,14

* $p \leq 0,05$. **4-летняя выживаемость.

* $p \leq 0,05$. **4-years survival.

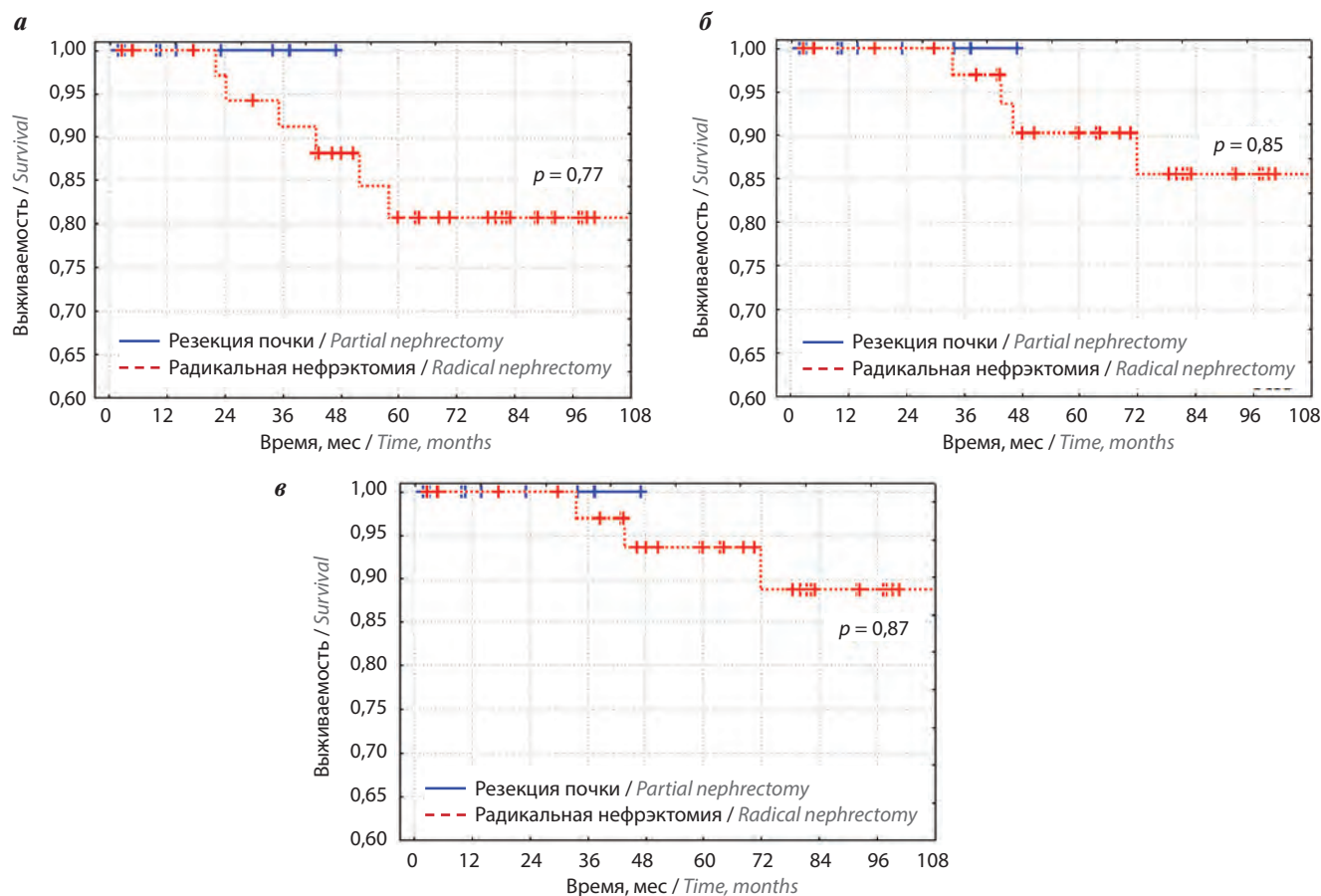


Рис. 4. Выживаемость при раке почки стадии cT2a: а – безрецидивная; б – общая; в – раковоспецифическая

Fig. 4. Kidney cancer survival cT2a: а – disease-free; б – overall; в – cancer-specific

этапах наблюдения РП демонстрирует более выраженное превосходство над РНЭ (10-летняя ОВ 95,7 % против 85,5 %) [8]. В нашем исследовании наблюдается похожая динамика: 5-летняя ОВ 96,48 % после РП против 85,56 % после РНЭ.

В исследовании Y. Cai и соавт. 5-летняя ОВ и РСВ после РП и РНЭ у пациентов с новообразованиями стадии cT1b составила 93,33 % против 85,69 %; 96,00 % против 91,35 % [14]. При анализе наших данных в этой группе пациентов выявлено: 5-летняя ОВ, РСВ составила 95,1 и 88,63 %; 100 и 94,1 % соответственно.

С увеличением размера опухоли отмечается рост частоты рецидивов. Так, в исследовании ROSULA, сравнивающем результаты РП и РНЭ для опухолей стадии T2, сообщается о 8,8 % рецидивов после органосохраняющей операции и 12,7 % после РНЭ. В свою очередь, 5-летняя БРВ составила 78,6 и 85,3 %, 5-летняя ОВ — 76,3 и 88,0 % соответственно [15]. В исследовании, проведенном R.P. Корр и соавт., 5-летняя БРВ, ОВ, РСВ после РП и РНЭ составила 79,9 и 69,8 %, 83,3 и 80,0 %, 86,7 и 82,5 % соответственно [16]. Стоит отметить тот факт, что в наше исследование включены

только 11 пациентов с новообразованием стадии cT2a, подвергшихся органосохраняющему хирургическому лечению с применением робототехники. Период наблюдения за ними составил всего 4 года. Это объясняется сложностью выполнения малоинвазивной РП при столь крупных опухолях и необходимостью накопления опыта в данном виде хирургического лечения. Рецидивов и летальных исходов в группе пациентов РП за период наблюдения не зафиксировано. Таким образом, 4-летняя БРВ, ОВ, РСВ составила 100 %. В группе РНЭ 5-летняя БРВ, ОВ, РСВ — $80,57 \pm 7,15$; $90,28 \pm 5,34$ и $93,63 \pm 4,37$ % соответственно.

Заключение

Резекция почки является эффективным методом лечения опухолей почек стадии cT1–cT2, демонстрируя онкологические результаты, сопоставимые с таковыми после РНЭ. На некоторых временных отрезках онкологические результаты органосохраняющего хирургического лечения превосходят таковые при РНЭ, однако эти различия не являются достоверными и требуют более продолжительного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdruva Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
4. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. J Urol 2017;198:520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100.
5. Kim S.P., Campbell S.C., Gill I. et al. Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. Eur Urol 2017;72(1):64–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.038.
6. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
7. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A. et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol 2015;67(4):683–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.027.
8. Wang D.C., Plante K., Stewart T. et al. Comparison of survival for partial vs. radical nephrectomy in young patients with T1a renal cell carcinoma treated at commission on cancer-accredited facilities and influence of comorbidities on treatment choice. Urol Oncol 2017;35(11):660.e9–15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.056.
9. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
10. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
11. Koo K.C., Kim J.C., Cho K.S. et al. Oncological outcomes after partial vs radical nephrectomy in renal cell carcinomas of ≤ 7 cm with presumed renal sinus fat invasion on preoperative imaging. BJU Int 2016;117(1):87–93. DOI: 10.1111/bju.12893.
12. Beauval J.B., Peyronnet B., Benoit T. et al. Long-term oncological outcomes after robotic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. World J Urol 2018;36(6):897–904. DOI: 10.1007/s00345-018-2208-8.
13. Jang H.A., Kim J.W., Byun S.S. et al. Oncologic and functional outcomes after partial nephrectomy versus radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma: a multicenter, matched case-control study in Korean patients. Cancer Res Treat 2016;48(2):612–20. DOI: 10.4143/crt.2014.122.
14. Cai Y., Li H.Z., Zhang Y.S. Comparison of partial and radical laparoscopic nephrectomy: long-term outcomes for clinical T1b renal cell carcinoma. Urol J 2018;15(2):16–20. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3913.

15. Bertolo R., Autorino R., Simone G. et al. Outcomes of robot-assisted partial nephrectomy for clinical T2 renal tumors: a multicenter analysis (ROSULA Collaborative Group). *Eur Urol* 2018;74(2):226–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.05.004.
16. Kopp R.P., Mehrzin R., Palazzi K.R. et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114(5):708–18. DOI: 10.1111/bju.12580.

Вклад авторов

С.А. Ракул: оператор, сбор клинических данных, их анализ, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 К.В. Поздняков: ассистент оператора, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Р.А. Елоев: ассистент оператора, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

S.A. Rakul: operator, collection of clinical data, its analysis, developing the research design, article writing;
 K.V. Pozdnyakov: assistant operator, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 R.A. Eloev: assistant operator, analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Ракул / S.A. Rakul: <https://orcid.org/0000-0003-4898-8612>
 К.В. Поздняков / K.V. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-0299>
 Р.А. Елоев / R.A. Eloev: <https://orcid.org/0000-0002-4472-0822>

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 СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района». 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 City Hospital No. 40 of the Kurortny District. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 29.08.2021. Принята к публикации: 12.12.2021.

Article submitted: 29.08.2021. Accepted for publication: 12.12.2021.

Сравнение периоперационных и ранних функциональных результатов лапароскопической резекции почки с опухолью при стадии cT1aNOMO и cT1b–T2aNOMO

С.В. Котов^{1,2}, А.А. Неменов^{1,3}, А.Г. Юсуфов^{1,2}, Р.И. Гуспанов^{1,2}, С.А. Пульбере^{1,2}, А.О. Простомолотов¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4

Контакты: Александр Александрович Неменов nemenov.a@mail.ru

Введение. С учетом сопоставимой онкологической безопасности резекции почки и радикальной нефрэктомии органосохраняющее лечение является методом выбора у пациентов с почечно-клеточным раком стадии T1–T2aNOMO.

Цель исследования – сравнение основных периоперационных показателей, а также ранних функциональных результатов лечения локализованного рака почки клинических стадий cT1aNOMO и cT1b–T2aNOMO.

Материалы и методы. С 2016 г. по октябрь 2020 г. включительно в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова было выполнено 148 лапароскопических резекций почки. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 89 (60,1 %) пациентов со стадией рака cT1aNOMO; 2-я – 59 (39,9 %) пациентов со стадией cT1b–T2aNOMO.

Результаты. Продолжительность операции у пациентов 1-й группы составила 120 (90–150) мин, у пациентов 2-й группы – 145 (120–170) мин ($p = 0,001$). Медиана времени тепловой ишемии в 1-й и 2-й группах составила 13 (7–17) и 15 (12–19) мин ($p = 0,002$), вскрытие чашечно-лоханочной системы наблюдалось в 8 (8,9 %) и 14 (23,7 %) случаях соответственно. Осложнения развились у 7 (7,9 %) пациентов 1-й группы и у 12 (22,3 %) пациентов 2-й группы. Медиана скорости клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), в 1-й группе составила 56,4 мл/мин/1,73 м², во 2-й – 54,3 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,252$). Положительный хирургический край наблюдался в 3 (3,4 %) случаях в 1-й группе. Медиана времени наблюдения составила 21 мес.

Заключение. Выполнение резекции почки у пациентов со стадией почечно-клеточного рака cT1b–T2aNOMO является допустимым с точки зрения онкологической и функциональной безопасности. Размер опухоли, превышающий 4 см, сопряжен с риском прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухоль почки, лапароскопическая резекция почки, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Котов С.В., Неменов А.А., Юсуфов А.Г. и др. Сравнение периоперационных и ранних функциональных результатов лапароскопической резекции почки с опухолью при стадии cT1aNOMO и cT1b–T2aNOMO. Онкоурология 2021;17(4):38–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-38-46.

Comparison of perioperative and short-term functional outcomes of laparoscopic partial nephrectomy in patients with cT1aNOMO and cT1b–T2aNOMO tumors

S.V. Kotov^{1,2}, A.A. Nemenov^{1,3}, A.G. Yusufov^{1,2}, R.I. Guspanov^{1,2}, S.A. Pulbere^{1,2}, A.O. Prostromolotov¹

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia;

³S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 115446, Russia

Contacts: Alexander Aleksandrovich Nemenov nemenov.a@mail.ru

Background. Since partial nephrectomy and radical nephrectomy demonstrate comparable oncological safety, nephron-sparing surgery is the method of choice in patients with stage T1–T2aNOMO renal cell carcinoma.

Objective: to compare the main perioperative parameters and short-term functional outcomes of treatment for localized stage cT1aN0M0 and cT1b–T2aN0M0 renal cell carcinoma.

Materials and methods. A total of 148 laparoscopic partial nephrectomies were performed at N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University between 2016 and 2020. Study participants were divided into two groups. Group 1 included patients with stage cT1aN0M0 tumors ($n = 89$; 60.1 %), whereas group 2 comprised patients with stage T1b–T2aN0M0 tumors ($n = 59$; 39.9 %).

Results. The duration of surgery was 120 min (range: 90–150 min) in group 1 and 145 min (range: 120–170 min) in group 2 ($p = 0.001$). The median time of warm ischemia was 13 min (range: 7–17) and 15 min (range: 12–19 min) in groups 1 and 2, respectively ($p = 0.002$). Seven individuals from group 1 (7.9 %) and 12 individuals from group 2 (22.3 %) had their pelvicalyceal system lanced. The median glomerular filtration rate calculated using the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula was 56.4 mL/min/1.73 m² in group 1 and 54.3 mL/min/1.73 m² in group 2 ($p = 0.252$). Three patients in group 1 (3.4 %) had positive resection margin. The median follow-up time was 21 months.

Conclusion. Nephron-sparing surgeries are an acceptable option for patients with stage cT1b–T2aN0M0 tumors in terms of their oncological and functional safety. Tumors exceeding 4 cm were associated with an increased risk of disease progression.

Key words: renal cell carcinoma, kidney tumor, laparoscopic partial nephrectomy, nephron-sparing surgery

For citation: Kotov S.V., Nemenov A.A., Yusufov A.G. et al. Comparison of perioperative and short-term functional outcomes of laparoscopic partial nephrectomy in patients with cT1aN0M0 and cT1b–T2aN0M0 tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-38-46.

Введение

В России в 2019 г. было выявлено 24,5 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР) [1]. По данным GLOBOCAN (база данных по онкологическим заболеваниям Международного агентства по изучению рака и Всемирной организации здравоохранения) за 2018 г., новообразования почек были диагностированы в 403 тыс. случаев, что составляет 2,2 % всех впервые выявленных онкологических заболеваний [2]. Исторически считалось, что для выполнения резекции почки (РП) стандартом являлась стадия cT1aN0M0. Однако сопоставимость функциональных результатов и онкологической эффективности РП и радикальной нефрэктомии при опухолях размером менее 4 см изменила подход в сторону органосохраняющего лечения [3, 4]. Выполнение лапароскопической РП при опухолях стадии cT1b–T2aN0M0 заведомо сопряжено с большими рисками как интраоперационно, так и в периоперационном периоде.

Цель исследования — сравнение основных периоперационных показателей, а также ранних функциональных результатов лечения локализованного рака почки клинических стадий cT1aN0M0 и cT1b–T2aN0M0.

Материалы и методы

В исследование были включены 148 пациентов с диагностированным ПКР, которым в период с 2016 г. по октябрь 2020 г. в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова выполнена лапароскопическая РП. Критериями включения явились локализованный ПКР, размер опухоли ≤10 см, отсутствие признаков опухолевой венозной инвазии

и метастатического поражения (клинические стадии cT1aN0M0, cT1bN0M0 и cT2aN0M0). Из окончательной аналитической когорты были исключены пациенты с недостаточными данными касательно предоперационной характеристики опухоли.

Всем пациентам на догоспитальном этапе была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием с последующим стадированием по классификации TNM: стадия cT1aN0M0 установлена у 89 (60,1 %) пациентов (1-я группа), cT1b–T2aN0M0 — у 59 (39,9 %) (2-я группа). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 62,8 года, пациентов 2-й группы — 60,5 года, средний показатель индекса массы тела — 29,2 и 30,4 кг/м² соответственно.

Все пациенты были проконсультированы терапевтом и анестезиологом перед оперативным вмешательством и были разделены на группы в зависимости от степени анестезиолого-оперативного риска по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Большинство пациентов имели несколько сопутствующих заболеваний. Все опухоли были оценены согласно нефрометрической балльной системе R.E.N.A.L. В 1-й группе средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), составила 64,4 мл/мин/1,73 м², во 2-й — 60,4 мл/мин/1,73 м². Подробные сравнительные характеристики групп представлены в табл. 1.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. Полученные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные вносили в базу данных Microsoft Excel, разработанную автором, и были

Таблица 1. Основные характеристики обеих групп пациентов до начала оперативного лечения
Table 1. Main characteristics of both groups before treatment

Характеристика Characteristic	1-я группа (cT1aN0M0) (n = 89) Group 1 (cT1aN0M0) (n = 89)	2-я группа (cT1b–T2aN0M0) (n = 59) Group 2 (cT1b–T2aN0M0) (n = 59)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	42 (47,2) 47 (52,8)	29 (49,2) 30 (50,8)
Средний возраст (min–max), лет Mean age (min–max), years	62,8 (29–81)	60,5 (29–82)
Средний индекс массы тела (min–max), кг/м ² Mean body mass index (min–max), kg/m ²	29,2 (17,3–46,7)	30,4 (18,5–51,4)
Сопутствующая патология, n (%): Comorbidities, n (%): ишемическая болезнь сердца coronary heart disease артериальная гипертензия arterial hypertension сахарный диабет: diabetes mellitus: • инсулиннезависимый achrestic diabetes • инсулинзависимый insulin-dependent diabetes заболевания желудочно-кишечного тракта diseases of the digestive tract острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе history of acute cerebrovascular event отсутствие сопутствующей патологии no comorbidity	20 (22,5) 60 (67,4) 15 (16,9) 3 (3,4) 36 (40,5) 4 (4,5) 17 (19,1)	19 (32,2) 36 (60,0) 12 (20,3) 0 23 (38,9) 7 (11,9) 9 (15,3)
Анестезиологический риск по классификации ASA, n (%): Anesthesiologic risk evaluated using the ASA classification, n (%): II III IV	41 (46,1) 47 (52,8) 1 (1,1)	28 (47,5) 31 (52,5) 0
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate by MDRD, ml/min/1.73 m ²	64,6	60,4
Сторона поражения, n (%): Tumor laterality, n (%): левая left правая right	46 (51,7) 43 (48,3)	23 (61,1) 36 (38,9)
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%): передняя поверхность anterior задняя поверхность posterior другая other	41 (46,1) 25 (28,1) 23 (25,8)	25 (42,4) 17 (28,8) 17 (28,8)
Число баллов по нефрометрической системе R.E.N.A.L., n (%): R.E.N.A.L. score, n (%): 4–6 7–9 10–12	49 (55,1) 31 (34,8) 9 (10,1)	6 (10,2) 38 (64,4) 15 (25,4)

обработаны методом вариационной статистики. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; в случае отсутствия нормального распределения — в виде $Me (Q_1-Q_3)$, где Me — медиана, Q_1-Q_3 — интерквартильный размах, Q_1 — 1-й (25 %) квартиль, Q_3 — 3-й (75 %) квартиль. Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения применяли методы непараметрической статистики (U-тест Манна—Уитни). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99 % уровень значимости). Показатель выживаемости

оценивали по методу Каплана—Майера с помощью программы GraphPad Prism Version 9.1.2.225.

Результаты

Медиана продолжительности операции у пациентов 1-й группы составила 120 (90–150) мин, у пациентов 2-й группы — 145 (120–170) мин ($p = 0,001$). Медиана времени тепловой ишемии достоверно различалась и составила в 1-й и 2-й группах 13 (7–17) и 15 (12–19) мин соответственно ($p = 0,002$). Медиана объема кровопотери существенно не различалась в обеих группах и составила 100 мл. Вскрытие чашечно-лоханочной системы с последующим ушиванием было проведено в 8 (8,9 %) случаях у пациентов 1-й группы и в 14 (23,7 %) случаях у пациентов 2-й группы (табл. 2).

Таблица 2. Основные интраоперационные показатели обеих групп пациентов

Table 2. Main intraoperative parameters in both groups

Показатель Parameter	1-я группа (сT1aN0M0) ($n = 89$) Group 1 (сT1aN0M0) ($n = 89$)	2-я группа (сT1b–T2aN0M0) ($n = 59$) Group 2 (сT1b–T2aN0M0) ($n = 59$)	p
Медиана продолжительности операции (min–max), мин Median surgery time (min–max), minutes	120 (90–150)	145 (120–170)	0,001
Медиана времени тепловой ишемии (Q_1-Q_3), мин Median warm ischemia time (Q_1-Q_3), minutes	13 (7–17)	15 (12–19)	0,002
Медиана объема кровопотери (Q_1-Q_3), мл Median blood loss (Q_1-Q_3), mL	100 (50–100)	100 (100–200)	0,509
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD на 1-е сутки (Q_1-Q_3), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate estimated using the MDRD on day 1 (Q_1-Q_3), mL/min/1.73 m ²	56,4 (43,9–66,8)	54,3 (46,1–63,0)	0,252
Вскрытие чашечно-лоханочной системы, n (%): Lancing of the pelvic-cup system, n (%): да yes нет no	8 (8,99) 81 (91,01)	14 (23,73) 45 (76,27)	0,014
Дренаж, n (%): Drain tube, n (%): да yes нет no	80 (89,89) 9 (10,11)	54 (91,53) 5 (8,47)	0,741
Гемостатики, n (%): Hemostatics, n (%): да yes нет no	4 (4,49) 85 (95,51)	3 (5,08) 56 (94,92)	0,870
Хирургический край, n (%): Surgical margin, n (%): положительный positive отрицательный negative	3 (3,37) 86 (96,63)	0 59 (100)	0,156

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	1-я группа (cT1aN0M0) (n = 89) Group 1 (cT1aN0M0) (n = 89)	2-я группа (cT1b–T2aN0M0) (n = 59) Group 2 (cT1b–T2aN0M0) (n = 59)	p
Ранние осложнения по классификации Clavien–Dindo, n (%): Clavien–Dindo severity of the early postoperative complications, n (%): I–II III–IV нет none	5 (5,62) 2 (2,25) 82 (92,13)	8 (13,56) 4 (6,78) 47 (79,66)	0,026
Поздние осложнения по классификации Clavien–Dindo, n (%): Clavien–Dindo severity of the later postoperative complications, n (%): I–II III–IV нет none	0 1 (1,12) 88 (98,88)	0 1 (1,69) 58 (98,31)	0,770

В целях оценки ранних и поздних послеоперационных осложнений применяли классификацию Clavien–Dindo. В 1-й группе осложнения наблюдались в 7 (7,9 %) случаях, во 2-й группе – в 12 (22,3 %). Осложнения I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й и 2-й группах развились в 5 (5,6 %) и 8 (13,6 %) случаях, III–IV степеней тяжести – в 2 (2,3 %) и 4 (6,8 %) случаях соответственно. По 1 пациенту в каждой группе в послеоперационном периоде потребовалось проведение гемотрансфузии. Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии выполнялась в 2 (3,4 %) случаях в 2-й группе. У 1 (1,1 %) пациента 1-й группы была выполнена нефрэктомия в связи с развившимся кровотечением.

Через 1 год наблюдения среди пациентов 1-й группы в 1 случае диагностирована послеоперационная вентральная грыжа, в последующем этому больному была выполнена лапароскопическая пластика. Случаев летального исхода не зафиксировано.

Медиана СКФ в послеоперационном периоде, рассчитанная по формуле MDRD, в 1-й группе составила 56,4 мл/мин/1,73 м², во 2-й – 54,3 мл/мин/1,73 м² (p = 0,252). Снижение СКФ в 1-й и 2-й группах составило 12,7 и 10,1 % соответственно (см. табл. 2).

Медиана времени наблюдения составила 21 (4–42) мес. Функциональные и онкологические результаты были доступны для оценки у 32 (35,9 %) пациентов 1-й группы и у 26 (44,1 %) пациентов 2-й группы. По данным ультразвукового исследования изменения отсутствовали в 29 (90,6 %) и 21 (80,8 %) случае соответственно. Кистозный компонент в зоне резекции отмечали в 1 (3,1 %) и 2 (7,6 %) случаях, обеднение сосудистого рисунка при цветовом доплеровском

картировании – в 2 (6,3 %) и 3 (11,6 %) случаях соответственно. Ежегодно выполняли МСКТ с внутривенным контрастированием 27 пациентам 1-й группы и 21 пациенту 2-й группы. Заключение по данным МСКТ после РП расценивали как отсутствие особенностей в 23 и 18 случаях, кисты в зоне резекции наблюдали в 4 и 3 случаях соответственно. Данные ежегодной динамической нефросцинтиграфии доступны у 16 пациентов 1-й группы и у 10 пациентов 2-й группы. Снижение перфузии и количества функционирующей паренхимы >15 % наблюдали в 5 и 4 случаях соответственно.

Через 1 год после оперативного вмешательства СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, в 1-й группе составила 60,9 мл/мин/1,73 м², во 2-й группе – 58,3 мл/мин/1,73 м².

Согласно патоморфологическому заключению наиболее частым (87,8 %) гистологическим типом ПКР в обеих группах был светлоклеточный вариант. У 86 (96,6 %) пациентов 1-й группы хирургический край был отрицательный, в 3 (3,4 %) случаях – положительный. Среди пациентов 2-й группы отрицательный хирургический край наблюдался в 59 (100 %) случаях, положительный хирургический край не выявлен (см. табл. 2). В 1-й группе не зафиксировано ни одного случая развития местного рецидива.

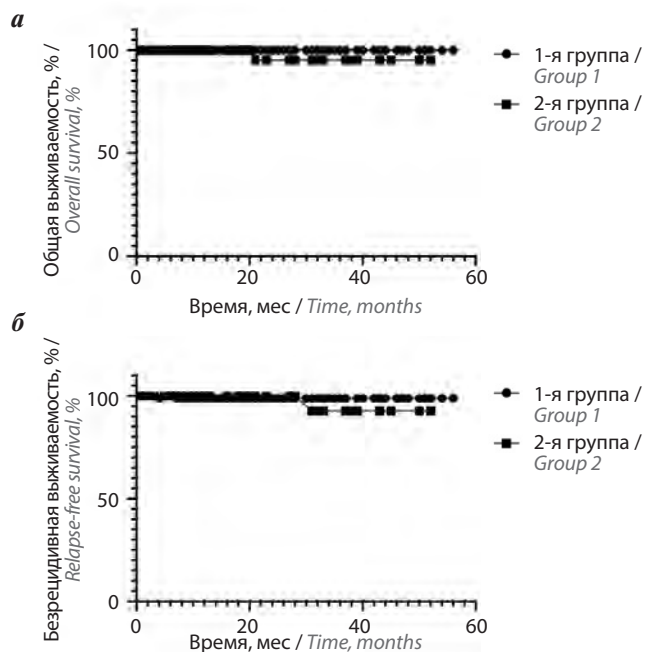
Во 2-й группе в 2 (3,4 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания. Подробные сравнительные характеристики групп представлены в табл. 3.

Такие показатели, как общая, безрецидивная и онкоспецифическая выживаемость, были оценены в 127 случаях (см. рисунок). Годовая онкоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100 %.

Таблица 3. Сравнительный анализ основных онкологических показателей

Table 3. Comparison of the main oncological parameters

Показатель Parameter	1-я группа (cT1aN0M0), n (%) Group 1 (cT1aN0M0), n (%)	2-я группа (cT1b–T2aN0M0), n (%) Group 2 (cT1b–T2aN0M0), n (%)	p
Местный рецидив: Local recurrence:			
да yes	0	2 (3,39)	0,081
нет no	89 (100)	57 (96,61)	
Общая выживаемость через 1 год (n = 127): One-year overall survival (n = 127):			
да yes	80 (100)	46 (97,87)	0,193
нет no	0	1 (2,13)	
Безрецидивная выживаемость через 1 год (n = 127): One-year relapse-free survival (n = 127):			
да yes	80 (100)	46 (97,87)	0,193
нет no	0	1 (2,13)	
Онкоспецифическая выживаемость через 1 год (n = 127): One-year cancer-specific survival (n = 127):			
да yes	80 (100)	47 (100)	
нет no	0	0	



Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость пациентов 1-й (стадия cT1aN0M0) и 2-й (стадия cT1b–T2aN0M0) групп (кривые Каплана–Мейера)

Overall (a) and relapse-free (b) survival of patients in groups 1 (cT1aN0M0 stage) and 2 (cT1b–T2aN0M0 stage) (Kaplan–Meier curves)

Обсуждение

Показатель общей выживаемости тесно связан со стадией заболевания на момент постановки диагноза: при I стадии 5-летняя общая выживаемость составляет 93 %, при II и III – 72,5 %, при наличии данных о метастатическом поражении (IV стадия) – 12 % [5]. Светлоклеточный вариант ПКР является одним из распространенных гистологических типов и составляет 75 % [6]. Большинство опухолей диагностируют в клинической стадии T1, при которой общепринятым методом лечения является РП [7]. После публикации в 2009 г. рекомендаций Американской ассоциации урологов для выполнения органосохраняющего лечения относительно опухолей стадии T1 изменился подход к лечению ПКР [8]. В 2014 г. М.А. Liss и соавт. продемонстрировали статистическое увеличение шансов выполнения РП на 24 % у пациентов с локализованной формой ПКР [9]. На сегодняшний день общемировым стандартом является выполнение робот-ассистированной РП, однако функциональные и онкологические результаты данной операции сопоставимы с таковыми при лапароскопической методике [10]. Преимущества видеоэндоскопических методов лечения – уменьшение объема интраоперационной кровопотери, выраженности болевого синдрома в области

послеоперационной раны, времени пребывания пациента в стационаре, улучшение косметического результата [11].

В проспективном рандомизированном исследовании Н. van Rooij и соавт. продемонстрировали сопоставимую опухолевоспецифическую выживаемость после РП и радикальной нефрэктомии у пациентов со стадией заболевания T1–T2N0M0 [12].

В нашей работе проанализированы результаты лапароскопической РП у пациентов со стадиями cT1aN0M0 и cT1b–T2aN0M0. Определение степени сложности выполнения резекции основывалось на нефрометрической балльной системе R.E.N.A.L. По данным Ю.Г. Аляева и соавт., именно сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. обладает наибольшей прогностической ценностью в определении сложности лапароскопической РП [13]. В нашем исследовании в 1-й группе преобладали опухоли низкой степени сложности – 49 (55,1 %) случаев, тогда как во 2-й группе большинство пациентов имели опухоли умеренной степени сложности – 38 (64,4 %) случаев.

Средняя продолжительности операции, время тепловой ишемии и частота вскрытия чашечно-лоханочной системы были достоверно меньше среди пациентов 1-й группы. С учетом близости расположения крупной опухоли к собирательной системе более частое вскрытие чашечно-лоханочной системы отмечалось среди пациентов 2-й группы.

Продолжительность тепловой ишемии во 2-й группе была больше по сравнению с 1-й группой, но в обеих группах не превышала 25 мин. Ряд исследователей считают, что длительная тепловая ишемия может привести к снижению функции оперированной почки, тем не менее не существует единого мнения относительно максимальной продолжительности аноксии почки [14].

Послеоперационная функция почек зависит от таких факторов, как время ишемии, размер опухоли, объем сохранившейся почечной паренхимы, применение различных оперативных доступов, а также исходный уровень СКФ [15, 16]. В раннем послеоперационном периоде СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, составила 56,4 мл/мин/1,73 м² в 1-й группе и 54,3 мл/мин/1,73 м² во 2-й группе ($p = 0,252$). С. Vercazi и соавт. продемонстрировали снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде на 33 % у пациентов с исходной СКФ >60 мл/мин/1,73 м² и на 20 % в группе пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [17]. В нашем исследовании снижение СКФ составило 12,7 % для 1-й группы и 10,1 % для 2-й группы.

Согласно полученным результатам количество осложнений преобладало во 2-й группе и составило 20,3 % ($n = 12$), тогда как в 1-й – 7,9 % ($n = 7$). Частота

выявления интраоперационной кровопотери не привела к увеличению гемотрансфузий в послеоперационном периоде и составила по 1 случаю в обеих группах. Внутренний мочеточниковый стент в раннем послеоперационном периоде был установлен в 1 (1,2 %) случае в 1-й группе и в 2 (3,4 %) случаях во 2-й. Среди зафиксированных осложнений F. Alyami, R. Rendon сообщили о 7,7 % случаев подтекания мочи у пациентов с опухолями размером >4 см [18].

Положительный хирургический край в исследовании, представленном группой авторов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, наблюдался в 4 (1,2 %) случаях [19]. В нашем исследовании частота положительного хирургического края составила 3 (3,4 %) случая, что соответствует статистическим данным отечественных и зарубежных публикаций.

C.D. Bahler, C.P. Sundaram привели данные о снижении функции почки на 20 % после выполнения органосохраняющего лечения [20]. По данным динамической нефросцинтиграфии в обеих группах снижение перфузии более чем на 15 % наблюдалось в 15,5 % случаев. В исследовании R.W. Tubre и соавт. приняли участие 180 пациентов, которым после РП была выполнена МСКТ или магнитно-резонансная томография. На основе полученных сканограмм пациенты были разделены на 2 группы: в 127 (70,5 %) случаях изменения по данным методов визуализации отсутствовали, в 53 (29,5 %) случаях присутствовали отклонения [21]. В нашем исследовании отсутствие особенностей (снижение функции и обеднение сосудистого рисунка) наблюдалось у 68,8 % пациентов 1-й группы и у 57,7 % пациентов 2-й группы. T.S. Kim и соавт. на основании данных МСКТ подробно описали послеоперационные изменения в зоне резекции, большинство из которых было обусловлено тяжестью паранефральной клетчатки и массоподобными изменениями [22]. В нашей работе изменения по данным МСКТ в виде кистозного компонента в зоне резекции присутствовали в 14,8 % случаев в 1-й группе и в 14,3 % случаев во 2-й группе.

По данным мировой литературы, случаи рецидива ПКР после РП наблюдаются в 0–10,6 % случаев [23–26]. Ю.Г. Аляев и соавт. установили, что местный рецидив возникает в первые 12 мес после операции, а также существует взаимосвязь с размером опухолевого образования >4 см [27]. В исследовании М.И. Волковой и соавт. только в 1 случае в группе РП наблюдался местный рецидив, а безрецидивная выживаемость составила 94,1 % [28]. В нашей работе, несмотря на частоту выявления положительного хирургического края, среди пациентов 1-й группы не зафиксировано случаев местного рецидива, во 2-й группе местный рецидив отмечен в 2 случаях. Прогрессирование заболевания среди

пациентов со стадией cT1b–T2aN0M0 зависит от исходного опухолевого диаметра и клинической стадии.

Заключение

Выполнение РП у пациентов со стадией почечно-клеточного рака cT1b–T2aN0M0 является допустимым

с точки зрения онкологической и функциональной безопасности. Размер опухоли, превышающий 4 см, сопряжен с риском прогрессирования заболевания. Данное оперативное вмешательство следует выполнять в специализированных центрах, которые имеют достаточный опыт и техническое оснащение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>. (accessed March 2, 2020).
3. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. J Urol 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100.
4. Lee H., Oh J.J., Byun S.S. et al. Can partial nephrectomy provide equal oncological efficiency and safety compared with radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma (≥ 4 cm)? A propensity score-matched study. Urol Oncol 2017;35(6):379–85. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.02.002.
5. SEER Explorer. Available at: <https://seer.cancer.gov/explorer/index.html>. (accessed March 2, 2020).
6. Chevrier S., Levine J.H., Zanotelli V.R.T. et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. Cell 2017;169(4):736–49.e718. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.016.
7. Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518.
8. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004.
9. Liss M.A., Wang S., Palazzi K. et al. Evaluation of national trends in the utilization of partial nephrectomy in relation to the publication of the American Urologic Association guidelines for the management of clinical T1 renal masses. BMC Urol 2014;14:101. DOI: 10.1186/1471-2490-14-101.
10. Krane L.S., Hemal A.K. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy for T1b tumors. Curr Opin Urol 2013;23(5):418–22. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32836320d2.
11. Al-Qudah S., Rodriguez A.R., Sexton W.J. Laparoscopic management of kidney cancer: updated review. Cancer Control 2007;14(3):218–30. DOI: 10.1177/107327480701400304.
12. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
13. Аляев Ю.Г., Сирота Е.С., Рапопорт Л.М. и др. Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2018;14(1):36–46. [Alyayev Yu.G., Sirota E.S., Rapoport L.M. et al. Comparison of the significance of the RENAL, PADUA, and C-index nephrometric scales for the prediction of the complexity of laparoscopic nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):36–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-36-46.
14. Colombo J.R.Jr, Haber G.P., Gill I.S. Laparoscopic partial nephrectomy in patients with compromised renal function. Urology 2008;71(6):1043–8. DOI: 10.1016/j.jurology.2007.11.022.
15. Chan A.A., Wood C.G., Caicedo J. et al. Predictors of unilateral renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. Urology 2010;75(2):295–302. DOI: 10.1016/j.jurology.2009.09.027.
16. La Rochelle J., Shuch B., Riggs S. et al. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. J Urol 2009;181(5):2037–42. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.024.
17. Bercezi C., Thomas B., Bacso Z., Flasko T. Long-term oncological and functional outcomes of partial nephrectomy in solitary kidneys. Clin Genitourin Cancer 2016;14(3):e275–81. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.11.014.
18. Alyami F., Rendon R. Laparoscopic partial nephrectomy for >4 cm renal masses. Canad Urol Assoc J 2013;7(5–6):281. DOI: 10.5489/cuaj.1003.
19. Сирота Е.С., Рапопорт Л.М., Гридин В.Н. и др. Анализ кривой обучения хирургов в зависимости от сложности нефрометрической оценки при выполнении лапароскопической резекции почки у пациентов с локализованными образованиями паренхимы почки. Урология 2020;6:11–8. [Sirota E.S., Rapoport L.M., Gridin V.N. et al. of the learning curve in laparoscopic partial nephrectomy in patients with localized renal parenchymal lesions depending on the nephrometric score. Urologiya = Urologiia 2020;6:11–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2020.6.11-18.
20. Bahler C.D., Sundaram C.P. Effect of renal reconstruction on renal function after partial nephrectomy. J Endourol 2016;30(Suppl 1):S37–41. DOI: 10.1089/end.2016.0055.
21. Tubre R.W., Parker W.P., Dum T. et al. Findings and impact of early imaging after partial nephrectomy. J Endourol 2017;31(3):320–5. DOI: 10.1089/end.2016.0568.
22. Kim T.S., Park J.G., Kang H. et al. Computed tomography imaging features and changes in hemostatic agents after laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol 2016;30(9):950–7. DOI: 10.1089/end.2016.0263.
23. Novick A.C., Strem S., Montie J.E. et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. J Urol 1989;141(4):835–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)41026-3.
24. Lapini A., Serni S., Minervini A. et al. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients. J Urol 2005;174(1):57–60. DOI: 10.1097/01.ju.0000162019.45820.53.
25. Serni S., Vittori G., Frizzi J. et al. Simple enucleation for the treatment of highly complex renal tumors: perioperative, functional and oncological results. Eur J Surg Oncol 2015;41(7):934–40. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.02.019.
26. Wood E.L., Adibi M., Qiao W. et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. J Urol 2018;199(2):393–400. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.072.

27. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Сирота Е.С. и др. Местный рецидив после выполнения лапароскопических резекций при раке паренхимы почки. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(4):61–8. [Alyayev Yu.G., Rapoport L.M., Sirota E.S. et al. Local recurrences after laparoscopic resections for renal parenchymal cancer. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(4):61–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-61-68.
28. Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49. [Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):39–49. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49.

Вклад авторов

С.В. Котов: разработка концепции и дизайна исследования;
 А.А. Неменов: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи;
 А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.О. Простомолотов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Kotov: development of research design and concept;
 A.A. Nemenov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), article writing;
 A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.O. Prostomolotov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
 А.А. Неменов / A.A. Nemenov: <https://orcid.org/0000-0001-7088-5420>
 А.Г. Юсуфов / A.G. Yusufov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>
 Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>
 С.А. Пульбере / S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>
 А.О. Простомолотов / A.O. Prostomolotov: <https://orcid.org/0000-0002-8073-2708>

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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» 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.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 26.07.2021. **Принята к публикации:** 05.10.2021.

Article submitted: 26.07.2021. **Accepted for publication:** 05.10.2021.

Оценка состояния и взаимосвязи вазопрессорной и ренин-ангиотензиновой систем у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии

Р.А. Осокин¹, И.А. Абоян^{1,2}, Н.В. Солдаткина², Е.Ф. Комарова^{2,3}, А.Ю. Максимов², С.Н. Власов³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Роман Александрович Осокин romanalosokin@gmail.com

Введение. Вазопрессин в кооперативном взаимодействии с ангиотензином 2 участвует в кардиоваскулярной регуляции, и оно усиливается при артериальной гипертензии (АГ). Кроме этого, вазопрессин участвует в туморогенезе через ангиогенез за счет стимуляции синтеза белка в эндотелиальных клетках, индукции эндотелина 1, влияя на клеточную пролиферацию, стимуляцию ростовых факторов через V1A-рецепторы в почках. Для оценки содержания вазопрессина используют измерение уровня копептина, его предшественника, вырабатываемого в эквивалентном соотношении.

Цель исследования – определить содержание сывороточного копептина и выявить корреляции с показателями ренин-ангиотензиновой системы в опухоли и сыворотке крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне АГ.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование были первично выявленный локализованный РП стадии T1N0M0 без специального лечения, возраст менее 75 лет, эссенциальная АГ I–II степени без лечения, контролируемая ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Все пациенты были разделены на группы: больные РП без нарушения артериального давления (группа РП; $n = 42$); пациенты с РП и АГ без лечения (группа РП + АГ; $n = 31$); пациенты с РП и АГ, контролируемой ИАПФ (группа РП + АГ + ИАПФ; $n = 32$). В сыворотке крови определяли уровни копептина и ангиотензина 1, 2 и (1–7), а также ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа с помощью иммуноферментного анализа. Также уровень компонентов ренин-ангиотензиновой системы оценивали в образцах опухолевой ткани, полученной при робот-ассистированной резекции почки.

Результаты и заключение. У больных группы РП + АГ медиана уровня копептина статистически значимо выше, чем в группе здоровых доноров (в 2,4 раза; $p < 0,05$). В группе РП + АГ + ИАПФ обнаружено уменьшение в 1,2 раза содержания изученного показателя по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Выявлено, что содержание копептина в опухоли размером < 4 см по сравнению с опухолью размером 4–7 см достоверно ниже (в группе РП $p = 0,045$, в группе РП + АГ $p = 0,067$ и в группе РП + АГ + ИАПФ $p = 0,036$). Корреляционный анализ показал прямые значимые взаимосвязи высокой тесноты между уровнем копептина и ангиотензина 2 в опухоли и крови и умеренной тесноты с опухолевым и сывороточным содержанием ангиотензина (1–7). Множественный регрессионный анализ выявил, что наиболее значимыми факторами, положительно влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления ($p < 0,05$).

Ключевые слова: копептин, ренин-ангиотензиновая система, локализованный рак почки, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для цитирования: Осокин Р.А., Абоян И.А., Солдаткина Н.В. и др. Оценка состояния и взаимосвязи вазопрессорной и ренин-ангиотензиновой систем у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии. Онкоурология 2021;17(4):47–53. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-47-53.

Assessment of the state and relationship of vasopressor and renin-angiotensin systems in patients with localized kidney cancer on the background of arterial hypertension

R.A. Osokin¹, I.A. Aboyan^{1,2}, N.V. Soldatkina², E.F. Komarova^{2,3}, A.Yu. Maksimov², S.N. Vlasov³

¹Rostov-on-Don Clinical Diagnostic Center "Health"; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Roman Aleksandrovich Osokin romanalosokin@gmail.com

Background. Vasopressin, in cooperative interaction with angiotensin II, participates in cardiovascular regulation and it increases in arterial hypertension. In addition, vasopressin is involved in tumorigenesis through angiogenesis by stimulating protein synthesis in endothelial cells, induction of endothelin-1, influencing cell proliferation, and stimulating growth factors through V1A receptors in the kidneys. To assess the content of vasopressin, a measurement of copeptin, its precursor, produced in an equimolar ratio, is used.

Objective: to determine the content of serum copeptin and to reveal correlations with the indices of the renin-angiotensin system in the tumor and blood serum in patients with localized kidney cancer (KC) with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The inclusion criteria for the study were initially diagnosed localized KC T1N0M0 without special treatment, age less than 75 years, essential AH of I–II degree without treatment, controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi). All patients were divided into groups: patients with KC ($n = 42$); KC + AH without treatment ($n = 31$); KC + AH + ACEi ($n = 32$). Serum levels of copeptin and angiotensin I, II, 1–7 and angiotensin-converting enzyme, angiotensin-converting enzyme 2 were determined by ELISA. Also, the level of components of the renin-angiotensin system was assessed in tumor tissue samples obtained by robotic-assisted kidney resection.

Results and conclusion. In patients of the KC + AH group, the median of the indicator is statistically significantly higher than in the group of healthy donors (2.4 times at $p < 0.05$). In the group KC + AH + ACEi, a decrease in the content of the studied indicator was found in comparison with the norm by 1.2 times (at $p < 0.05$). It was found that the content of copeptin in the tumor less than 4 cm in comparison with the size of 4–7 cm is significantly lower (KC $p = 0.045$, KC + AH $p = 0.067$ and KC + AH + ACEi $p = 0.036$). Correlation analysis showed direct significant links between high density between the levels of copeptin and angiotensin II in the tumor and blood, and moderate tightness with tumor and serum levels of angiotensin (1–7). Multiple regression analysis revealed that the most significant factors that have a positive effect on the concentration of serum copeptin are the content of angiotensin II in the tumor and blood serum, the tumor concentration of angiotensin (1–7) and angiotensin-converting enzyme 2, as well as the level of systolic blood pressure ($p < 0.05$).

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

For citation: Osokin R.A., Aboyan I.A., Soldatkina N.V. et al. Assessment of the state and relationship of vasopressor and renin-angiotensin systems in patients with localized kidney cancer on the background of arterial hypertension. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-47-53.

Введение

Известно, что системное артериальное давление регулируется взаимодействием симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также вазопрессином. Аргинин-вазопрессин (АВП) в физиологических условиях не имеет значительного влияния на почечную сосудистую сеть и общий почечный кровоток, но при патологических состояниях наблюдается ответная вазоконстрикторная реакция почек [1]. Чувствительные к ангиотензину вазопрессинпродуцирующие структуры головного мозга являются основными сердечно-сосудистыми регуляторными центрами, особенно при гипертензии с низким содержанием ренина [2]. Кооперативное взаимодействие ангиотензина 2 и вазопрессина в кардиоваскулярной регуляции значительно усиливается при гипертензии [3].

При этом в некоторых исследованиях продемонстрировано, что АВП участвует в туморогенезе через ангиогенез за счет стимуляции синтеза белка в эндотелиальных клетках, индукции эндотелина 1, влияния на клеточную пролиферацию, стимуляции синтеза белка и ростовых факторов через V1A-рецепторы в почках [4–6].

В настоящее время для оценки содержания вазопрессина используют измерение уровня копептина, предшественника АВП, который в эквимольном соотношении образуется в гипоталамусе [7]. АВП — нестабильный пептид как *in vivo*, так и *ex vivo* с коротким периодом полураспада (5–20 мин) [8]. В отличие от АВП, копептин является стабильной молекулой и может быть легко измерен [9]. Повышенные уровни копептина служат прогностическим маркером неблагоприятного исхода при сепсисе, инсульте, диабете [10,

11]. Кроме этого, уровни копептина связаны с функцией почек в различных исследованиях [12].

Цель исследования — определить содержание сывороточного копептина и выявить корреляции с показателями ренин-ангиотензиновой системы в опухоли и сыворотке крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении онкоурологии Клинико-диагностического центра «Здоровье» и НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом НМИЦ онкологии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Критериями включения в исследование были первично выявленный гистологически подтвержденный локализованный РП стадии T1N0M0 без специального лечения, возраст менее 75 лет, эссенциальная АГ I–II степени без лечения, контролируемая ингибиторами ангиотензинпревращающих ферментов (ИАПФ). Критериями исключения явились другая сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология. Все пациенты были разделены на группы: больные РП без нарушения артериального давления (группа РП; $n = 42$); пациенты с РП и АГ без специального лечения (группа РП + АГ; $n = 31$); пациенты с РП и АГ, контролируемой ИАПФ (группа РП + АГ + ИАПФ; $n = 32$).

Исследование уровня копептина в периферической крови пациентов проводили с помощью иммуноферментного анализа. Периферическую венозную кровь собирали у пациентов за сутки до оперативного вмешательства в вакутейнер с активатором свертывания для получения сыворотки крови.

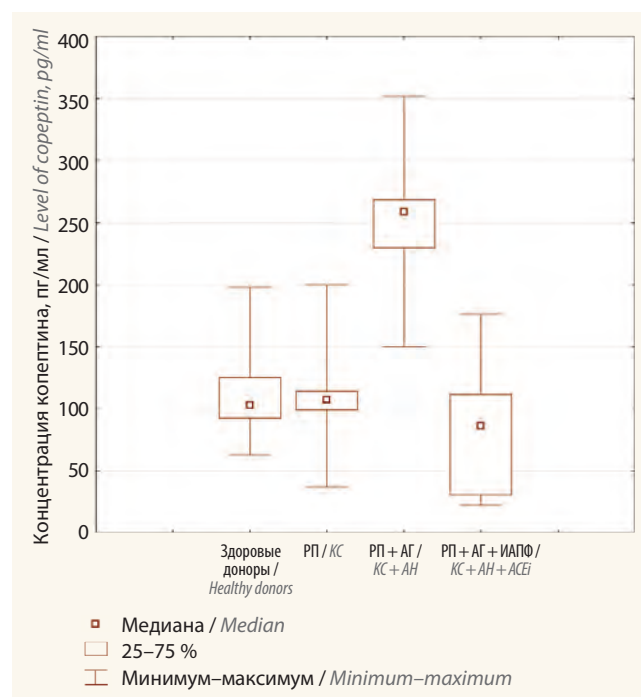
Также в сыворотке крови и образцах опухолевой ткани, полученной при проведении робот-ассистированной резекции почки, методом иммуноферментного анализа определяли уровни пептидов ренин-ангиотензиновой системы — ангиотензина 1, ангиотензина 2 и ангиотензина (1–7), а также ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Нормативные значения показателей периферической крови выявляли у практически здоровых лиц аналогичного возраста (группа здоровых доноров; $n = 49$).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения выборки оценивали по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий средних величин независимых выборок — с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным анализом с поправкой на Бонферрони. Корреляционный

анализ по Пирсону выполняли с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Для использованных методов был установлен уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При сравнительном анализе концентрации копептина показаны различия в исследуемых группах (см. рисунок).



Межгрупповые различия уровня копептина в периферической крови. Здесь и в табл. 1, 2: группа РП — больные раком почки без нарушения артериального давления; группа РП + АГ — пациенты с раком почки и артериальной гипертензией без лечения; группа РП + АГ + ИАПФ — пациенты с раком почки и артериальной гипертензией, контролируемой ингибиторами ангиотензинпревращающих ферментов

Intergroup differences in the level of copeptin in peripheral blood. Here and in tables 1, 2: KC — patients with kidney cancer; KC + AH — patients with kidney cancer and arterial hypertension without treatment; KC + AH + ACEi — patients with kidney cancer and arterial hypertension controlled by angiotensin-converting enzymes inhibitors

У больных группы РП + АГ медиана показателя статистически значимо выше, чем в группе здоровых доноров (в 2,4 раза; $p < 0,05$). В группе РП + АГ + ИАПФ обнаружено уменьшение в 1,2 раза содержания изученного показателя по сравнению с нормой ($p < 0,05$). При этом для больных группы РП не выявлено значимых изменений в крови уровня копептина относительно группы здоровых доноров.

Результаты анализа зависимости концентрации копептина в сыворотке крови пациентов исследуемых групп от возраста, пола и клинико-морфологических характеристик РП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Медиана концентрации копептина в периферической крови больных локализованным раком почки исследуемых групп в зависимости от антропометрических и клинико-морфологических характеристик основного заболевания, пг/мл

Table 1. Median concentration of copeptin in the peripheral blood of patients with localized kidney cancer in the study groups, depending on the anthropometric and clinical and morphological characteristics of the underlying disease, pg/ml

Показатель Parameter	РП КС	<i>p</i>	РП + АГ КС + АН	<i>p</i>	РП + АГ + ИАПФ КС + АН + АСЕи	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years:						
<60	105,3	0,55	245,1	0,42	56,7	0,54
>60	107,8		256,4		76,9	
Пол: Gender:						
мужской male	107,5	0,34	264,1	0,46	84,9	0,23
женский female	104,2		261,2		87,4	
Степень дифференцировки опухоли: Grade:						
G ₁	105,3	0,51	260,3	0,32	88,3	0,14
G ₂	108,1		258,8		85,9	
G ₃	107,3		259,1		86,8	
Размер опухоли: Tumor size:						
T1a	103,1	0,045*	235,5	0,067*	76,9	0,036*
T1b	109,4		269,9		90,1	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным анализом с поправкой на Бонферрони.*Statistically significant ($p < 0.05$) by Mann–Whitney and Kruskal–Wallis with a posteriori pairwise analysis corrected for Bonferroni.

При анализе зависимости содержания сывороточного копептина у больных всех исследуемых групп обнаружены статистически значимые различия в зависимости от размера опухоли почки (см. табл. 1). Обнаружено, что уровень копептина у пациентов всех групп повышается с увеличением размера опухоли: содержание в опухоли размером <4 см по сравнению с опухолью размером 4–7 см достоверно ниже (в группе РП $p = 0,045$, в группе РП + АГ $p = 0,067$ и в группе РП + АГ + ИАПФ $p = 0,036$).

Анализ зависимости концентрации копептина в периферической крови больных РП от возраста, пола и степени дифференцировки не выявил статистически значимых различий ни в одной из групп.

Проведен анализ корреляционных связей сывороточного содержания копептина с компонентами ренин-ангиотензиновой системы в ткани опухоли и сыворотке крови (табл. 2).

В ходе корреляционного анализа показано, что между уровнем копептина и концентрацией

Таблица 2. Корреляционные связи содержания сывороточного копептина с компонентами ренин-ангиотензиновой системы в исследуемых группах

Table 2. Correlation relationships between the serum content of copeptin and RAS components in studied groups

Показатель Parameter	РП КС	РП + АГ КС + АН	РП + АГ + ИАПФ КС + АН + АСЕи
Опухоль Tumor			
Ангиотензин 1, пг/г ткани Angiotensin 1, pg/g tissue	0,54*	0,13	0,14
Ангиотензин 2, пг/г ткани Angiotensin 2, pg/g tissue	0,53*	0,76*	–0,68*

Окончание табл. 2
End of table 2

Ангиотензин (1–7), пг/г ткани Angiotensin (1–7), pg/g tissue	0,39*	0,42*	0,49*
АПФ, нг/г ткани ACE, ng/g tissue	0,27	0,39*	0,16
АПФ2, нг/г ткани ACE2, ng/g tissue	0,31*	0,36*	–0,51*
Сыворотка Serum			
Ангиотензин 1, пг/мл Angiotensin 1, ng/ml	0,35*	0,25	0,12
Ангиотензин 2, пг/мл Angiotensin 2, pg/ml	0,70*	0,68*	0,80*
Ангиотензин (1–7), пг/мл Angiotensin (1–7), pg/ml	0,59*	0,61*	0,55*
АПФ, нг/мл ACE, ng/ml	0,26*	0,25*	0,31*
АПФ2, нг/мл ACE2, ng/ml	0,13	0,24	0,29

*Связь статистически значима при $p < 0,05$ согласно критерию Пирсона.

Примечание. Здесь и в табл. 3: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

*Statistically significant at $p < 0.05$ according to Pearson's test.

Note. Here and in table 3: ACE – angiotensin-converting enzyme.

ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови отмечается статистически значимая прямая высокая корреляционная связь во всех исследуемых группах.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязи уровня копептина и антропометрических, клинко-морфологических и метаболических показателей, изученных в ходе этого

этапа исследования, обнаружено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Результаты множественного линейного регрессионного анализа уровня копептина

Table 3. Results of multiple linear regression analysis of copeptin levels

Показатель Parameter	Коэффициент Coefficient	Стандартная ошибка Standard error	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Ангиотензин 2 в опухоли, пг/г ткани Angiotensin 2 in tumor, pg/g tissue	39,8	16,5	6,79–66,5	0,03
Ангиотензин 2 в сыворотке, пг/мл Angiotensin 2 in serum, pg/ml	126,3	56,5	17,4–243,1	0,03
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Sistolic blood pressure, mmHg	7,8	3,7	0,5–15,4	0,01
Ангиотензин (1–7) в опухоли, пг/г ткани Angiotensin (1–7) in tumor, pg/g tissue	27,4	6,3	3,98–46,9	0,04
АПФ2 в опухоли, нг/г ткани ACE2 in tumor, ng/g tissue	33,1	12,3	5,39–59,4	0,02
Константа Constant	26,8	—	—	—

Обсуждение

При исследовании состояния вазопрессорной системы выявлены особенности у пациентов с локализованным РП и АГ. Показано, что у пациентов с локализованным РП и АГ без специального лечения уровень копептина сыворотки значительно выше, чем у здоровых доноров, а при лечении ИАПФ, наоборот, снижен.

Считается, что ангиотензин 2 и вазопрессин взаимодействуют в нескольких направлениях [3]. В частности, ангиотензин 2 через свои рецепторы 1-го типа стимулирует секрецию вазопрессина, который, в свою очередь, высвобождает почечный ренин. Кроме этого, совместное действие этих вазоактивных веществ активирует симпатoadреналовую систему, при этом их антагонистическое действие регулирует артериальное давление посредством барорефлекса. Через стимуляцию своих рецепторов, в том числе в почке, ангиотензин 2 и вазопрессин поддерживают почечный кровоток. Нарушение кооперативного взаимодействия этих вазоконстрикторов подтверждается выявленной обратной корреляционной связью между уровнями копептина и компонентов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с РП на фоне АГ, контролируемой ИАПФ. Обнаруженное снижение секреции вазопрессина при контроле АГ с помощью ИАПФ, возможно, связано с прерыванием цепи нейрогуморальных взаимоотношений [13].

Однако интерес вызывает тот факт, что в ходе множественного регрессионного анализа выявлена значимость некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы, синтезированных опухолевой тканью почки, для концентрации сывороточного копептина, а также отмечена корреляционная взаимосвязь между ними. Ранее нами и другими исследователями было показано участие ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе РП и выявлено сопряжение с циркулирующими аналогами [14–17]. Необходимо также отметить, что выявленная корреляция повышенной опухолевой экспрессии вазодилататора ангиотензина (1–7)

с увеличением уровня вазопрессина у больных локализованным РП с АГ, возможно, связана с модуляцией этим пептидом, наряду с альдостероном и другими вазоактивными факторами, эффектов обоих вазоконстрикторов [18].

Полученные результаты позволяют предполагать, что изменение уровня вазопрессина зависит не только от наличия АГ, но связано с опухолевым синтезом компонентов взаимодействующей с ним ренин-ангиотензиновой системы и, возможно, с синтезом самого вазопрессина в опухоли. Об этом свидетельствует обнаруженное во всех исследуемых группах повышение уровня копептина с увеличением размера опухоли. Последний факт косвенно подтверждает данные литературы о влиянии вазопрессина на ангиогенез и клеточную пролиферацию, и, следовательно, на участие в опухолевом росте [19, 20].

Заключение

- Уровень копептина (предшественника вазопрессина) увеличивается относительно нормальных показателей у больных локализованным РП с АГ без лечения, а также с увеличением размера опухоли у больных локализованным РП независимо от наличия/отсутствия АГ.
- Концентрация копептина в сыворотке крови больных локализованным РП с АГ, контролируемой ИАПФ, снижена по сравнению с таковой у здоровых доноров ($p < 0,05$).
- Обнаружена корреляционная связь уровня копептина с компонентами опухолевой и циркулирующей ренин-ангиотензиновой системы. Наиболее значимыми факторами, влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aoyagi T., Koshimizu T.A., Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int* 2009; 76(10):1035–9. DOI: 10.1038/ki.2009.319.
2. Littlejohn N.K., Siel R.B.Jr, Ketsawatsomkron P. et al. Hypertension in mice with transgenic activation of the brain renin-angiotensin system is vasopressin dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(10):R818–28. DOI: 10.1152/ajpregu.00082.2013.
3. Szczepanska-Sadowska E., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(3):19. DOI: 10.1007/s11906-018-0823-9.
4. Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(3):434–50. DOI: 10.1152/ajpcell.00240.2001.
5. Sorokin A. Endothelin signaling and actions in the renal mesangium. *Contrib Nephrol* 2011;172:50–62. DOI: 10.1159/000328680.
6. Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101(23):1874–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
7. Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112–9. DOI: 10.1373/clinchem.2005.060038.

8. Tasevska I., Enhörning S., Christensson A. et al. Increased levels of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, are associated with an increased risk of chronic kidney disease in a general population. *Am J Nephrol* 2016;44(1):22–8. DOI: 10.1159/000447522.
9. Christ-Crain M., Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(3):168–76. DOI: 10.1038/nrendo.2015.224.
10. Engelbertz C., Brand E., Fobker M. et al. Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2016;221:327–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.058.
11. Enhörning S., Bankir L., Bouby N. et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and micro-albuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:598–603. DOI: 10.1038/ijo.2012.88.
12. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens* 2017;23:13. DOI: 10.1186/s40885-017-0068-y.
13. Volpe M., Tocci G., Pagannone E. Activation of the renin-angiotensin-naldosterone system in heart failure. *Ital Heart J* 2005;6 Suppl 1:16S–23S.
14. Кит О.И., Абоян И.А., Осокин Р.А. и др. Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы. *Уральский медицинский журнал* 2018;3(158):42–6. [Kit O.I., Aboyan I.A., Osokin R.A. et al. Arterial hypertension some aspects of problem. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* = *Ural Medical Journal* 2018;3(158):42–6. (In Russ.)].
15. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C. et al. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett* 2017;14(5):5059–68. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
16. Errarte P., Beitia M., Perez I. et al. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One* 2017;12(8):e0181711. DOI: 10.1371/journal.pone.0181711.
17. Осокин Р.А., Абоян И.А., Комарова Е.Ф. и др. Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки. *Онкоурология* 2020;16(1):27–34. [Osokin R.A., Aboyan I.A., Komarova E.F. et al. Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer. *Onko-urologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(1):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-27-34.
18. Li P., Sun H.J., Cui B.P. et al. Angiotensin-(1–7) in the rostral ventrolateral medulla modulates enhanced cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activation in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 2013;61(4):820–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00191.
19. Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(6):F972–9. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.280.6.F972.
20. Belting M., Almgren P., Manjer J. et al. Vasoactive peptides with angiogenesis-regulating activity predict cancer risk in males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(3):513–22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0840.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Осокин / R.A. Osokin: <https://orcid.org/0000-0001-7764-446X>
И.А. Абоян / I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>
Н.В. Солдаткина / N.V. Soldatkina: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>
Е.Ф. Комарова / E.F. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>
А.Ю. Максимов / A.Yu. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

All patients gave written informed consent to participate in the study

Статья поступила: 04.10.2021. Принята к публикации: 21.12.2021.

Article submitted: 04.10.2021. Accepted for publication: 21.12.2021.

Сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов и проявлений токсичности (Q-TWiST), при лечении комбинацией лenvатиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком*

C. H. Lee¹, Y. Wan², A. Smith³, R. Xie², R. J. Motzer¹

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

²Eisai Inc.; Вудклифф-Лейк, штат Нью-Джерси, США;

³Eisai Ltd.; Хамфилд, Великобритания

Контакты: Chung-Han Lee leec4@mskcc.org

Введение. Комбинация лenvатиниба и эверолимуса продемонстрировала увеличение беспрогрессивной выживаемости по сравнению с монотерапией эверолимусом в рандомизированном клиническом исследовании II фазы (РКИ 205).

Цель исследования – сравнительный анализ сохраненного времени качественной жизни, проведенной без клинических симптомов и проявлений токсичности (quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity, Q-TWiST), при лечении комбинацией лenvатиниба и эверолимуса и при монотерапии эверолимусом пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после одной линии предшествующей антиангиогенной терапии.

Дизайн исследования, разработка и участники: вторичный анализ данных РКИ 205.

Измерения и статистический анализ. Проведен анализ разделенной выживаемости с учетом 3 взаимоисключающих состояний: времени, проведенного с проявлением токсичности III или IV степени тяжести (TOX), времени до наступления прогрессирования заболевания и без проявлений токсичности III или IV степени тяжести (TWiST) и времени с момента наступления прогрессирования заболевания (REL). Показатели среднего времени, проведенного в каждом состоянии, корректировали с применением индексов взвешенности и суммировали для расчета Q-TWiST. С помощью метода непараметрической статистики бутстрэп были составлены 95 % доверительные интервалы. В базовом сценарии индексам взвешенности для TWiST, TOX и REL были установлены значения, равные 1,0; 0,5 и 0,5 соответственно. При анализе чувствительности применяли альтернативные пороговые значения для индексов взвешенности REL, TOX и TWiST. Увеличение Q-TWiST в относительном выражении на ≥ 10 и ≥ 15 % было признано клинически значимым и явно выраженным клинически значимым соответственно.

Результаты исследования и ограничения. Пациенты, получающие комбинацию лenvатиниба и эверолимуса ($n = 51$), по сравнению с группой монотерапии эверолимусом, имеют преимущество в виде значимого роста показателя Q-TWiST в абсолютном выражении на 3,7 мес (14,7 мес против 11,0 мес; 95 % доверительный интервал для различия 1,3–6,3), в относительном выражении на 24 %. В анализе чувствительности с использованием пороговых значений для индекса взвешенности TWiST, варьировавших от 0,55 до 0,9, и для индексов TOX и REL, равных 0,5, сохранялся относительный прирост Q-TWiST (в диапазоне от 11,0 до 21,2 %; все различия были достоверно значимыми) при различных значениях индекса. Ограничения исследования включают малый размер выборки, отсутствие измерения индексов состояния здоровья и данных о продолжительности нежелательных явлений в РКИ 205.

Заключение. Комбинация лenvатиниб + эверолимус продемонстрировала статистически значимое и явно выраженное клинически значимое увеличение времени сохраненной качественной жизни, проведенной до прогрессирования, по сравнению с монотерапией эверолимусом.

Краткая информация для пациентов. У пациентов с распространенным раком почки, ранее получавших системную противоопухолевую терапию, было достигнуто явно выраженное клинически значимое улучшение показателя выживаемости с сохраненным качеством жизни при лечении комбинацией лenvатиниб + эверолимус по сравнению с монотерапией эверолимусом.

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Lee C.H., Wan Y., Smith A. et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) for lenvatinib plus everolimus versus everolimus monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. European Urology Open Science 2021;31:1–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.06.008>.

Ключевые слова: ленватиниб, сохраненное время качественной жизни, Q-TWiST, почечно-клеточный рак, таргетная терапия

Для цитирования: Lee C.H., Wan Y., Smith A. и др. Сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов и проявлений токсичности (Q-TWiST), при комбинированной терапии ленватинибом и эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(4):54–64. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-54-64.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3 % всех злокачественных заболеваний взрослого населения и занимает 7-е место у мужчин и 9-е место у женщин [1]. Во всем мире смертность от ПКР составляет около 2,4 % всех летальных исходов, связанных с онкологическими заболеваниями [2]. Среди пациентов с впервые выявленным ПКР примерно у одной трети заболевание диагностируют на стадии метастатического процесса, также после радикального хирургического лечения первичной опухоли приблизительно в 25 % случаев наблюдается прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов [3].

За последние годы были проведены важнейшие научные исследования по разработке методов таргетной терапии, включая ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (акситиниб, бевацизумаб, пазопаниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (эверолимус) и иммуноонкологические препараты (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб, авелумаб) [4–7]. Согласно практическим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) к схемам 2-й линии лечения пациентов с ПКР светлоклеточного гистологического варианта с наивысшим уровнем доказательности (категория 1) относится комбинация ленватиниба и эверолимуса, а также монотерапия ниволумабом, кабозантинибом или акситинибом [5].

Было одобрено применение комбинации ленватиниба и эверолимуса регуляторным органом Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов с распространенным ПКР после одной предшествующей линии антиангиогенной таргетной терапии [8]. Решение FDA основано на результатах многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования II фазы (РКИ 205) с 3 руками, включившего пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР, у которых было выявлено прогрессирование заболевания на фоне таргетной терапии ингибиторами рецепторов VEGF. Результаты РКИ 205 продемонстрировали статистически значимое увеличение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе пациентов, получавших лечение ленватинибом в комбинации с эверолимусом, по сравнению с группой монотерапии эверолимусом (отношение рисков 0,40; 95 % доверительный интервал (ДИ)

0,24–0,68; $p = 0,0005$). По результатам исследования профиль безопасности ленватиниба в комбинации с эверолимусом соответствовал данным профиля безопасности каждого из лекарственных препаратов в отдельности [9]. Тем не менее в исследование II фазы не были включены показатели оценки качества жизни пациентов.

Оценка баланса между клиническими преимуществами (эффективностью) и токсичностью лекарственных препаратов имеет важное значение для всесторонней оценки профиля «риск–польза» конкурирующих опций противоопухолевой терапии. Оценка сохраненного времени качественной жизни, проведенной без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности (quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity, Q-TWiST), относится к методам комплексного интегративного измерения количественных и качественных показателей выживаемости больных в виде единой шкалы, позволяющей получить клиническую оценку профиля «риск–польза» для доступных методов лечения [10, 11]. Методология Q-TWiST была разработана в середине 1980-х годов, стала активно применяться в последнее десятилетие для анализа экономической эффективности (netbenefit, чистой выгоды) противоопухолевой терапии при различных онкологических заболеваниях, в том числе при ПКР, и включает комплексную оценку клинических преимуществ и рисков при проведении противоопухолевой терапии.

Цель исследования — оценка выживаемости с сохраненным временем жизни у больных, получавших терапию ленватинибом в комбинации с эверолимусом, по сравнению пациентами, получавшими монотерапию эверолимусом. Анализ осуществлен с применением методологии Q-TWiST на основе данных, полученных в РКИ 205.

Материалы и методы

Источник данных и исследуемая популяция

Вторичный анализ (анализ *post hoc*) осуществляли по данным отдельных пациентов, включенных в РКИ 205 (ClinicalTrials.gov NCT01136733). В клиническое исследование были включены взрослые пациенты с прогрессирующим или метастатическим светлоклеточным ПКР, имеющие удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0–1) и радиологически

подтвержденное прогрессирование заболевания на фоне VEGF-таргетной терапии в течение 9 мес после прекращения лечения.

Были рандомизированы 153 пациента на группы: комбинации ленватиниба в дозе 18 мг/сут и эверолимуса в дозе 5 мг/сут ежедневно ($n = 51$), монотерапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут ежедневно ($n = 50$) и монотерапии ленватинибом в дозе 24 мг/сут ежедневно ($n = 52$).

Первичной конечной точкой исследования явилась БПВ, определяемая исследователем как время от дня рандомизации до дня установления прогрессирования заболевания (согласно критериям оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1, RECIST 1.1) или смерти пациента. Вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективных ответов, профиля безопасности, переносимости и фармакокинетического профиля ленватиниба (в монорежиме и в комбинации с эверолимусом). Первичный анализ эффективности был проведен на основе выборки всех пациентов, начавших получать лечение (intent-to-treat population). Подробная информация о дизайне и методологии исследования была описана ранее [9].

Статистический анализ

Первичной конечной точкой в настоящем исследовании *post hoc* была сравнительная оценка абсолютных и относительных преимуществ в Q-TWiST в группе пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, перед монотерапией эверолимусом. Дополнительными целями была сравнительная оценка Q-TWiST: 1) в группе ленватиниба в комбинации с эверолимусом по сравнению с группой монотерапии ленватинибом; 2) в группе монотерапии ленватинибом и в группе монотерапии эверолимусом.

Методология Q-TWiST. Проведен анализ по методу разделенной выживаемости с учетом 3 взаимоисключающих состояний, отражающих здоровье в определенный момент времени:

- TOX — времени, проведенного с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести, в том числе с любым количеством дней с множественными нежелательными явлениями;
- TWiST — времени, проведенного до наступления прогрессирования заболевания (по критериям, установленным в исследовании) и при отсутствии проявлений токсичности III или IV степени тяжести;
- REL — времени с момента наступления прогрессирования заболевания и до смерти или прекращения наблюдения.

Среднее время выживаемости, проведенное в каждом состоянии здоровья на протяжении заданного горизонта наблюдения 24 мес было рассчитано путем измерения площади под кривой Каплана—Майера и затем скорректировано (взвешено) с учетом индекса

оценки (взвешенности) для соответствующего состояния здоровья [12]. В случае, если было отмечено сохранение нежелательных явлений $\geq$ III степени тяжести на дату прогрессирования заболевания или дату завершения наблюдения за пациентом, продолжительность токсичности ограничивалась прогрессированием заболевания или окончанием периода наблюдения в качестве косвенного показателя времени TOX [13]. Индекс оценки состояния здоровья принято считать в качестве косвенного показателя для измерения качества жизни пациентов и используется для определения значения (т.е. самостоятельной оценки пациентом) состояния здоровья по шкале от 0 до 1, где значение «1» соответствует идеальному состоянию здоровья, а значение «0» отражает состояние здоровья, близкое к смерти [14].

Для оценки показателей состояния здоровья TOX, TWiST и REL был выполнен следующий алгоритм действий:

- построены отдельно кривые Каплана—Майера для TOX, БПВ и ОВ.
- среднее время для каждой кривой Каплана—Майера (TOX, БПВ и ОВ) рассчитано с помощью измерения площади под этой кривой.
- рассчитано среднее время для состояний TOX, TWiST и REL по следующим формулам:

среднее время состояния TOX = площадь под кривой TOX;

среднее время состояния TWiST = площадь под кривой БПВ — площадь под кривой TOX;

среднее время состояния REL = площадь под кривой ОВ — площадь под кривой БПВ.

Далее рассчитывали Q-TWiST с использованием математического уравнения [10]:

$$Q-TWiST = \text{индекс (TWiST)} \times TWiST + \text{индекс (TOX)} \times TOX + \text{индекс (REL)} \times REL,$$

где TWiST — среднее время состояния TWiST; TOX — среднее время состояния TOX; REL — среднее время состояния REL; индекс (TWiST) — индекс взвешенности, присвоенный для TWiST; индекс (TOX) — индекс взвешенности, присвоенный для TOX; индекс (REL) — индекс взвешенности, присвоенный для REL.

В базовом сценарии индексу (TWiST), индексу (TOX) и индексу (REL) были присвоены значения, равные 1,0; 0,5 и 0,5 соответственно. Указанные индексы подробно описаны в научных публикациях, касающихся Q-TWiST [11]. С помощью метода непараметрического статистического анализа бутстрэп были построены 95 % ДИ для сравнения различий Q-TWiST

между группами пациентов, получавших исследуемые варианты противоопухолевой терапии. Расчет относительного увеличения в Q-TWiST проводили по формуле:

$$Q-TWiST_{отн} = Q-TWiST_{абс} / OB_{ср},$$

где $Q-TWiST_{отн}$ — показатель увеличения Q-TWiST в относительном выражении; $Q-TWiST_{абс}$ — показатель различия средней длительности Q-TWiST в абсолютном выражении между исследуемыми группами пациентов; $OB_{ср}$ — средняя ОБ пациентов в контрольной группе (т.е. в группе пациентов, получавших монотерапию эверолимусом). Клинически значимым и явно выраженным клинически значимым различием Q-TWiST по данным предыдущих исследований принято считать увеличение Q-TWiST в относительном выражении на ≥ 10 и ≥ 15 % соответственно [14].

Анализ чувствительности

Был проведен анализ чувствительности для проверки надежности результатов путем применения альтернативных значений индексов взвешенности, т.е. анализ пороговых значений. В 1-м сценарии для индексов взвешенности TOX и REL были установлены значения, равные 0,5, индекс взвешенности TWiST варьировал от 0,55 до 0,9. Во 2-м сценарии индексу взвешенности TWiST было установлено значение, равное 0,78 (получено по данным Европейского опросника по пяти основным аспектам качества жизни EQ-5D на основании клинических исследований ПКР, опубликованных в литературе и применяемых ко всем группам противоопухолевого лечения в настоящем анализе [15]), а индексы взвешенности TOX и REL варьировали от 0 до 0,78.

Подгрупповой анализ

Дополнительный подгрупповой анализ был проведен в зависимости от заранее отобранных характеристик пациентов: возраста, пола, региона проживания, исходного наличия артериальной гипертензии, соматического статуса по шкале ECOG, исходного уровня гемоглобина, уровня сывороточного кальция, группы прогноза по шкалам MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Кроме этого, для группы больных, получавших комбинацию ленватиниба и эверолимуса, был проведен подгрупповой анализ по пятифакторной шкале биомаркеров (CBS). Пятифакторный тест CBS — лабораторное исследование 5 сывороточных биомаркеров крови, имеющих предиктивное значение, в целях выявления пациентов, предрасположенных к более выраженному ответу на терапию ленватинибом и эверолимусом [16]. Определение низкого уровня CBS соответствует количест-

ву факторов от 0 до 2 включительно, высокого уровня CBS — от 3 до 5 [16].

Результаты

Анализ первичной конечной точки:

анализ базового сценария

По данным РКИ 205, ленватиниб в комбинации с эверолимусом обеспечивает значимое увеличение БПВ по сравнению с монотерапией эверолимусом (медиана БПВ составила 14,6 и 5,5 мес соответственно; отношение рисков 0,4; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$, первичный анализ данных по состоянию на 13.06.2014). В группе комбинации ленватиниба с эверолимусом медиана ОБ составила 25,5 мес (95 % ДИ 20,8–25,5 мес) по сравнению с 17,5 мес (11,8–верхняя граница не оценена) в группе монотерапии эверолимусом (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,3–1,01; $p = 0,062$).

В РКИ 205 частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести составила 50 % в группе монотерапии эверолимусом и 71 % в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести, развившимися на фоне приема комбинации ленватиниба с эверолимусом, были диарея, утомляемость и артериальная гипертензия. В группе монотерапии эверолимусом наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести, связанными с лечением, были анемия, одышка, гипертриглицеридемия и гипергликемия [9]. Отмена терапии из-за непереносимой токсичности, связанной с лечением, в рамках РКИ 205 потребовалась 24 % пациентов группы комбинации ленватиниба с эверолимусом и 12 % больных группы монотерапии эверолимусом. Дополнительно потребовалась редукция дозы лекарственных препаратов 71 % пациентов группы комбинации ленватиниба с эверолимусом и 26 % больных, получавших монотерапию эверолимусом. В большинстве случаев редукция дозы проводилась в первые 3 цикла лечения в обеих группах.

На рис. 1 представлены разделенные графики выживаемости с различными состояниями TOX, TWiST и REL для 2 групп лечения. Площадь под кривой TOX, площадь между кривыми БПВ и TOX, а также площадь между кривыми ОБ и БПВ показывают разделение времени выживания на TOX, TWiST и REL соответственно. По данным сравнительного анализа, комбинация ленватиниба и эверолимуса обеспечивала статистически значимое увеличение среднего времени TWiST (различие в абсолютном выражении достигло 4,5 мес; 95 % ДИ 1,4–7,8), а также увеличение среднего времени TOX (различие в абсолютном выражении достигло 1,2 мес; 95 % ДИ 0,3–3,1) и уменьшение среднего времени REL (различие в абсолютном выражении достигло 2,8 мес; 95 % ДИ 6,2–0,6) по сравнению с монотерапией эверолимусом (табл. 1).

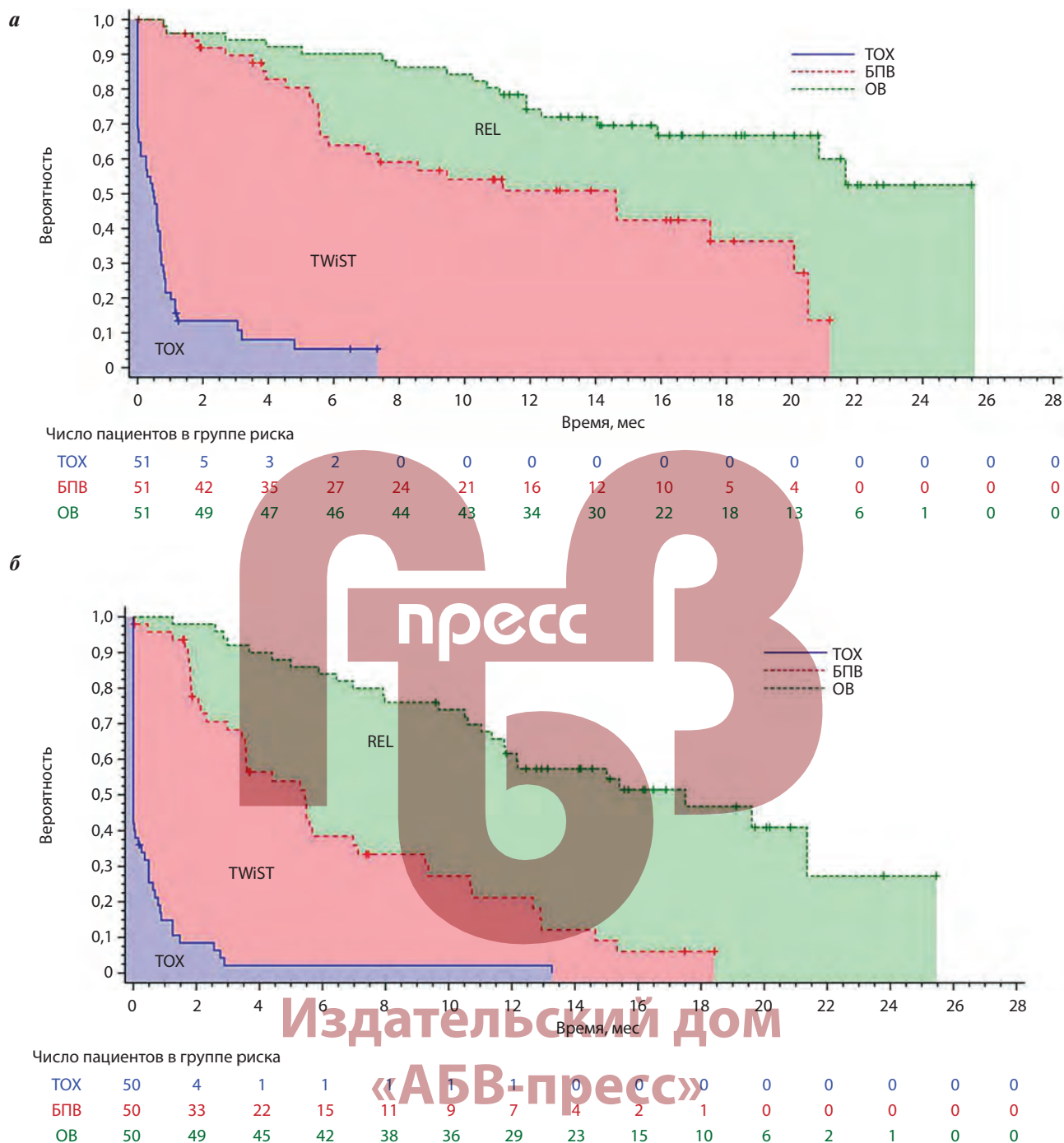


Рис. 1. График разделенной выживаемости для пациентов, получающих леватиниб в комбинации с эверолимусом (а), и пациентов, получающих монотерапию эверолимусом (б). БПВ – беспрогрессивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; Q-TWiST – сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности; REL – время с момента наступления прогрессирования заболевания и до наступления смерти или прекращения наблюдения; TOX – время, проведенное с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести; TWiST – время, проведенное до наступления прогрессирования заболевания и при отсутствии каких-либо проявлений токсичности III или IV степени тяжести

В базовом сценарии с установленными значениями индексов TOX и REL, равными 0,5, и индексом TWiST, равным 1,0, в группе комбинации леватиниба с эверолимусом было отмечено преимущество в виде роста показателя Q-TWiST по сравнению с таковым в груп-

пе монотерапии эверолимусом, при этом в абсолютном выражении различие среднего показателя Q-TWiST между 2 группами составило 3,7 мес (95 % ДИ 1,3–6,3), в относительном выражении – 24,1 %, различие было статистически значимым (см. табл. 1).

Таблица 1. Средняя длительность для каждого состояния здоровья, мес

Показатель	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различие (95 % доверительный интервал)
Общая выживаемость	18,6	15,6	3,0 (–0,04...6,0)
Беспрогрессивная выживаемость	12,8	7,0	5,8 (2,8–8,8)
TOX	1,9	0,7	1,2 (–0,3...3,1)
REL	5,8	8,5	–2,8 (–6,2...0,6)
TWiST	10,9	6,4	4,5 (1,4–7,8)
Q-TWiST (базовый сценарий)	14,7	11,0	3,7 (1,3–6,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: TOX – время, проведенное с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести; REL – время с момента наступления прогрессирования заболевания и до наступления смерти или прекращения наблюдения; TWiST – время, проведенное до наступления прогрессирования заболевания и при отсутствии каких-либо проявлений токсичности III или IV степени тяжести; Q-TWiST – сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности.

Таблица 2. Анализ чувствительности для показателя Q-TWiST (индексам TOX и REL присвоено значение 0,5, индекс TWiST широко варьирует)*

Индекс взвешенности			Средняя длительность Q-TWiST, мес			Увеличение Q-TWiST в относительном выражении, %
TWiST	TOX	REL	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различие (95 % доверительный интервал)	
0,9	0,5	0,5	13,6	10,3	3,3 (1,1–5,6)	21,2
0,8	0,5	0,5	12,5	9,7	2,8 (0,8–5,0)	18,3
0,78	0,5	0,5	12,3	9,6	2,8 (0,8–4,8)	17,7
0,7	0,5	0,5	11,5	9,1	2,4 (0,6–4,3)	15,4
0,6	0,5	0,5	10,4	8,4	1,9 (0,3–3,6)	12,5
0,55	0,5	0,5	9,8	8,1	1,7 (0,1–3,3)	11,0

*Средние значения Q-TWiST были округлены. Для точности увеличение в относительном выражении Q-TWiST рассчитано с использованием округления.

Анализ первичной конечной точки: анализ чувствительности

Анализ чувствительности, проведенный для 1-го сценария (в котором индекс TWiST варьировал от 0,55 до 0,9, а индексам TOX и REL присвоено значение, равное 0,5), продемонстрировал увеличение среднего показателя Q-TWiST в абсолютном выражении от 1,7 до 3,3 мес и в относительном выражении от 11,0 до 21,2 %, различия были статистически значимыми (табл. 2).

В анализе чувствительности, проведенном для 2-го сценария (в котором индексы TOX и REL варьировали от 0 до 0,78, а индексу TWiST присвоено значение, равное 0,78), было продемонстрировано увеличение среднего показателя Q-TWiST в абсолютном выраже-

нии от 1,4 до 4,5 мес и в относительном выражении от 8,7 до 28,8 %. В большинстве вариантов сценария было подтверждено статистически достоверное и клинически значимое увеличение показателя Q-TWiST при комбинированной таргетной терапии (табл. 3).

Анализ первичной конечной точки: преимущество в показателе Q-TWiST в различные временные интервалы на протяжении наблюдения

На рис. 2 представлена динамика преимущества в показателе Q-TWiST при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом по сравнению с аналогичным показателем при монотерапии эверолимусом в различные временные интервалы на протяжении

Таблица 3. Анализ чувствительности для показателя Q-TWiST (индексу TWiST присвоено значение 0,78, индексы TOX и REL широко варьируют)

Индекс взвешенности			Средняя длительность Q-TWiST, мес			Увеличение Q-TWiST в относительном выражении, %
TwIST	TOX	REL	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различия (95 % доверительный интервал)	
0,78	0	0	8,5	5,0	3,5 (1,1–6,1)	22,6
0,78	0	0,4	10,8	8,4	2,4 (0,3–4,6)	15,5
0,78	0	0,78	13,0	11,6	1,4 (–1,5...4,2)	8,7
0,78	0,4	0	9,3	5,2	4,0 (1,9–6,4)	25,8
0,78	0,4	0,4	11,6	8,7	2,9 (1,0–4,9)	18,7
0,78	0,4	0,78	13,8	11,9	1,9 (–0,7...4,4)	11,9
0,78	0,78	0	10,0	5,5	4,5 (2,2–6,9)	28,8
0,78	0,78	0,4	12,3	8,9	3,4 (1,3–5,3)	21,7
0,78	0,78	0,78	14,5	12,2	2,3 (–0,03...4,7)	14,9



Рис. 2. Различия в показателе Q-TWiST между группами пациентов, получающих комбинацию ленватиниба с эверолимусом или монотерапию эверолимусом, в различные временные интервалы на разных сроках наблюдения. Q-TWiST — сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности

заданного периода наблюдения 24 мес. В группе пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с эверолимусом, отмечено увеличение показателя Q-TWiST в абсолютном выражении от 0,3 мес при сроке наблюдения 6 мес до 3,7 мес при максимальном сроке наблюдения 24 мес.

Анализ первичной конечной точки: подгрупповой анализ

Результаты подгруппового анализа подтвердили характерную устойчивую тенденцию в пользу выбора

комбинации ленватиниба и эверолимуса, хотя различия не во всех подгруппах оказались статистически значимыми, что, вероятно, может быть следствием малой выборки пациентов в подгруппах. Результаты проведенного анализа следует интерпретировать с большой осторожностью в связи с относительно небольшим числом пациентов в каждой подгруппе (рис. 3).

Анализ вторичных точек исследования

При анализе вторичных точек не получено статистически значимых различий в показателе Q-TWiST

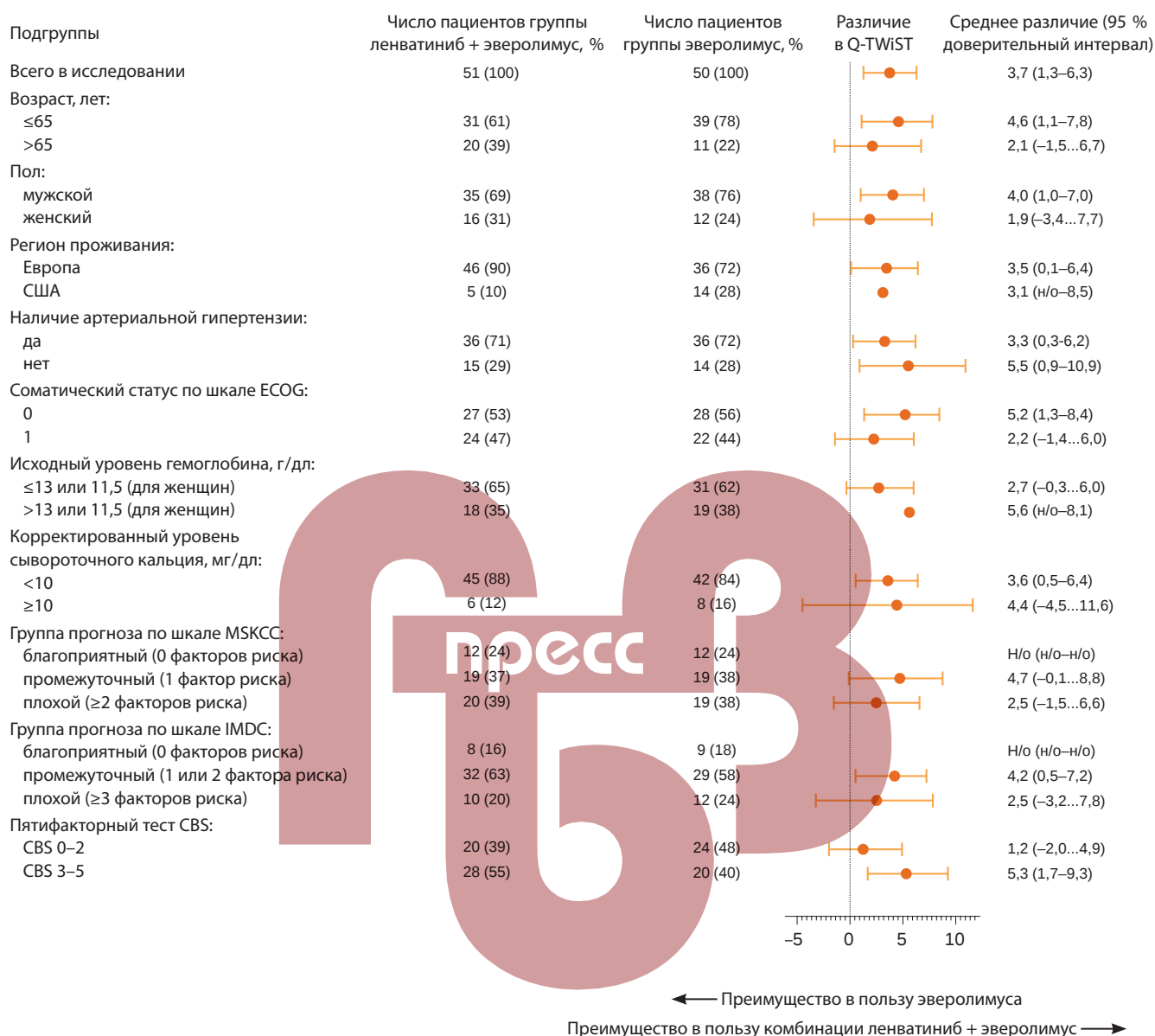


Рис. 3. Различия в показателе Q-TWiST (базовый сценарий) в заранее заданных подгруппах и в зависимости от биомаркера CBS к 24-му месяцу наблюдения. Для подгрупп без или с небольшим числом событий доверительные интервалы для средних различий в Q-TWiST не поддаются оценке (н/о). Q-TWiST — сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности; CBS — composite biomarker score; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

между группами комбинации леватиниба с эверолимусом и монотерапии леватинибом (различие составило 2,6 мес; 95 % ДИ 0,02–5,3), а также между группами монотерапии леватинибом и монотерапии эверолимусом (различие составило 1,2 мес; 95 % ДИ 1,2–3,6) по данным оценки базового сценария (дополнительные табл. 1, 2). Результаты анализа чувствительности (анализа пороговых величин) для вторичных точек исследования также продемонстрировали статистически незначимые различия в показателе Q-TWiST (данные доступны по запросу).

Обсуждение

Исследование показателя Q-TWiST — хорошо разработанный и общепринятый метод для комплексной оценки онкологических результатов выживаемости, токсичности и других конечных точек клинических исследований при различных методах лечения. Также данный метод служит эффективным инструментом для пациентов и врачей, позволяющим оценить баланс между клиническими преимуществами (эффективностью) и токсичностью конкурирующих опций противоопухолевой терапии. В нашем исследовании

продемонстрировано, что комбинация ленватиниба и эверолимуса ассоциирована со статистически значимым увеличением показателя Q-TWiST (приростом в относительном выражении на 24,1 %) по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР, у которых выявлено прогрессирование заболевания на фоне 1-й линии таргетной анти-VEGF-терапии. В исследовании D.A. Revcicki и соавт. были установлены пороговые значения как клинически значимого и явно выраженного клинически значимого увеличения показателя Q-TWiST в относительном выражении на ≥ 10 и ≥ 15 % соответственно [14]. На основании этих критериев увеличение показателя Q-TWiST в относительном выражении на 24,1 % при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом оказалось явно выраженным клинически значимым. Также в нашем исследовании показано, что при применении в анализе чувствительности (анализе пороговых величин) различных индексов взвешенности для разных состояний здоровья увеличение показателя Q-TWiST в большинстве случаев оставалось статистически значимым и клинически значимым в пользу выбора комбинации ленватиниба с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом, что подчеркивает надежность результатов нашего исследования. Проведенный подгрупповой анализ обнаружил характерную устойчивую тенденцию в пользу выбора комбинации ленватиниба и эверолимуса, однако различия не во всех подгруппах были статистически значимыми, что, вероятно, может быть следствием относительно малой выборки пациентов в каждой подгруппе. Однако анализ подгрупп носит характер предварительного исследования (поисковый характер). Для получения убедительных выводов относительно результатов подгруппового анализа необходимо проведение более крупных клинических исследований.

В большинстве ранее опубликованных исследований оценку Q-TWiST проводили у пациентов с распространенным ПКР, получающих терапию 1-й линии [17–20]. В исследовании R. Shah и соавт. проведен сравнительный анализ сохраненного времени качественной жизни, измеренного с помощью метода Q-TWiST у пациентов, получающих монотерапию ниволумабом или монотерапию эверолимусом во 2-й или 3-й линии при распространенном ПКР по данным исследования CheckMate 025. Авторы обнаружили, что терапия ниволумабом ассоциирована со значительным увеличением показателя Q-TWiST в абсолютном выражении на 3,3 мес (в относительном выражении на 14 %) по сравнению с монотерапией эверолимусом [21]. В исследовании III фазы METEOR проводили сравнительный анализ кабозантиниба и эверолимуса у пациентов с распространенным ПКР, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей таргетной терапии

ингибиторами тирозинкиназы [22]. Тем не менее отсутствуют данные о показателе Q-TWiST на основании результатов клинического исследования METEOR.

Настоящее исследование является первой аналитической работой, в которой изучается сохраненное время качественной жизни при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом на основании данных РКИ 205, при этом оценка качества жизни проспективно не проводилась. Метод Q-TWiST использовали для оценки других схем противоопухолевой терапии распространенного ПКР 1-й и последующих линий [17, 20, 21].

Важной целью лечения ПКР является контроль над заболеванием при отсрочке ухудшения качества жизни [11, 14, 23]. Методология Q-TWiST включает комплексную оценку клинической эффективности (ОВ и БПВ) и токсичности терапии в виде единого показателя измерения сохраненного времени качественной жизни. Данная информация имеет жизненно важное значение для врачей и пациентов при принятии информированных решений о выборе лечения.

Несмотря на то что оценка показателя Q-TWiST является хорошо разработанной и широко используемой в онкологических исследованиях с множеством показаний к применению, данный метод имеет определенные ограничения. Важно правильно выбрать поправочные индексы взвешенности, так как валидность может широко варьировать в зависимости от источника. Несмотря на то что наибольшей валидностью обладают индексы, полученные в клинических исследованиях на основании оценки пациентами, в случае отсутствия таких индексов (взятых из прямых источников) проведение анализа чувствительности и анализа пороговых значений может быть полезным для проверки достоверности результатов базового сценария и помогает врачам уравновесить эффективность, выживаемость и токсичность при различных методах лечения [11, 14]. В нашем анализе данных *post hoc* с учетом того, что непосредственно в РКИ 205 не проводилась оценка качества жизни или индексов взвешенности, мы использовали альтернативные значения (допущения) для показателей индексов и провели анализ чувствительности, чтобы проверить надежность результатов базового сценария. Прирост показателя Q-TWiST у пациентов, получающих комбинированную терапию ленватинибом и эверолимусом, сохранялся при разных сценариях с широко варьирующими значениями индексов для состояний TOX, REL или TWiST.

Еще один недостаток РКИ 205 связан с малым размером выборки, которая может ограничить возможность обобщения результатов. Наконец, настоящее аналитическое исследование не было разработано для анализа продолжительности нежелательных явлений III и IV степеней тяжести из-за ограниченной доступности

данных. Данное обстоятельство, вероятно, может привести к завышенной оценке времени, проведенного в состоянии ТОХ [20].

Заключение

Комбинированная терапия лenvатинибом и эверолимусом показала статистически значимое и явно выраженное клинически значимое увеличение сохраненного времени качественной жизни по сравнению

с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР, ранее получавших одну предшествующую линию антиангиогенной таргетной терапии. Результаты анализа Q-TWiST могут быть ценными для врачей и пациентов, так как данный метод объединяет в себе клиническую информацию (токсичность, прогрессирование и ОВ) и оценку качества жизни для каждого состояния здоровья, интегрирует их в единый значимый индекс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
2. Surveillance, epidemiology and end results program. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. National Cancer Institute, 2020. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
3. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333.
4. Kamli H., Li L., Gobe G.C. Limitations to the therapeutic potential of tyrosine kinase inhibitors and alternative therapies for kidney cancer. *Ochsner J* 2019;19(2):138–51. DOI: 10.31486/toj.18.0015.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology v1. 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
6. Viana S.D., Reis F., Alves R. Therapeutic use of mTOR inhibitors in renal diseases: advances, drawbacks, and challenges. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:3693625. DOI: 10.1155/2018/3693625.
7. Zarrabi K., Fang C., Wu S. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):38. DOI: 10.1186/s13045-016-0374-y.
8. US Food and Drug Administration. Lenvatinib in combination with everolimus. US FDA. 2016 Available at: www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/lenvatinib-combination-everolimus.
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
10. Gelber R.D., Cole B.F., Gelber S., Goldhirsch A. Comparing treatments using quality-adjusted survival: the Q-TWiST method. *Am Stat* 1995;49:161–9.
11. Solem C.T., Kwon Y., Shah R.M. et al. Systematic review and benchmarking of quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) in oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;18(3):245–53. DOI: 10.1080/14737167.2018.1434414.
12. Qi T., Wang J. Calculating restricted mean survival time. *Proceedings of PharmaSUG* 2018. Available at: www.pharmasug.org/proceedings/2018/AA/PharmaSUG-2018-AA04.pdf.
13. Reni M., Wan Y., Solem C. et al. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ* 2014;17(5):338–46. DOI: 10.3111/13696998.2014.903122.
14. Revicki D.A., Feeny D., Hunt T.L., Cole B.F. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res* 2006;15(3):411–23. DOI: 10.1007/s11136-005-1579-7.
15. Cella D., Grünwald V., Nathan P. et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994–1003. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5.
16. Lee C., Motzer R.J., Glen H. et al. Correlative analyses of serum biomarkers and efficacy outcomes in the randomized phase 2 trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), or LEN+EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii14–57.
17. Beaumont J.L., Salsman J.M., Diaz J. et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2016;122(7):1108–15. DOI: 10.1002/cncr.29888.
18. Chen R.C., Choueiri T.K., Feuille M. et al. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer* 2020;126(24):5311–8. DOI: 10.1002/cncr.33169.
19. Patil S., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-α. *Br J Cancer* 2012;106(10):1587–90. DOI: 10.1038/bjc.2012.149.
20. Zbrozek A.S., Hudes G., Levy D. et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2010;28(7):577–84. DOI: 10.2165/11535290-000000000-00000.
21. Shah R., Botteman M., Solem C.T. et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):356–65.e351. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.05.010.
22. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
23. Carmichael C., Yuh B.E., Sun V. et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: assessment of long-term survivors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):149–54. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.09.006.

Вклад авторов

C.H. Lee: полный доступ ко всем данным исследования, ответственность за достоверность данных и точность анализа данных, разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, получение финансирования, научное руководство;

Y. Wan: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания, получение финансирования, административная, техническая или материальная поддержка;

A. Smith: критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания;

R. Xie: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания;

R.J. Motzer: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания, получение финансирования, научное руководство.

Конфликт интересов

C.H. Lee удостоверяет, что все конфликты интересов, включая конкретные финансовые интересы, отношения и аффилированность, относящиеся к предмету или материалам, обсуждаемым в рукописи (например, занятость/членство, гранты или финансирование, консультации, гонорары, владение акциями или опционы, свидетельские показания экспертов, гонорары или зарегистрированные, полученные или ожидающие рассмотрения патенты) включают следующее:

Y. Wan, A. Smith, R. Xie являются сотрудниками компании Eisai.

R.J. Motzer получал гранты и личные гонорары от компании Eisai во время и после проведения исследования для консультативных советов; гранты и личные вознаграждения от Pfizer, Novartis, Exelixis и Genentech/Roche; гранты от Bristol-Myers Squibb, а также личные вознаграждения от Merck, Lilly, Incyte и EMD Serono Research and Development Institute за пределами представленной работы.

C.H. Lee получал гонорары за консультации от Amgen, BMS, Exelixis, Eisai, Merck, Pfizer и EMD Serono, а также фонды институциональных исследований от BMS, Calithera, Eisai, Eli Lilly, Exelixis, Merck и Pfizer.

Финансирование. Исследование при финансовой поддержке компании Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, штат Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, штат Нью-Джерси, США. Поддержка в написании медицинских документов была предоставлена Franklin Pharmaceutical Consulting и финансировалась Eisai Inc. и Merck Sharp & Dohme Corp. Пациенты, наблюдавшиеся в Memorial Sloan Kettering, получали поддержку гранта MSK Cancer Center Support Grant/Core Grant (P30 CA008748). Спонсоры участвовали в разработке и проведении исследования, сборе, управлении, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке рукописи.

Приложение. Дополнительные материалы, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по электронному адресу: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.06.008>.

Издательский дом
«АБВ-пресс»

Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы

Л.М. Забегина^{1,2}, Н.С. Никифорова¹, И.В. Назарова¹, М.С. Князева^{1,2}, Е.В. Цырлина¹, С.А. Рева³, А.К. Носов¹, А.М. Малек^{1,4}

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

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ООО «Онко-система»; Россия, 121205 Москва, территория инновационного центра «Сколково», ул. Нобеля, 7

Контакты: Лидия Михайловна Забегина lidusikza@yandex.ru

Введение. Циркулирующие в плазме микроРНК – перспективные маркеры для диагностики онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы. Однако существующие технологии анализа циркулирующих микроРНК не обеспечивают необходимой диагностической значимости. Одним из возможных путей ее повышения является выделение мембранных внеклеточных нановезикул (ВНВ), секретируемых клетками предстательной железы. Можно предполагать, что анализ микроРНК в такой простатспецифической фракции ВНВ точнее отражает процесс развития рака предстательной железы и имеет больший диагностический потенциал.

Цель исследования – разработка метода выделения микроРНК из простатспецифической фракции ВНВ плазмы и оценка его диагностического потенциала.

Материалы и методы. В качестве простатспецифического маркера ВНВ был использован простатический специфический мембранный антиген (ПСМА). Общая популяция ВНВ плазмы была выделена с помощью двухфазной полимерной системы. Для выделения ПСМА-положительных (ПСМА⁽⁺⁾) ВНВ использовались суперпарамагнитные частицы, поверхность которых была функционализирована ДНК-аптамером, связывающим ПСМА. Анализ эффективности выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ проведен методами проточной цитометрии и дот-блоттинга. РНК из ВНВ была выделена методом протеолиза, анализ микроРНК выполнен с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Для оценки диагностической значимости метода были использованы образцы плазмы пациентов с раком предстательной железы ($n = 33$) и здоровых доноров (группа контроля) ($n = 30$).

Результаты. Разработана технология выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ плазмы и оценена ее эффективность. Показано, что анализ потенциально маркерных микроРНК в ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ более эффективен, чем в общей популяции ВНВ, и позволяет детектировать статистически значимую разницу концентрации при сравнении групп рака предстательной железы и контроля.

Заключение. Разработанная технология выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ может быть использована при создании новых методов диагностики рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, скрининг, внеклеточные нановезикулы, микроРНК

Для цитирования: Забегина Л.М., Никифорова Н.С., Назарова И.В. и др. Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы. Онкоурология 2021;17(4):65–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75.

Analysis of miRNAs in the PSMA-positive fraction of plasma nano-sized extracellular vesicles in patients with prostate cancer

L.M. Zabegina^{1,2}, N.S. Nikiforova¹, I.V. Nazarova¹, M.S. Knyazeva^{1,2}, E.V. Tsyrlina¹, S.A. Reva³, A.K. Nosov¹, A.M. Malek^{1,4}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University; 29 Politekhnicheskaya St., Saint-Petersburg 195251, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

⁴Onko-sistema; 7 Nobelya St., territory of Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia

Contacts: Lidiya Mihaylovna Zabagina lidusikza@yandex.ru

Background. MicroRNAs (miRNAs) circulating in plasma are promising markers for the diagnosis of malignant tumors, including prostate cancer. However, the existing techniques used for their detection fail to ensure sufficient diagnostic accuracy. One of the possible ways to improve it is to isolate membrane nano-sized extracellular vesicles (nsEVs) secreted by prostate cells. Presumably, the analysis of miRNAs originating from this prostate-specific fraction of nsEVs more accurately reflects the process of prostate cancer development and has a greater diagnostic potential.

Objective: to develop the method of miRNA isolation from the prostate-specific fraction of plasma nsEVs and to evaluate its performance characteristics.

Materials and methods. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) was used as a prostate-specific marker of nsEVs. The total population of plasma nsEVs was isolated using a two-phase polymer system. To isolate PSMA-positive (PSMA⁽⁺⁾) nsEVs, we used superparamagnetic particles with PSMA-binding DNA aptamer immobilized on their surface. The efficacy of PSMA⁽⁺⁾ nsEV isolation was assessed using flow cytometry and dot-blotting. RNA from nsEVs was isolated using proteolysis; miRNA analysis was performed using reverse transcription polymerase chain reaction. Plasma samples collected from patients with prostate cancer ($n = 33$) and healthy donors (controls) ($n = 30$) were used to evaluate the diagnostic parameters of the method.

Results. We developed the method of PSMA⁽⁺⁾ nsEV isolation from plasma and estimated its performance characteristics. We found that measurement of potential miRNA markers in PSMA⁽⁺⁾ nsEVs was more effective than its measurement in the entire nsEV population and could distinguish between patients with prostate cancer and controls.

Conclusion. The new technique of PSMA⁽⁺⁾ nsEV isolation can be used for the development of novel diagnostic methods for the diagnosis of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, diagnosis, screening, nano-sized extracellular vesicles, microRNAs

For citation: Zabagina L.M., Nikiforova N.S., Nazarova I.V. et al. Analysis of miRNAs in the PSMA-positive fraction of plasma nano-sized extracellular vesicles in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):65–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75.

Введение

Диагностика рака предстательной железы. В связи с увеличением средней продолжительности жизни населения и истинной высокой частотой развития рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин, по сравнению с опухолями других локализаций, лечение распространенных и метастатических форм РПЖ (особенно кастрационно-резистентного) при поздней диагностике стало значимой социальной проблемой. С начала 1980-х годов в практику введены методы скрининга РПЖ, основанные на оценке концентрации в плазме крови различных простатических специфических протеаз (простатического специфического антигена (ПСА) [1], hK2 [2]), их фракций и сочетаний (индекс здоровья предстательной железы, тест 4K-score) [3]. Однако популяционный эффект применения этих методов имеет неоднозначные оценки [4]. Так, анализ данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга выявляет устойчивый рост стандартизированного показателя заболеваемости РПЖ (C61) с 12,3 (в 1980 г.) до 28,3 (в 2008 г.) случая на 100 тыс. мужского населения [5]. Причем доля диагнозов, поставленных при I–II стадиях заболевания, увеличилась с 35,3 % (в 2002–2005 гг.) до 44 % (в 2006–2008 гг.), а доля диагнозов, поставленных при III–IV стадиях, снизилась с 53,6 до 43,5 %. Согласно этим данным

эффективность диагностики РПЖ, преимущественно основанной на оценке циркулирующих форм простат-специфических протеаз, выросла. В то же время показатель относительной 5-летней выживаемости в 1994 г. составлял 66,8 %, в 2004 г. — 68,1 % при колебаниях от 50,5 до 78,1 % за 20-летний период наблюдения [6]. Эти данные отражают относительно стабильный уровень эффективности лечения.

Среди возможных причин, по которым раннее выявление РПЖ не увеличило выживаемость пациентов, можно отметить известный факт низкой диагностической специфичности методов анализа концентрации циркулирующих простатспецифических протеиназ. Поэтому поиск не просто тканеспецифических молекул, а маркеров неопластической трансформации клеток предстательной железы может привести к разработке более эффективных методов скрининга РПЖ или алгоритмов стратификации пациентов с повышенными показателями ПСА.

МикроРНК — короткие (20–22 нуклеотидов) регуляторные молекулы РНК, которые участвуют в процессе посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. К настоящему времени описано более 3 тыс. специфических молекул микроРНК, в клетках различных тканей обычно детектируется характерный набор (pattern) нескольких сотен так называемых мажорных

молекул. Экспрессионный профиль этих молекул может иметь специфические изменения, ассоциированные с различными заболеваниями. Так, изменение профиля микроРНК в клетках предстательной железы в процессе их малигнизации и развития РПЖ детально исследовано, а анализ этих изменений имеет очевидный диагностический потенциал [7]. Несмотря на то что основная (известная) биологическая функция микроРНК реализуется внутри клеток, эти молекулы присутствуют в межклеточном пространстве и могут быть выделены из большинства биологических жидкостей. Циркулирующие с плазмой микроРНК рассматриваются как один из наиболее перспективных маркеров РПЖ [8], что доказано результатами десятков зарубежных и ряда отечественных исследований [9, 10]. Однако в плазме циркулируют молекулы, секретируемые всеми клетками организма. Поэтому неопластическая трансформация клеток предстательной железы и изменение профиля микроРНК в этих клетках вряд ли приводят к существенному изменению состава микроРНК в объеме циркулирующей плазмы, по крайней мере на ранних этапах развития РПЖ [11]. Повысить диагностический потенциал такого анализа можно, например, разработав способ выделения микроРНК, секретируемых клетками предстательной железы. Поскольку сами молекулы микроРНК имеют универсальную для всех клеток организма структуру, то специфичность выделения отдельных популяций этих молекул из плазмы может быть обеспечена путем выделения мультимолекулярных комплексов, содержащих тканеспецифические компоненты и микроРНК.

Внеклеточные нановезикулы. Популяция циркулирующих микроРНК представлена несколькими фракциями: микроРНК, ассоциированные с белками (компонентами комплекса RISC), микроРНК в составе комплексов циркулирующих липопротеинов и микроРНК в составе внеклеточных нановезикул (ВНВ) [12]. Везикулярные микроРНК рассматриваются как наиболее перспективный диагностический маркер. В частности, тест, основанный на анализе микроРНК и других компонентов ВНВ мочи (ExoDx Prostate (IntelliScore)), показал свою эффективность диагностики для пациентов в возрасте старше 50 лет с уровнем ПСА 2–10 нг/мл [13]. Оценка состава микроРНК в ВНВ мочи и спермы позволила с точностью 87,5 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,857) стратифицировать пациентов с агрессивной и латентной формой РПЖ [14]. МикроРНК в составе ВНВ плазмы также активно исследуются как потенциальные маркеры РПЖ [15]. Однако результаты таких исследований пока относительно скромные. Так, показатель AUC при оценке диагностической значимости везикулярной формы miR-141, miR-125a и их соотношения составил лишь 0,652, 0,691 и 0,793 соответственно [16]. Можно предположить, что в составе ВНВ мочи или спермы

относительное содержание ВНВ, секретируемых клетками предстательной железы, больше, чем в везикулах плазмы, которая имеет более комплексный состав белков, липидов, мультимолекулярных и мембранных образований. Выделение простатспецифической фракции ВНВ плазмы является нетривиальной задачей, но ее решение открывает перспективы разработки новой технологии диагностики РПЖ.

Цель исследования — разработка метода выделения микроРНК из простатспецифической фракции ВНВ плазмы и оценка его диагностического потенциала.

Материалы и методы

Биологические образцы. Образцы плазмы крови были взяты у пациентов с РПЖ ($n = 33$), получающих лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Плазма здоровых доноров ($n = 30$) получена в отделении переливания крови НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Диагноз РПЖ верифицирован у всех пациентов гистологически. Критериями включения пациентов в исследование явились возраст 55–70 лет, отсутствие хронических воспалительных или метаболических заболеваний, стадия РПЖ T1–2N0M0, умеренная или низкая степень дифференцировки ткани опухоли (сумма баллов по шкале Глисона 5–7). Исследование проведено в рамках государственного задания (AAAA-A18-118032890186-5) после одобрения локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Выделение и анализ тотальной популяции ВНВ плазмы. Кровь (5 мл) собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), плазму сразу отделяли от крови путем центрифугирования при 1500 g в течение 15 мин и хранили при температуре -80°C . После размораживания плазму центрифугировали при 300 g 10 мин, при 1000 g 10 мин и при 2500 g 10 мин, затем фильтровали через фильтры с размером пор 200 нм (Minisart high flow, Sartorius, Германия). Тотальная популяция ВНВ была получена с применением двухфазной полимерной системы согласно ранее описанному протоколу [17], использовали декстран 450–650 кДа (Sigma-Aldrich, США) и полиэтиленгликоль 35 кДа (Sigma-Aldrich, США). ВНВ, выделенные из 1 мл плазмы, растворяли в 100 мкл фосфатно-солевого буфера.

Оценку размера и концентрации ВНВ плазмы проводили методом анализа траекторий наночастиц. Измерения выполняли на анализаторе NanoSight NS300 (Malvern, Великобритания). Уровень камеры 14, ползунк затвора 1259, усиление ползунка 366, пороговый уровень 5. Каждый образец прокачивали через камеру

наблюдения анализатора так, чтобы провести 5 измерений на разных микрообъемах одного и того же образца. Каждое измерение длилось 60 с, включало 1498 кадров. По результатам 5 измерений выполняли расчет средних значений размера и концентрации наночастиц в суспензии.

Анализ поверхностных маркеров ВНВ плазмы. Пробоподготовка образцов осуществлялась с помощью набора Eхо-FACS (HansaBioMed, Эстония) согласно протоколу производителя и предполагала неспецифическую ассоциацию ВНВ с поверхностью латексных микрочастиц. Детекцию экзосомальных маркеров CD63 и CD9 проводили с помощью антител, конъюгированных с флуоресцентными метками FITC (CD63-FITC, Ab18235, Abcam, США), PE (CD9-PE, 312105, BioLegends, США), на анализаторе Cytotflex (Beckman Coulter, США), оборудованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм.

Выделение простатспецифических мембранных антиген-положительных ВНВ. Для получения простатспецифической мембранной антиген-положительной (ПСМА⁽⁺⁾) фракции ВНВ были использованы суперпарамагнитные частицы (МЧ) размером 1 мкм (Click Chemistry Tools, США). Поверхность частиц была функционализирована ДНК-аптамером (Апт) 5'>3': gaattcgcggttttcgcttttgcgttttgggtcatctgcttacgatagcaatgct-DBCO через азид-алкиновое циклоприсоединение. Реакцию проводили с 1 мкл водной суспензии МЧ (1 мг/мл) и 1 мкл раствора Апт (1 рМ) в течение 1 ч при комнатной температуре. Образованный комплекс МЧ-Апт отмывали от несвязанных молекул Апт и инкубировали с общей популяцией ВНВ плазмы в течение 16 ч. Эффективность связывания комплекса МЧ-Апт и ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ проводили методом проточной цитометрии. Для этого ВНВ предварительно окрашивали липофильным красителем CM-Dil. Истощение фракции ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ в составе общей популяции ВНВ плазмы оценивали методом дот-блоттинга после нормализации содержания общего белка в сравниваемых суспензиях ВНВ методом Брэдфорда. Детекцию белков в составе суспензии ВНВ оценивали с помощью первичных антител к PSMA (Abcam 133579), CD9 (BioLegend 312102), CD63 (BioLegend 353039) и HSP70 (патент РФ 2722398), вторичных антител Goat Anti-Mouse IgG (Abcam 6789) и Goat Anti-Rabbit IgG (Abcam 7171), меченных пероксидазой хрена, и набора Pierce™ ECL Western Blotting Substrate (Thermo Fisher Scientific, США).

Выделение и анализ микроРНК. РНК из общей популяции ВНВ и ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ выделяли с помощью протеолиза с применением набора RNAGEM (MicroGEM, Новая Зеландия). Анализ микроРНК проводили методом обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием 2 мкл смеси, полученной после протеолиза, и соответствующих наборов ALMIR (Альгимед Техно, Республика Беларусь)

согласно протоколу производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили в течение 45 мин при температуре 25 °С. Условия ПЦР: 5 мин — 95 °С, затем 40 циклов: 5 с — 95 °С, 15 с — 60 °С. Уровень экспрессии маркерных микроРНК рассчитывали по формуле $G = 2^{(\Delta Ct)}$, где ΔCt — разность между Ct выбранной референсной микроРНК и Ct потенциально маркерной микроРНК ($\Delta Ct = Ct (miR-93) - Ct (miR-X)$).

Статистическая обработка. Обработку данных, расчеты и иллюстрации выполняли с помощью программ ImageJ, CFX Manager Software 3.1, SigmaPlot 12.0 и OriginPro 9.1. Статистическую оценку различий между анализируемыми группами проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической значимости разработанного метода использовали ROC-анализ и вычисление AUC.

Результаты

Характеристика тотальной популяции. Из всех образцов плазмы, включенных в исследование, были выделены ВНВ с использованием двухфазной полимерной системы. Детальная характеристика технологии выделения представлена ранее [17]. Выделенные ВНВ представляли собой гомогенную популяцию, размер везикул мажорной фракции составлял 90–115 нм, концентрация ВНВ при пересчете на исходный объем плазмы варьировала в диапазоне $2-6 \times 10^{11}$ /мл. На поверхностной мембране ВНВ детектировались так называемые экзосомальные маркеры — тетраспанины CD9 и CD63. Репрезентативный пример результатов анализа общей популяции ВНВ, выделенных из плазмы, представлен на рис. 1. Результаты анализа указывают на содержание в составе выделенных ВНВ фракции везикул эндосомального происхождения (экзосом).

Выделение простатспецифической фракции ВНВ. Мембранный цинксодержащий фермент глутаматкарбоксипептидаза 2-го типа, или ПСМА, экспрессируется преимущественно клетками предстательной железы. В отличие от ПСА, этот белок связан с клеточной мембраной и не секретируется. Поэтому он не применяется в качестве диагностического маркера, но может быть использован как лиганд для таргетной доставки в клетки РПЖ радиоактивных меток [18] или терапевтических препаратов [19]. Разработанная технология выделения простатспецифической фракции ВНВ была основана на предположении о том, что мембрана ВНВ, секретируемых клетками предстательной железы, также имеет в своем составе этот фермент. Это предположение основано на данных ряда публикаций [20, 21], но эффективность выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ и диагностический потенциал методов анализа этих везикул неизвестны. В рамках данного исследования была разработана технология изоляции ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ из общей популяции ВНВ плазмы, для этого использованы 6 образцов донорской плазмы. Подготовительный этап отделения

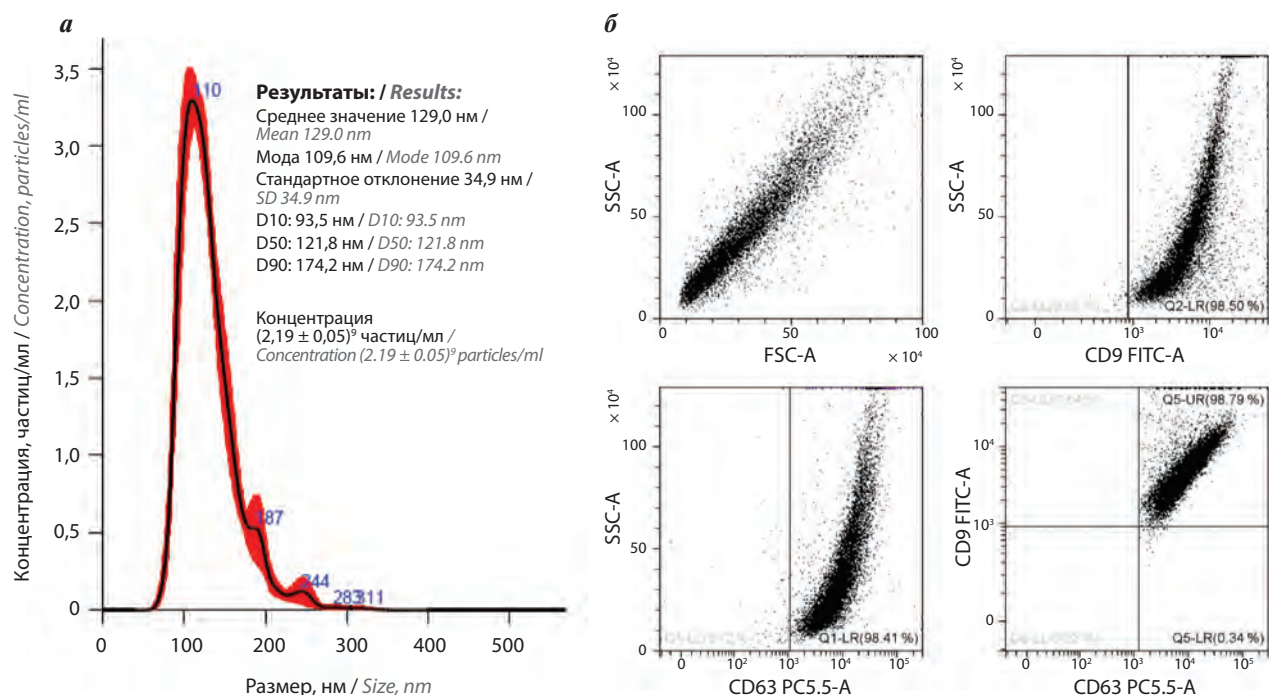


Рис. 1. Характеристика тотальной популяции внеклеточных нановезикул плазмы: а — репрезентативный результат оценки размера и концентрации (анализ траекторий наночастиц); б — репрезентативный результат анализа экспрессии поверхностных маркеров CD63, CD9 на поверхности везикул (проточная цитометрия)

Fig. 1. Characteristics of the entire population of plasma nano-sized extracellular vesicles: а — representative result of size and concentration measurement (analysis of nanoparticle trajectories); б — representative result of the analysis of expression of surface markers CD63 and CD9 on vesicles (flow cytometry)

ВНВ от других компонентов плазмы (мембранных образований, белковых комплексов, липопротеинов) был введен в целях снижения риска неспецифических межмолекулярных взаимодействий. Для сорбции ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ использовали МЧ, поверхность которых была функционализирована Апт: пространственная структура этой молекулы обеспечивала ее аффинное

взаимодействие с молекулой ПСМА и фиксацию ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ к поверхности МЧ [22]. Схема формирования комплекса МЧ-Апт и его селективного взаимодействия с ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ представлена на рис. 2. Необходимо учесть, что рис. 2 не отражает реальное содержание простатспецифических везикул в составе общей популяции ВНВ плазмы, которое можно лишь предполагать

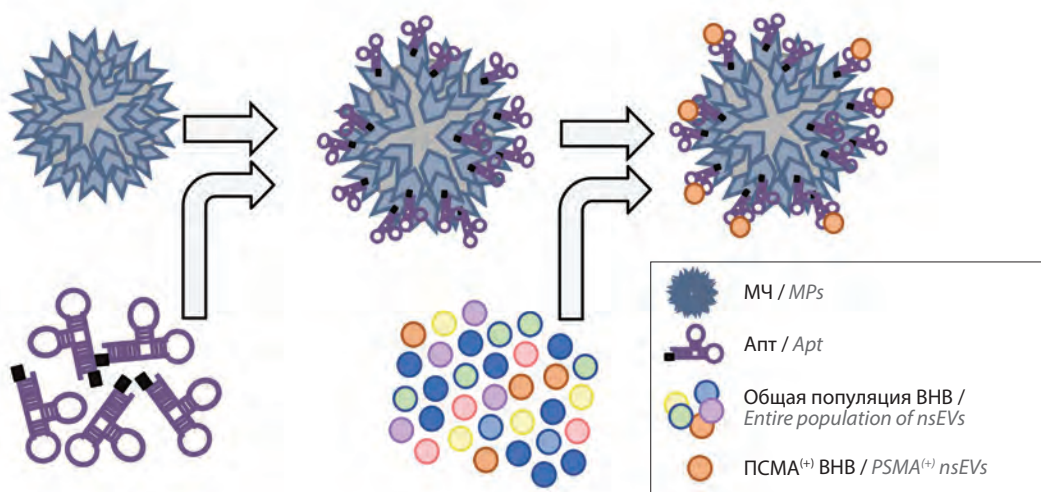


Рис. 2. Схема формирования комплекса МЧ-Апт и селективной сорбции отдельной популяции ВНВ и образования комплекса МЧ-Апт с ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ. Здесь и на рис. 3–6: МЧ — магнитные частицы; Апт — ДНК-аптамер; ВНВ — внеклеточные нановезикулы; ПСМА — простатический мембранный антиген

Fig. 2. Scheme demonstrating the MP-Apt complex formation and selective sorption of a specific nsEV population and binding between MP-Apt and PSMA⁽⁺⁾ nsEVs. Here and in fig. 3–6: MPs — magnetic particles; Apt — DNA-aptamer; nsEVs — nano-sized extracellular vesicles; PSMA — prostatic-specific membrane antigen

с учетом относительной массы предстательной железы, которая не превышает 0,03 % от массы тела здорового мужчины [23, 24].

Важным этапом исследования было подтверждение факта выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ. С учетом отсутствия специфических молекулярных маркеров и крайне низкой концентрации ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ непосредственная оценка эффективности их выделения технически невыполнима, поэтому были использованы методы косвенного анализа. В случае, если разработанная система выделения достаточно эффективна и позволяет выделить значимую фракцию ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ, содержание этих везикул в общей популяции должно снижаться и каждая последующая процедура выделения должна быть менее результативна. Оценка этого эффекта была проведена 2 путями.

Во-первых, везикулы были окрашены мембранотропным флуоресцентным красителем CM-Dil, и полуколичественная оценка ВНВ, фиксированных к комплексам МЧ-Апт, после 2 последовательных процедур выделения была проведена с помощью проточной цитометрии. Сорбцию ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ на МЧ-Апт выполняли в течение 16 ч, затем комплексы удаляли, а суспензию оставшихся ВНВ инкубировали со «свежими» комплексами МЧ-Апт. Результаты представлены на рис. 3. Так, после первого выделения количество положительных комплексов МЧ-Апт, т.е. комплексов, содержащих флуоресцентно-меченные ВНВ, составило 2,55 %. Эта цифра при сравнении, например, с результатами анализа CD63⁽⁺⁾ ВНВ (98,4 %, см. рис. 1)

отражает ожидаемо низкое содержание ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ в составе ВНВ плазмы. Результат повторного выделения из того же образца — 1,75 %. Существенное снижение (<70 %) эффективности выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ указывает на истощение этой фракции ВНВ.

Во-вторых, был проведен анализ содержания нескольких везикулярных маркеров (CD63, CD9, HSP70) и ПСМА в тотальной популяции ВНВ плазмы исходно, после 1 и после 2 процедур выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ. Перед нанесением на мембрану образцы были нормализованы по содержанию общего белка. На рис. 4 представлены фотографии мембран после проведения дот-блоттинга и результаты анализа интенсивности сигнала в среде ImageJ. Так, последовательное выделение ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ значимо не изменяло содержание везикулярных маркеров CD63, CD9, HSP70 в суспензии ВНВ плазмы, при этом наблюдалось очевидное снижение содержания ПСМА. Эти результаты подтвердили факт истощения специфической популяции ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ в суспензии везикул плазмы. Так, анализ везикул, фиксированных к комплексам МЧ-Апт, и везикулярных маркеров в составе суспензии ВНВ плазмы в ходе последовательных процедур выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ подтвердил эффективность разработанной технологии.

Анализ потенциально маркерных микроРНК в составе ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ. После разработки и валидации эффективности технологии выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ эти везикулы были выделены из всех образцов, включенных в исследование. Тотальная РНК была выделена

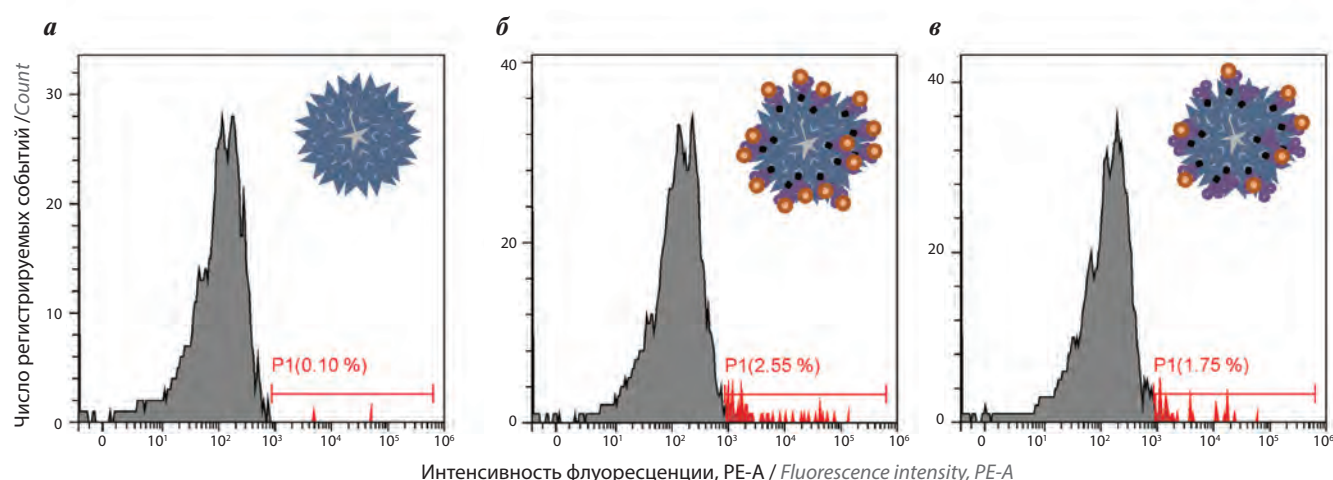


Рис. 3. Анализ интенсивности флуоресценции частиц после 2 последовательных раундов сорбции ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ (проточная цитометрия): а — МЧ до инкубации с ВНВ (отрицательный контроль); б — МЧ после одного раунда инкубации с общей популяцией ВНВ плазмы (флуоресцентный сигнал, отражающий количество адсорбированных ВНВ, детектируется на 2,55 % МЧ); в — после удаления комплексов МЧ-Апт и МЧ-Апт-ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ, суспензия ВНВ была повторно проинкубирована со свежими комплексами МЧ-Апт (флуоресцентный сигнал, отражающий количество адсорбированных ВНВ, детектируется на 1,75 % МЧ)

Fig. 3. Analysis of particle fluorescence intensity after 2 consecutive rounds of PSMA⁽⁺⁾ nsEV sorption (flow cytometry): а — MPs before incubation with nsEVs (negative control); б — MPs after one round of incubation with the entire population of plasma nsEVs (fluorescent signal reflecting the number of adsorbed nsEVs is detected in 2.55 % of MPs); в — after removing the MP-Apt and MP-Apt-PSMA⁽⁺⁾ nsEV complexes, the suspension of nsEVs was re-incubated with fresh MP-Apt complexes (fluorescent signal reflecting the number of adsorbed nsEVs is detected in 1.75 % of MPs)

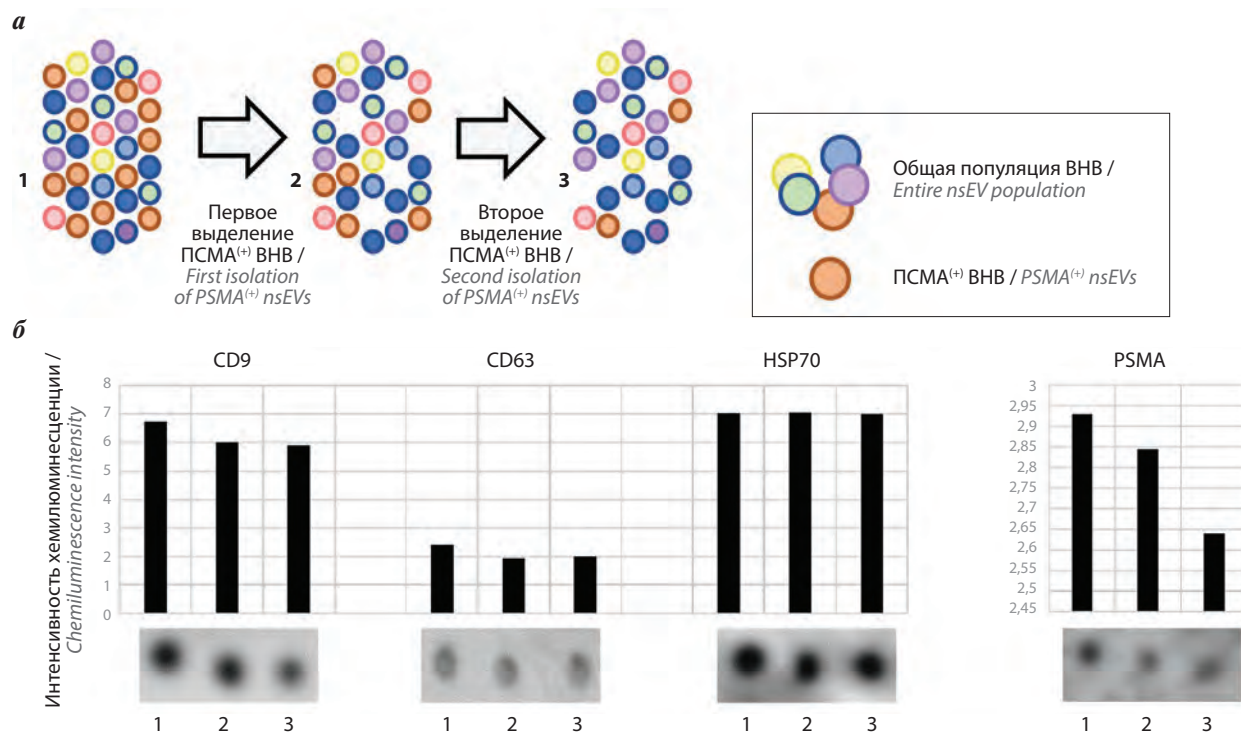


Рис. 4. Анализ концентрации везикулярных маркеров в суспензии ВНВ после 2 последовательных раундов сорбции PSMA⁽⁺⁾ ВНВ: а — схема истощения популяции PSMA⁽⁺⁾ ВНВ в процессе 2 раундов инкубации с комплексами МЧ-Ант; б — результаты анализа концентрации экзосомальных маркеров CD9, CD63, HSP70 и PSMA в суспензии ВНВ плазмы до (1), после 1 раунда (2) и после 2 последовательных раундов (3) выделения PSMA⁽⁺⁾ ВНВ. Представлены репрезентативные результаты дот-блоттинга и результаты анализа интенсивности сигнала хемилюминесценции с помощью программы ImageJ

Fig. 4. Concentration of vesicular markers in the nsEV suspension after 2 consecutive rounds of PSMA⁽⁺⁾ nsEV sorption: а — depletion of PSMA⁽⁺⁾ nsEV population during two rounds of incubation with MP-Apt complexes; б — concentration of exosomal markers CD9, CD63, HSP70 and PSMA in plasma nsEV suspension before (1), after one round (2), and after two consecutive rounds (3) of PSMA⁽⁺⁾ nsEV isolation. Representative results of dot-blotting and the intensity of chemiluminescence signal evaluated using the ImageJ software

из PSMA⁽⁺⁾ ВНВ и из общей популяции ВНВ каждого образца. Полуколичественная оценка концентрации 4 молекул микроРНК была выполнена методом ПЦР с обратной транскрипцией. На основании ранее проведенных исследований выбраны потенциально маркерные молекулы (miR-145, -221, -451a, -141). Молекула miR-93 была включена в исследование в качестве нормализатора на основании собственных данных и данных литературы [25]. Каждая реакция проведена в 3 повторах, значения Ct усреднены. Значение St для miR-93 действительно мало отличалось среди анализируемых образцов, что оправдало использование этой молекулы в качестве нормализатора. Отдельно был проведен анализ микроРНК в тотальной и PSMA⁽⁺⁾ фракциях ВНВ, на основании нормализованных стандартным методом ($G = 2^{(Ct(miR-93) - Ct(miR-X))}$) результатов определены средние для клинических групп значения. На рис. 5 представлены результаты для 2 клинических групп (РПЖ и контроль), полученные при анализе микроРНК из всех ВНВ плазмы и микроРНК из фракции PSMA⁽⁺⁾ ВНВ. Концентрации

выбранных для анализа микроРНК в PSMA⁽⁺⁾ ВНВ фракциях значительно превысили концентрации этих молекул в общей популяции ВНВ. Помимо этого, при анализе PSMA⁽⁺⁾ ВНВ наблюдалась более значимая вариативность внутри групп РПЖ и контроля, чем при анализе общей популяции ВНВ. Разница концентрации маркерных молекул, наблюдаемая между группами сравнения, была статистически значима лишь в случае анализа PSMA⁽⁺⁾ ВНВ, анализ микроРНК из общей популяции ВНВ плазмы не позволял выявить разницу между группами РПЖ и контроля. Оценка диагностической значимости анализа микроРНК из PSMA⁽⁺⁾ ВНВ проведена с помощью ROC-анализа (рис. 6). Как видно из рис. 6, во всех 4 случаях значение AUC было выше в случае анализа PSMA⁽⁺⁾ ВНВ по сравнению с результатами анализа общей популяции ВНВ плазмы.

Представленные результаты подтверждают гипотезу исследования: анализ отдельной популяции простатспецифической фракции ВНВ плазмы имеет больший диагностический потенциал, чем анализ общей популяции везикул.

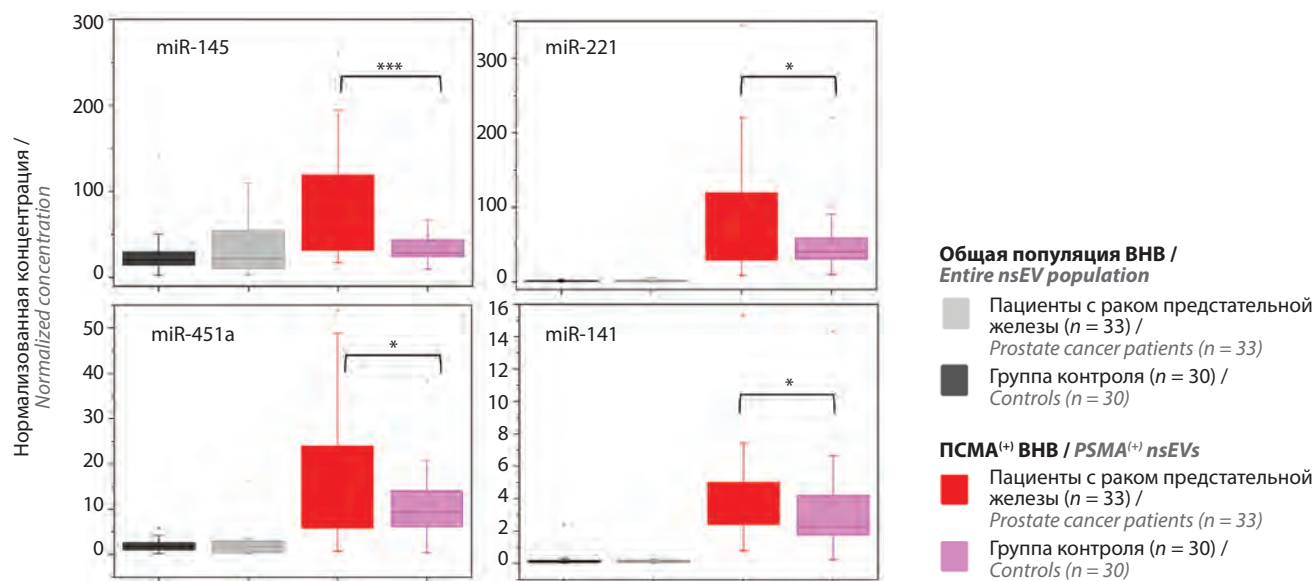


Рис. 5. Анализ концентрации отдельных микроРНК в ВНВ здоровых доноров и пациентов с раком предстательной железы. Проведено независимое исследование 2 популяций ВНВ: общей и ПСА(+) ВНВ. Результаты анализа отдельных образцов нормализованы относительно miR-93, рассчитаны средние значения для групп рака предстательной железы (n = 33) и контроля (n = 30). Оценка статистической значимости наблюдаемых различий проведена методом Манна–Уитни. *p < 0,05; ***p < 0,0005

Fig. 5. Concentration of some miRNAs in nsEVs of healthy donors and prostate cancer patients. We performed an independent examination of two nsEV populations: entire and PSMA(+) nsEVs. The results of individual samples were normalized against miR-93; medians were calculated for prostate cancer patients (n = 33) and controls (n = 30). The significance of differences was calculated using the Mann–Whitney U-test. *p < 0.05; ***p < 0.0005

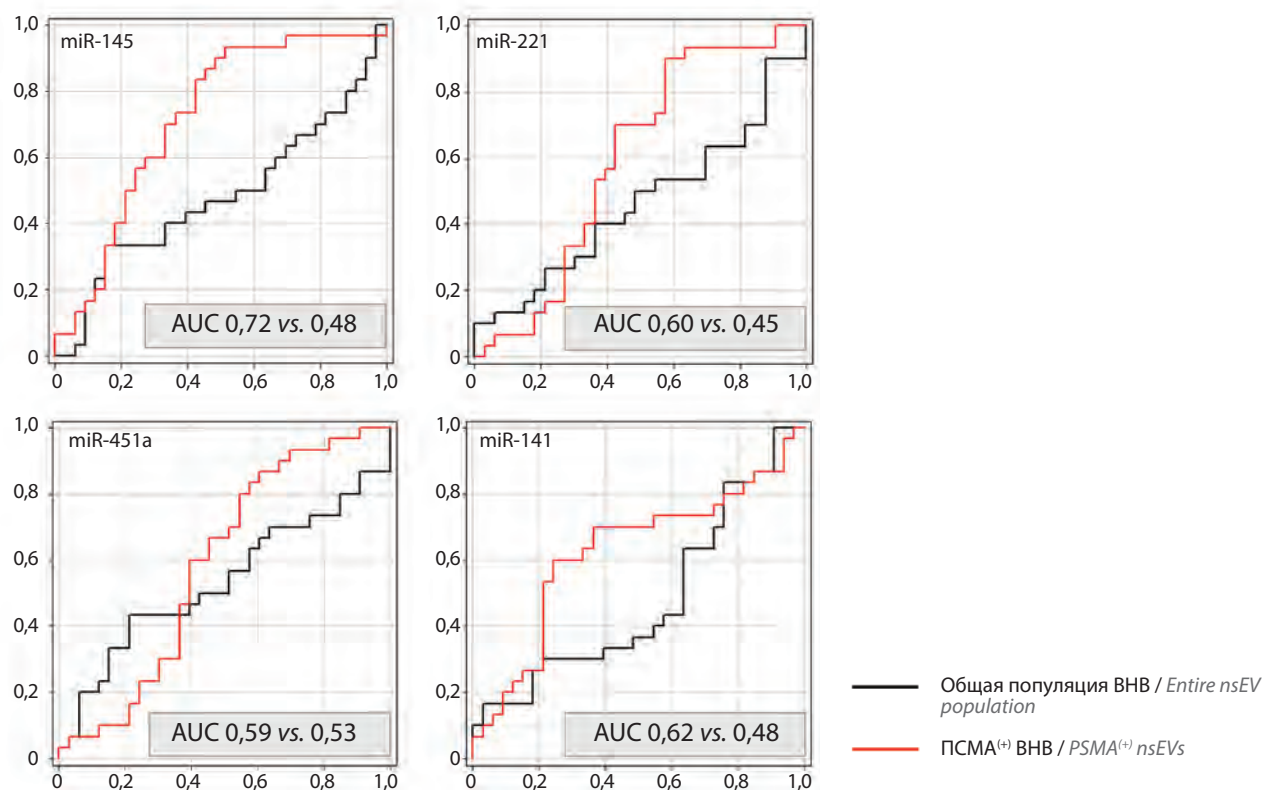


Рис. 6. Оценка диагностической значимости анализа микроРНК в ВНВ здоровых доноров и пациентов с раком предстательной железы. Методом ROC-анализа проведена оценка диагностической значимости результатов анализа 4 молекул микроРНК в 2 популяциях ВНВ: общей и ПСА(+) ВНВ. AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 6. Diagnostic accuracy of microRNA analysis in nsEVs of healthy controls and prostate cancer patients. ROC analysis was used to assess performance characteristics of 4 miRNAs in two nsEV populations: entire and PSMA(+) nsEVs. AUC – area under the ROC curve

Показатели диагностической значимости анализа отдельных микроРНК в простатспецифической мембранной антиген-положительной фракции внеклеточных нановезикул

Performance characteristics of the analysis of individual microRNAs in prostate-specific membrane antigen-positive fraction of nano-sized extracellular vesicles

Показатель Parameter	miR-145	miR-221	miR-451a	miR-141
Чувствительность Sensitivity	48,48	42,42	45,45	75,76
Специфичность Specificity	93,33	90,0	80,0	60,0
Положительное предиктивное значение Positive predictive value	88,89	82,35	71,43	67,57
Отрицательное предиктивное значение Negative predictive value	62,22	58,70	57,14	69,23
Диагностическая точность Diagnostic accuracy	69,84	65,08	61,90	68,25

В целях более детальной оценки диагностической значимости анализа выбранных микроРНК в ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ проведен расчет основных показателей (см. таблицу). Расчеты выполнены при определенных значениях cut-off результатов ПЦР с обратной транскрипцией, выбор которых позволяет оптимизировать сочетание показателей диагностической специфичности/чувствительности и положительного/отрицательного предиктивного значения. Анализ одной молекулы микроРНК, например miR-145, в ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ обеспечивает 93 % диагностической специфичности при всего 48 % чувствительности. При указанных параметрах диагностической значимости разработанный метод может быть успешно применен на этапе выбора диагностической тактики для пациентов, у которых значение общего ПСА находится в «серой» зоне (4–10 нг/мл) и целесообразность проведения биопсии неочевидна.

Обсуждение

В рамках исследования разработана технология выделения ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ, доказана возможность повышения диагностической ценности анализа микроРНК в этой фракции везикул по сравнению с общей популяцией ВНВ плазмы. Эта технология может быть использована для создания нового метода диагностики РПЖ, который должен иметь существенно более высокую диагностическую специфичность, чем традиционные методы анализа уровня ПСА плазмы. Однако для эффективного применения этой технологии требуются решения 2 задачи. Во-первых, ПСМА не является абсолютно простатспецифическим белком. Менее активная, чем в предстательной железе, экспрессия ПСМА детектируется в клетках почек, тонкого кишечника, слюнных желез [26]. В рамках данной

работы этот маркер был использован в качестве модели. Поэтому для повышения эффективности технологии выделения простатспецифических ВНВ необходимо найти более (абсолютно) специфические мембранные маркеры клеток предстательной железы. Кроме этого, создание и использование одновременно нескольких лигандов (антител или аптамеров) к разным тканеспецифическим мембранным белкам могут повысить эффективность выделения простатспецифических везикул. Во-вторых, правильный выбор маркерных молекул микроРНК, изменение содержания которых в клетках предстательной железы и простатспецифических ВНВ связано с развитием РПЖ, должен быть основан на широком профайлинговом анализе, проведенном на относительно большой коллекции биологического материала тем же методом, который предполагается для использования в диагностической системе. В рамках данной работы выбор потенциально маркерных молекул был сделан отчасти эмпирически, так как стояла задача показать их более высокое содержание в ПСМА⁽⁺⁾ фракции ВНВ. Однако сравнительный анализ 7 технологий ПЦР с обратной транскрипцией микроРНК (miRCury (Exiqon), OpenArray (Life Technologies), TaqMan Cards (Life Technologies), TaqMan Cards preAmp (Life Technologies), miScript (QIAGEN), qScript (Quanta BioSciences) и SmartChip (WaferGen)) продемонстрировал крайне низкую воспроизводимость результатов: лишь для 3 % молекул все методы показали сходные результаты [27]. Зависимость результатов анализа микроРНК от использованного сочетания технологий выделения, обратной транскрипции и ПЦР является известным фактом. Поэтому для создания эффективного метода диагностики РПЖ, основанного на анализе микроРНК в ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ, необходимо провести оценку

широкой панели потенциально маркерных молекул с использованием описанной в данной работе технологии. Теоретически метод диагностики, основанный на анализе микроРНК в простатспецифической фракции ВНВ плазмы, должен быть существенно более специфичен, чем определение уровня ПСА. Однако для достоверной сравнительной оценки 2 методов и разработки алгоритма их оптимального сочетания необходимо провести масштабное клиническое исследование.

Заключение

Специфическая фракция ВНВ, секретируемых клетками предстательной железы, может быть выделена из общей популяции ВНВ плазмы с помощью МЧ, поверхность которых функционализирована Апт, связывающим ПСМА в мембране везикул. Анализ микроРНК в составе ПСМА⁽⁺⁾ ВНВ более эффективен, чем анализ тех же молекул в общей популяции ВНВ плазмы. Разработанная технология может быть использована для создания нового метода диагностики РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu T., Mendes D.E., Berkman C.E. Functional prostate-specific membrane antigen is enriched in exosomes from prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2014;44(3):918–22. DOI: 10.3892/ijo.2014.2256.
- Potter S.R., Partin A.W. Tumor markers: an update on human kallikrein 2. *Rev Urol* 2000;2(4):221–2.
- Duffy M.J. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):326–39. DOI: 10.1515/ccm-2019-0693.
- Basch E., Oliver T.K., Vickers A. et al. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2012;30(24):3020–5. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3441.
- Мерабишвили М.В. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть 1. Под ред. Ю.А. Шербука. СПб.: Коста, 2011. 329 с. [Merabishvili M.V. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 1. Ed.: Yu.A. Shcherbuk. Saint-Petersburg: Costa, 2011. 329 p. (In Russ.)].
- Мерабишвили М.В. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть 2. Под ред. Ю.А. Шербука. СПб.: Коста, 2011. 406 с. [Merabishvili M.V. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 2. Ed.: Yu.A. Shcherbuk. Saint-Petersburg: Costa, 2011. 406 p. (In Russ.)].
- Luu H.N., Lin H.Y., Sørensen K.D. et al. miRNAs associated with prostate cancer risk and progression. *BMC Urol* 2017;17(18). DOI: 10.1186/s12894-017-0206-6.
- Al-Kafaji G., Said H.M., Alam M.A., Al Naieb Z.T. Blood-based microRNAs as diagnostic biomarkers to discriminate localized prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and allow cancer-risk stratification. *Oncol Lett* 2018;16(1):1357–65. DOI: 10.3892/ol.2018.8778.
- Bryzgunova O.E., Zaporozhchenko I.A., Lekchnov E.A. et al. Data analysis algorithm for the development of extracellular miRNA-based diagnostic systems for prostate cancer. *PLoS One* 2019;14(4):e0215003. DOI: 10.1371/journal.pone.0215003.
- Konoshenko M.Y., Lekchnov E.A., Bryzgunova O.E. et al. The Panel of 12 cell-free microRNAs as potential biomarkers in prostate neoplasms. *Diagnostics* 2020;10(1):38. DOI: 10.3390/diagnostics10010038.
- Abramovic I., Ulapec M., Katusic Bojanac A. et al. miRNA in prostate cancer: challenges toward translation. *Epigenomics* 2020;12(6):543–58. DOI: 10.2217/epi-2019-0275.
- Sohel M.H. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges. *Ach Life Sci* 2016;10(2):175–86. DOI: 10.1016/j.als.2016.11.007.
- Tutrone R., Donovan M.J., Torkler P. et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate (IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(4):607–14. DOI: 10.1038/s41391-020-0237-z.
- Ruiz-Plazas X., Altuna-Coy A., Alves-Santiago M. et al. Liquid biopsy-based exo-oncomiRNAs can predict prostate cancer aggressiveness. *Cancers* 2021;13(2):250. DOI: 10.3390/cancers13020250.
- Valentino A., Reclusa P., Sirera R. et al. Exosomal microRNAs in liquid biopsies: future biomarkers for prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2017;19(6):651–7. DOI: 10.1007/s12094-016-1599-5.
- Li W., Dong Y., Wang K.J. et al. Plasma exosomal miR-125a-5p and miR-141-5p as non-invasive biomarkers for prostate cancer. *Neoplasia* 2021;67(06):1314–8. DOI: 10.4149/neo_2020_191130N1234.
- Slyusarenko M., Nikiforova N., Sidina E. et al. Formation and evaluation of a two-phase polymer system in human plasma as a method for extracellular nanovesicle isolation. *Polymers* 2021;13(3):458. DOI: 10.3390/polym13030458.
- Bouchelouche K., Tagawa S.T., Goldsmith S.J. et al. PET/CT imaging and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Sem Nucl Med* 2011;41(1):29–44. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.08.005.
- Kim D., Jeong Y.Y., Jon S. A drug-loaded aptamer – gold nanoparticle bioconjugate for combined CT imaging and therapy of prostate cancer. *ACS Nano* 2010;4(7):3689–96. DOI: 10.1021/nn901877h.
- Mizutani K., Terazawa R., Kameyama K. et al. Isolation of prostate cancer-related exosomes. *Anticancer Res* 2014;34(7):3419–23.
- Brett S.I., Lucien F., Guo C. et al. Immunoaffinity based methods are superior to kits for purification of prostate derived extracellular vesicles from plasma samples. *Prostate* 2017;77(13):1335–43. DOI: 10.1002/pros.23393.
- Brett S.I., Lucien F., Guo C. et al. Immunoaffinity based methods are superior to kits for purification of prostate derived extracellular vesicles from plasma samples. *Prostate* 2017;77(13):1335–43. DOI: 10.1002/pros.23393.
- Walpole S.C., Prieto-Merino D., Edwards P. et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health* 2012;12(1):439. DOI: 10.1186/1471-2458-12-439.
- Leissner K.H., Tisell L.E. The weight of the human prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1979;13(2):137–42. DOI: 10.3109/00365597909181168.
- Song J., Bai Z., Han W. et al. Identification of suitable reference genes for qPCR analysis of serum microRNA in gastric cancer patients. *Dig Dis Sci* 2012;57(4):897–904. DOI: 10.1007/s10620-011-1981-7.
- The Human Protein Atlas. Available at: <https://www.proteinatlas.org>.
- Mestdagh P., Hartmann N., Baeriswyl L. et al. Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. *Nat Methods* 2014;11(8):809–15. DOI: 10.1038/nmeth.3014.

Вклад авторов

Л.М. Забегина: разработка методологии, сбор и анализ данных, написание текста рукописи;
Н.С. Никифорова, И.В. Назарова, М.С. Князева, Е.В. Цырлина, С.А. Рева, А.К. Носов: анализ данных;
А.М. Малек: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

L.M. Zabagina: developed the study methodology, performed data collection and analysis, article writing;
N.S. Nikiforova, I.V. Nazarova, M.S. Knyazeva, E.V. Tsyrlina, S.A. Reva, A.K. Nosov: analysis of the data;
A.M. Malek: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Забегина / L.M. Zabagina: <https://orcid.org/0000-0003-0827-1641>
Н.С. Никифорова / N.S. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0001-7464-4237>
И.В. Назарова / I.V. Nazarova: <https://orcid.org/0000-0002-6812-3088>
М.С. Князева / M.S. Knyazeva: <https://orcid.org/0000-0002-5064-2234>
Е.В. Цырлина / E.V. Tsyrlina: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>
С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
А.М. Малек / A.M. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование было проведено в рамках государственного задания «Разработка тест-системы для малоинвазивной ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения рака предстательной железы» (AAAA-A18-118032890186-5).

Financing. This study was funded within the state program “Development of a test system for minimally invasive early diagnosis of prostate cancer and monitoring of treatment efficacy” (AAAAA-A18-118032890186-5).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» 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. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 13.05.2021. **Принята к публикации:** 03.11.2021.

Article submitted: 13.05.2021. **Accepted for publication:** 03.11.2021.

Прогностическая значимость потери гетерозиготности генов *PTEN*, *RB1* и *BRCA2* у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

А.В. Арнаутков, А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, С.А. Рева, С.Б. Петров, С.В. Орлов

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

Контакты: Александр Валерьевич Арнаутков av-arnautov@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы – наиболее часто встречающееся заболевание среди злокачественных поражений органов мочеполового тракта, занимающее 2-е место в структуре смертности мужчин от онкологической патологии. При этом популяция пациентов с раком предстательной железы является неоднородной: у части пациентов заболевание не требует активного лечения, в то время как у других оно быстро прогрессирует с формированием кастрационно-резистентного метастатического рака. Поэтому на сегодняшний день поиск новых прогностических маркеров, уточняющих классические предиктивные системы, остается актуальным.

Цель исследования – изучение прогностической значимости потери гетерозиготности генов *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 52 пациента с раком предстательной железы. У 31 (59,6 %) больного диагностирована локализованная (T1–2N0M0), у 21 (40,4 %) – местно-распространенная (T3a–bN0/1M0) форма рака. Всем пациентам выполнена радикальная простатэктомия, после чего определялось наличие аберраций исследуемых генов в операционном и биопсийном материалах. Детекцию делеций в исследуемых генах проводили с помощью метода мультиплексного анализа лигированных проб.

Результаты. У 13 (25,0 %) пациентов в послеоперационном материале выявлена делеция гена *PTEN*, у 6 (11,5 %) – делеция гена *RB1*, у 1 (1,9 %) – делеция гена *BRCA2*. При этом у пациентов с потерей гетерозиготности *PTEN* чаще встречались перинеуральная инвазия ($p = 0,01$) и поражение лимфатических узлов ($p = 0,0003$). Делеция гена *RB1* ассоциирована с более частым выявлением низкодифференцированной опухоли ($p = 0,013$), крибриформного компонента роста ($p = 0,002$), а также с инвазией в перипростатическую клетчатку ($p = 0,005$).

Заключение. Определение потери гетерозиготности генов *PTEN* и *RB1* является перспективным инструментом уточнения прогноза заболевания, что в дальнейшем позволит более точно стратифицировать пациентов на группы риска биохимического рецидива.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярно-генетический маркер, *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*

Для цитирования: Арнаутков А.В., Мусаелян А.А., Назаров В.Д. и др. Прогностическая значимость потери гетерозиготности генов *PTEN*, *RB1* и *BRCA2* у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Онкоурология 2021;17(4):76–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-76-84.

Prognostic significance of *PTEN*, *RB1* and *BRCA2* gene loss in patients with localized and locally advanced prostate cancer

A.V. Arnautov, A.A. Musaelyan, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, S.A. Reva, S.B. Petrov, S.V. Orlov

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

Contacts: Aleksandr Valer'evich Arnautov av-arnautov@yandex.ru

Background. Prostate cancer is the most common malignant condition among oncological diseases of the genitourinary tract, which occupies the second place in male mortality from malignant neoplasms. At the same time, population of patients with prostate cancer is heterogeneous: in some patients, the disease does not require active treatment, while in others it progresses rapidly with the formation of metastatic castration-resistant prostate cancer. Therefore, the search for new predictive markers remains relevant.

Objective. Analysis of the prognostic significance of the loss of heterozygosity of *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1* and *BRCA2* genes in patients with localized and locally advanced prostate cancer.

Materials and methods. The study included 52 patients with prostate cancer, 31 (59.6 %) of whom had a localized form (T1–2N0M0), and 21 (40.4 %) – locally advanced (T3a–bN0/1M0). All patients underwent radical prostatectomy, followed by genotyping of postoperative and biopsy specimens to determine genetic alterations in the studied genes. Detection of deletions in the studied genes was carried out using the method of multiplex ligation-dependent probe amplification.

Results. In 13 (25.0 %) patients in the postoperative specimen was detected deletion of *PTEN* gene, in 6 (11.5 %) – deletion of *RB1* gene, and in 1 (1.9 %) – deletion of *BRCA2* gene. At the same time, patients with loss of *PTEN* heterozygosity were more likely to have perineural invasion ($p = 0.01$) and lymph node involvement ($p = 0.0003$). Deletion of *RB1* gene is associated with more frequent detection of high-grade tumors ($p = 0.013$), cribriform growth component ($p = 0.002$), and invasion of the periprostatic tissue ($p = 0.005$).

Conclusion. Detection of loss of heterozygosity of *PTEN* and *RB1* genes is a promising tool for clarifying the prognosis of the disease, which in the future will allow more accurately stratify patients into risk groups for biochemical relapse.

Key words: prostate cancer, molecular genetic marker, *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*

For citation: Arnautov A.V., Musaelyan A.A., Nazarov V.D. et al. Prognostic significance of *PTEN*, *RB1* and *BRCA2* gene loss in patients with localized and locally advanced prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-76-84.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужской популяции [1]. Несмотря на прогресс в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы, смертность в России остается высокой – 12 случаев на 100 тыс. населения [2]. РПЖ представляет собой крайне гетерогенное заболевание, в связи с чем на первый план в выборе тактики лечения выходят инструменты определения прогноза течения заболевания. Согласно зарубежным и отечественным рекомендациям обязательным компонентом в диагностическом алгоритме является стратификация пациентов по группам риска биохимического рецидива с использованием классификаций NCCN (Национальной сети по борьбе с раком), EAU (Европейской ассоциации урологов), RUSSCO (Российского общества клинической онкологии) и др. Данные классификации основаны на оценке группы градации Глисона, распространенности опухоли (категория Т), количестве положительных столбцов в биоптате, уровне простатического специфического антигена и наличии факторов риска. Однако точность прогноза при использовании указанных классификаций не является идеальной (С-индекс 0,73–0,77) [3]. Кандидатам на активное наблюдение, определенным с использованием данных классификаций, может потребоваться более интенсивное лечение. Кроме этого, в 14–30 % случаев при морфологической оценке материала после радикальной простатэктомии (РПЭ) происходит модификация группы градации до клинически значимого РПЖ по сравнению с биопсийным материалом [4].

Таким образом, для более точной стратификации риска биохимического рецидива существует необходимость поиска маркеров, позволяющих дополнить

существующие инструменты оценки прогноза. Возможным решением данной проблемы стало активное изучение молекулярной биологии РПЖ, что привело к появлению различных молекулярно-генетических маркеров.

Одним из наиболее перспективных маркеров является потеря гетерозиготности гена *PTEN*. Делеция в гене *PTEN* – наиболее распространенная соматическая абберация при РПЖ [5]. Абберация в данном гене обуславливает стимуляцию пролиферации и миграцию опухолевых клеток, а также ингибирование сигнального пути андрогеновых рецепторов (AR). Последняя особенность опухоли служит причиной резистентности к андроген-депривационной терапии у пациентов с РПЖ [6]. Другим не менее важным молекулярно-генетическим маркером может служить потеря гетерозиготности генов *RB1*, *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2*. Делеции генов *RB1* и *TP53* также приводят к AR-независимой клеточной выживаемости [7]. Было показано, что гены *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в развитии и прогрессировании РПЖ путем ко-регуляции AR и соответствующего сигнального пути [8]. Данные изменения наиболее изучены и характерны для метастатического процесса, в отличие от локализованных форм заболевания.

Цель исследования – изучение прогностической значимости потери гетерозиготности генов *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Материалы и методы

В период с января 2018 по декабрь 2019 г. на базе отделения онкоурологии НИЦ урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 52 пациентам

с гистологически верифицированным РПЖ была выполнена РПЭ. Медиана времени наблюдения составила 17,8 мес. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала и клинических данных, проведение молекулярно-генетического исследования, а также выполнение РПЭ. Кли-

нико-эпидемиологические данные пациентов представлены в табл. 1.

Для верификации РПЖ всем пациентам была выполнена системная трансректальная 12-точечная биопсия с 2 дополнительными таргетными столбцами (когнитивная магнитно-резонансная fusion-биопсия). Пациенты получили хирургическое лечение в объеме

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в исследование ($n = 52$)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients included in the study ($n = 52$)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (интерквартильный размах), лет Median age (interquartile range), years	66 (62–71)
Медиана уровня простатического специфического антигена (интерквартильный размах), нг/мл Median prostate-specific antigen (interquartile range), ng/ml	9,8 (5,8–15,7)
Уровень простатического специфического антигена, n (%): Prostate-specific antigen, n (%):	
<10 нг/мл <10 ng/ml	26 (50)
10–20 нг/мл 10–20 ng/ml	23 (44,2)
>20 нг/мл >20 ng/ml	3 (5,8)
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP (послеоперационная оценка), n (%): Histological tumor grading according to the ISUP classification (postoperative evaluation), n (%):	
1 (3 + 3)	13 (25,0)
2 (3 + 4)	12 (23,1)
3 (4 + 3)	16 (30,8)
4 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	3 (5,8)
5 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	8 (15,4)
Распространенность опухоли (категория T), n (%): Tumor extension (category T), n (%):	
T1–2a	5 (9,6)
T2b–T2c	32 (61,5)
T3a	7 (13,5)
T3b–T4	8 (15,4)
Вовлеченность лимфатических узлов (категория N), n (%): Lymph node involvement (category N), n (%):	
pN0	42 (80,8)
pN1	10 (19,2)
Группа риска рецидива по классификации NCCN, n (%): NCCN recurrence risk group, n (%):	
очень низкий very low	0
низкий low	2 (3,9)
благоприятный промежуточный intermediate favorable	12 (23,1)
неблагоприятный промежуточный intermediate unfavorable	14 (26,9)
высокий high	11 (21,2)
очень высокий very high	13 (25,0)

Примечание. ISUP — Международное общество урологических патологов; NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком.
Note. ISUP — International Society of Urological Pathology; NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

лапароскопической или экстраперитонеальной видео-эндоскопической РПЭ. Всем пациентам группы высокого риска, а также группы промежуточного риска с вероятностью поражения лимфатических узлов >5 % по номограмме Briganti выполняли двухстороннюю расширенную лимфаденэктомию.

Клиническое и патоморфологическое стадирование проводили согласно системе American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8-е издание). Группу риска биохимического рецидива определяли в соответствии с рекомендациями NCCN. Для оценки местной распространенности проводили пальцевое ректальное исследование, определяли процент поражения биопсийного столбца клетками аденокарциномы и выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Также проводили оценку первичной опухоли в соответствии с критериями PI-RADS v2. Наличие отдаленных метастазов исключали с помощью остеосцинтиграфии, компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии органов малого таза в зависимости от группы риска биохимического рецидива.

Мультиплексный анализ лигированных проб (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли молекулярно-генетическое исследование наличия делеций генов *PTEN*, *RB1*, *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2* как в биопсийных, так и в операционных образцах. ДНК выделяли из блоков тканей, фиксированных формалином и залитых парафином. Для увеличения количества опухолевого материала, в частности в биопсийных образцах, проводили ручную макродиссекцию. Экстракцию ДНК осуществляли с использованием набора QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя.

MLPA-анализ наличия делеций в исследуемых генах проводили с использованием 100 нг ДНК, разведенной в 5 мкл ТЕ-буфера, и коммерческого набора SALSA MLPA KIT P294 Tumour-loss (MRC Holland, Нидерланды) согласно инструкции производителя. MLPA-продукт идентифицировали и количественно оценивали с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied

Biosystems, США). Полученные данные были проанализированы с применением программного обеспечения Coffalyser.Net (MRC Holland, Нидерланды). Определение делеций осуществляли путем сравнения каждого фрагмента между исследуемым и референтным образцом. Последний представлял собой ДНК, которая была выделена из парафинового блока, полученного от пациента с гистологически верифицированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы и отсутствием неопластических изменений. В соответствии с инструкцией к используемому набору MLPA для гетерозиготной делеции было установлено пороговое значение <0,7, для гомозиготной делеции — на уровне 0.

Статистический анализ. Сравнение качественных признаков проводили согласно критерию Пирсона (χ^2 -тест). С помощью U-теста Манна–Уитни определяли значимость различий между группами по количественным признакам. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism (версия 8.0.1; GraphPad Software Inc., США).

Результаты

По результатам молекулярно-генетического анализа образцов, полученных от пациентов при проведении РПЭ по поводу РПЖ, в 13 (25,0 %) случаях в послеоперационном материале выявлена делеция гена *PTEN*, в 6 (11,5 %) — делеция гена *RB1*, в 1 (1,9 %) — делеция гена *BRCA2*. Ни в одном из исследуемых образцов не обнаружены aberrации генов *TP53* и *BRCA1*. Результаты MLPA-анализа в зависимости от распространенности РПЖ представлены в табл. 2. На рисунке приведен пример выявления aberrаций методом MLPA на примере делеции гена *PTEN*.

Делеция гена *PTEN*. При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала перинеуральная инвазия обнаружена у 76,9 % ($n = 10$) пациентов с делецией *PTEN* (*PTENmut*) и лишь у 35,9 % ($n = 14$) пациентов с «диким» типом данного гена (*PTENwt*) ($p = 0,01$). При этом у пациентов группы *PTENmut* значительно

Таблица 2. Распределение генетических aberrаций в зависимости от распространенности процесса

Table 2. Distribution of genetic aberrations depending on the tumor extension

Делеция гена Gene deletion	Локализованный рак ($n = 31$), n (%) Localized cancer ($n = 31$), n (%)	Местно-распространенный ($n = 21$), n (%) Locally advanced ($n = 21$), n (%)	p
<i>PTEN</i>	5 (16,1)	8 (38,1)	0,073
<i>RB1</i>	2 (6,5)	4 (19,0)	0,163
<i>PTEN</i> , <i>RB1</i>	0	2 (6,5)	0,079
<i>BRCA2</i>	0	1 (4,8)	0,219



Выявление делеции гена *PTEN* методом мультиплексного анализа лигированных проб: а — без делеции гена *PTEN*; б — наличие делеции гена *PTEN*
 Detection of *PTEN* gene deletion by multiplex ligation-dependent probe amplification analysis: а — absence of *PTEN* deletion; б — presence of *PTEN* deletion

чаще выявляли поражение лимфатических узлов по сравнению с группой *PTEN*wt (53,8 % против 7,7 %; $p = 0,0003$). Также отмечено, что пациенты с *PTEN*mut, в отличие от пациентов с *PTEN*wt, значительно чаще были отнесены к группе высокого и очень высокого риска биохимического рецидива по классификации NCCN: 76,9 % ($n = 10$) против 35,9 % ($n = 14$)

соответственно ($p = 0,01$). Разница в увеличении группы градации до клинически значимого рака после операции между группами *PTEN*mut и *PTEN*wt оказалась статистически незначима ($p = 0,222$). Патоморфологические характеристики пациентов в зависимости от наличия генетических aberrаций в генах *PTEN* и *RB1* указаны в табл. 3.

Таблица 3. Клинико-патоморфологические характеристики пациентов в зависимости от наличия генетических aberrаций

Table 3. Clinical and pathomorphological characteristics of patients depending on the presence of genetic aberrations

Характеристика Characteristic	Статус гена <i>PTEN</i> <i>PTEN</i> gene status		<i>p</i>	Статус гена <i>RB1</i> <i>RB1</i> gene status		<i>p</i>
	делеция ($n = 13$) deletion ($n = 13$)	«дикий» тип ($n = 39$) wild type ($n = 39$)		делеция ($n = 6$) deletion ($n = 6$)	«дикий» тип ($n = 46$) wild type ($n = 46$)	
Средний уровень простатического специфического антигена, нг/мл Mean prostate-specific antigen, ng/ml	13,05	10,68	0,361	21,97	9,88	0,0003
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP, n (%): Histological tumor grading according to the ISUP classification, n (%):						
1	2 (15,4)	11 (28,2)	0,357	0	13 (28,3)	0,133
2	1 (7,7)	11 (28,2)	0,129	0	12 (26,1)	0,154
3	5 (38,5)	11 (28,2)	0,488	2 (33,3)	14 (30,4)	0,888
4	1 (7,7)	2 (5,1)	0,729	1 (16,7)	2 (4,3)	0,224
5	4 (30,8)	4 (10,3)	0,076	3 (50,0)	5 (10,9)	0,013

Окончание табл. 3
End of table 3

Характеристика Characteristic	Статус гена <i>PTEN</i> <i>PTEN</i> gene status		<i>p</i>	Статус гена <i>RB1</i> <i>RB1</i> gene status		<i>p</i>
	делеция (<i>n</i> = 13) deletion (<i>n</i> = 13)	«дикий» тип (<i>n</i> = 39) wild type (<i>n</i> = 39)		делеция (<i>n</i> = 6) deletion (<i>n</i> = 6)	«дикий» тип (<i>n</i> = 46) wild type (<i>n</i> = 46)	
Крибриформный рост, <i>n</i> (%) Cribriform growth, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	2 (5,1)	0,729	2 (33,3)	1 (2,2)	0,002
Перинеуральная инвазия, <i>n</i> (%) Perineural invasion, <i>n</i> (%)	10 (76,9)	14 (35,9)	0,01	5 (83,3)	19 (41,3)	0,052
Лимфоваскулярная инвазия, <i>n</i> (%) Lymphovascular invasion, <i>n</i> (%)	2 (15,4)	5 (12,8)	0,807	2 (33,3)	5 (10,9)	0,129
pN+, <i>n</i> (%)	7 (53,8)	3 (7,7)	0,0003	3 (50,0)	7 (15,2)	0,042
Инвазия в клетчатку (pT3a), <i>n</i> (%) Extracapsular extension (pT3a), <i>n</i> (%)	1 (7,7)	6 (15,4)	0,479	3 (50,0)	4 (8,7)	0,005
Положительный край, <i>n</i> (%) Positive margin, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	4 (10,3)	0,791	0	5 (10,9)	0,396
Рак предстательной железы высокого и очень высокого риска, <i>n</i> (%) High and very high risk prostate cancer, <i>n</i> (%)	10 (76,9)	14 (35,9)	0,01	6 (100)	18 (39,1)	0,005
Увеличение группы градации до клинически значимого рака (ISUP ≥ 2), <i>n</i> (%) Upgrading to clinically significant cancer (ISUP ≥ 2), <i>n</i> (%)	1 (7,7)	9 (23,1)	0,222	1 (16,7)	9 (19,6)	0,863
Биохимический рецидив, <i>n</i> (%) Biochemical recurrence, <i>n</i> (%)	3 (23,1)	5 (12,8)	0,374	2 (33,3)	6 (13,0)	0,195

Примечание. ISUP — Международное общество урологических патологов; pN+ — поражение лимфатических узлов по данным патоморфологического исследования.

Note. ISUP — International Society of Urological Pathology; pN+ — confirmed lymph node involvement.

Делеция гена *RB1*. Наличие соматической аберрации гена *RB1* ассоциировано с более высоким предоперационным уровнем простатического специфического антигена. Данный показатель у пациентов с делецией *RB1* (*RB1*mut) и пациентов с «дикий» типом гена *RB1* (*RB1*wt) составил 21,9 и 9,9 нг/мл соответственно ($p = 0,0003$). Кроме этого, выявлена ассоциация делеции гена *RB1* с рядом неблагоприятных патоморфологических паттернов. У пациентов с *RB1*mut чаще встречалась опухоль группы градации 5 по классификации ISUP (Международного общества урологических патологов) ($p = 0,013$). Также потеря гетерозиготности гена *RB1* была ассоциирована с наличием крибриформного компонента роста аденокарциномы ($p = 0,002$). Помимо патоморфологических особенностей у пациентов с делецией гена *RB1* выявлены различия в распространенности первичного очага. Так, инвазия в перипростатическую клетчатку отмечена у 50 % пациентов группы *RB1*mut и лишь у 8,7 %

группы *RB1*wt ($p = 0,005$). Поражение лимфатических узлов также чаще отмечалось у пациентов группы *RB1*mut по сравнению с пациентами группы *RB1*wt (50 % против 15,2 %; $p = 0,042$).

Делеция генов *BRCA1* и *BRCA2*. Среди исследуемых образцов потери гетерозиготности гена *BRCA1* не обнаружено, в то время как у 1 пациента с РПЖ высокого риска с поражением лимфатических узлов выявлена соматическая делеция гена *BRCA2*.

Биопсийный и послеоперационный материал. Кроме этого, для выявления изучаемых аберраций был проведен MLPA-анализ биопсийного материала пациентов с делецией генов *PTEN* или *RB1*, а также больных без указанных изменений (wt) в послеоперационном материале. В ходе анализа образцов пациентов группы *PTEN*mut потеря гетерозиготности *PTEN* выявлена также и в биопсийных образцах (сопоставимость 100 %). Также делеция гена *RB1* обнаружена в биопсийном материале пациентов группы *RB1*mut, при этом

у больных групп PTENwt и RB1wt генетические аберрации в биопсийных столбцах не выявлены. Таким образом, наличие или отсутствие делеций генов *PTEN* и *RB1* в послеоперационном материале полностью сопоставимо с наличием или отсутствием таковых в биопсийном материале.

Обсуждение

На данный момент актуальной проблемой остается выявление специфичных молекулярно-генетических маркеров, которые позволят повысить точность прогностических систем оценки риска биохимического рецидива [9, 10]. Такие дополнительные прогностические маркеры помогут в дальнейшем определять объем проводимого лечения, например выбор адъювантной или сальважной терапии после РПЭ [11].

Одним из наиболее хорошо изученных в настоящее время прогностических маркеров является делеция гена *PTEN*. Данный маркер включен в практические рекомендации NCCN (версия 3, 2020) в качестве теста для стратификации риска биохимического рецидива [12]. В нашем исследовании делеция гена *PTEN* выявлена у 25 % ($n = 13$) пациентов вне зависимости от распространенности процесса и у 38,1 % ($n = 8$) пациентов с местно-распространенным РПЖ. В ряде зарубежных исследований распространенность делеции гена *PTEN* варьирует и наблюдается в 10–55 % случаев локализованного и распространенного заболевания [13, 14].

Наличие делеции гена *PTEN* у пациентов с РПЖ ассоциировано с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками опухоли. Так, в данном исследовании у пациентов с потерей гетерозиготности гена *PTEN* отмечалась большая частота перинеуральной инвазии и поражения лимфатических узлов (pN1). Аналогичные результаты были продемонстрированы в метаанализе Y. Wang, B. Dai [15]. В нашей работе статистически значимой разницы между группами PTENmut и PTENwt в частоте увеличения градации до клинически значимого рака по сумме баллов по шкале Глисона (ISUP ≥ 2) не выявлено. Однако данная взаимосвязь была обнаружена в работе T. Lotan и соавт. [16]. Такое различие может быть связано с относительно редким выявлением аберрации *PTEN* в биоптатах с суммой баллов по шкале Глисона 6 и объемом выборки.

Другим перспективным генетическим маркером является потеря гетерозиготности гена *RB1*. В нашем исследовании делеция гена *RB1* выявлена в 15,4 % случаев. Схожую распространенность данной аберрации, которая составила 21 %, описали D. Robinson и соавт. [5]. Нами обнаружены следующие паттерны агрессивности опухоли, ассоциированные с делецией гена *RB1*. Так, у пациентов группы RB1mut значительно чаще встречались низкая дифференцировка (ISUP 5) и крибриформный компонент роста аденокарциномы,

а также была выше вероятность экстрапростатического распространения и поражения лимфатических узлов. Данные морфологические особенности агрессивности опухоли выявлены нами впервые и дополняют результаты, полученные С. Thangavel и соавт. Было показано, что опухолевые клетки с потерей *RB1* демонстрируют метастатический фенотип РПЖ [17].

Другой наиболее часто встречаемой генетической аберрацией при распространенном РПЖ является делеция гена *TP53* [18]. В настоящем исследовании среди изучаемых послеоперационных образцов делеция гена *TP53* не обнаружена, что, вероятно, связано со значительно большей частотой точечных мутаций в данном гене и сравнительно меньшей частотой делеций.

Не менее значимой является прогностическая роль делеции гена *BRCA2*, участвующего в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. В данной работе потеря гетерозиготности *BRCA2* обнаружена у 1 (1,9 %) пациента. По данным литературы, мутация гена *BRCA2* выявляется у 4–6 % пациентов с локализованным РПЖ и у 12 % пациентов с метастатической формой заболевания, аберрация *BRCA1* встречается значительно реже [19]. Меньшая частота обнаружения мутации *BRCA2* в нашем исследовании обусловлена возможностью метода MLPA детектировать делеции, тогда как большинство аберраций в этом гене представлены точечными мутациями. Делеция в гене *BRCA2* была обнаружена у пациента с РПЖ высокого риска с поражением лимфатических узлов. Е. Castro и соавт. при анализе данных 2019 пациентов выявили связь мутации *BRCA1* и *BRCA2* с более агрессивной природой опухоли, в частности с большей вероятностью поражения лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов [20, 21].

Также наличие делеций генов *PTEN* и *RB1* в послеоперационном материале оказалось полностью сопоставимым с наличием таковых в биопсийном материале, как и отсутствие указанных аберраций. Таким образом, применение метода MLPA для исследования данных маркеров на предоперационном этапе позволит в последующем повысить точность прогностических инструментов. Для подтверждения обнаруженных клиничко-морфологических паттернов агрессивности опухоли в дальнейшем будет проведено проспективное исследование данных маркеров в целях определения отдаленных онкологических результатов.

Заключение

В данной работе выявлена ассоциация делеций генов *PTEN* и *RB1* с агрессивными клиничко-морфологическими особенностями РПЖ. Таким образом, указанные маркеры могут служить перспективным инструментом, позволяющим более точно стратифицировать пациентов в зависимости от риска биохимического рецидива.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
- Zelic R., Garmo H., Zugna D. et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol* 2020;77(2):180–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.027.
- Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020;382:917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038.
- Robinson D., van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
- Wise H.M., Hermida M.A., Leslie N.R. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. *Clin Sci* 2017;131(3):197–210. DOI: 10.1042/CS20160026.
- Nyquist M.D., Corella A., Coleman I. et al. Combined TP53 and RB1 loss promotes prostate cancer resistance to a spectrum of therapeutics and confers vulnerability to replication stress. *Cell Rep* 2020;31(8):107669. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107669.
- Castro E., Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14(3):409–14. DOI: 10.1038/aja.2011.150.
- Reichard C.A., Stephenson A.J., Klein E.A. Molecular markers in urologic oncology. *Curr Opin Urol* 2016;26:225–30. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000273.
- Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V. et al. Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):53–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67.
- Egger S.E., Rumble R.B., Armstrong A.J. et al. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(13):1474–94. DOI: 10.1200/JCO.19.02768.
- National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 3.2020). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Cairns P., Okami K., Halachmi S. et al. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res* 1997;57(22):4997–5000.
- Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Щербак С.Г. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы). *Онкоурология* 2017;13(4):111–21. [Rakul S.A., Kamilova T.A., Golota A.S., Shcherbak S.G. Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):111–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121.
- Wang Y., Dai B. PTEN genomic deletion defines favorable prognostic biomarkers in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:5430–7.
- Lotan T.L., Carvalho F.L., Peskoe S.B. et al. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Mod Pathol* 2015;28(1):128–37. DOI: 10.1038/modpathol.2014.85.
- Thangavel C., Boopathi E., Liu Y. et al. RB loss promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Res* 2017;77:982–95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1589.
- Ku S.Y., Rosario S., Wang Y. et al. RB1 and TRP53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science* 2017;355(6320):78–83. DOI: 10.1126/science.aah4199.
- Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
- Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
- Князев Е.Н., Фомичева К.А., Ньюшко К.М. и др. Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы. *Онкоурология* 2014;10(4):14–22. [Knyazev E.N., Fomicheva K.A., Nyushko K.M. et al. Molecular diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(4):14–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-4-14-22.

Вклад авторов

А.В. Арнаутов, А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, оформление иллюстративного материала, статистический анализ, написание текста рукописи;
В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
С.В. Лапин, С.А. Рева, С.В. Орлов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
С.Б. Петров: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста, руководство исследованием.

Authors' contributions

A.V. Arnautov, A.A. Musaelyan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, design of illustrative material, statistical analysis, article writing;
V.D. Nazarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
S.V. Lapin, S.A. Reva, S.V. Orlov: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
S.B. Petrov: research idea and design, scientific editing of the article, research leadership.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Арнаутков / A.V. Arnautov: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
С.В. Орлов / S.V. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 20.01.2021. Принята к публикации: 12.12.2021.

Article submitted: 20.01.2021. Accepted for publication: 12.12.2021.

Роль микроРНК в развитии радиорезистентности клеток рака предстательной железы (экспериментальное исследование)

М.А. Махоткин¹, Д.А. Чеботарев¹, М.Г. Тютякина¹, А.Н. Машкарин¹, В.А. Тарасов¹, М.И. Коган^{1,2}, Е.А. Черногубова¹

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Елена Александровна Черногубова eachernogubova@mail.ru

Введение. Лучевая терапия – один из ведущих методов лечения рака предстательной железы на ранней и поздней стадиях развития. Значительная частота прогрессирования рака предстательной железы после лучевой терапии делает актуальными изучение молекулярных механизмов развития радиорезистентности и выявление прогностических маркеров ее развития.

Цель исследования – идентификация и анализ механизма действия микроРНК, регулирующих радиорезистентность клеток рака предстательной железы на модели андрогеннезависимой клеточной линии DU145.

Материалы и методы. В работе использовали клеточные линии аденокарциномы предстательной железы человека: DU145 – гормоннезависимую клеточную линию рака предстательной железы и DU145-RR – ее радиорезистентный вариант. Дифференциальную экспрессию микроРНК измеряли в культивируемых клетках DU145 и DU145-RR через 1 и 8 сут после однократного γ-облучения в дозе 4 Гр. Для анализа дифференциальной экспрессии микроРНК в исходном и радиорезистентном вариантах клеток DU145 использовали платформу HiSeq 2000 (Illumina Inc., США). Для идентификации микроРНК применяли базу данных miRBase v.21. Для биоинформатического анализа – базы данных miRTarbase 7.0 и KEGG PATHWAY.

Результаты. Результаты исследования показали, что aberrантная экспрессия miR-101-3p, -148a-3p, -21-3p, -532-5p, -92a-3p в клетках DU145-RR повышается по сравнению с таковой в клетках DU145, а miR-125b-5p, -23a-3p, -424-3p – снижается. Показано, что роль этих микроРНК связана с обеспечением функционального взаимодействия между ДНК-метилтрансферазами, транскрипционным регулятором протоонкогенного белка Мус, а также фосфатазой PTEN в регуляции активности протеинкиназных сигнальных каскадов MAPK и PI3K. Конститутивная активация данных каскадов приводит к повышению выживаемости, миграции, пролиферации и росту клеток.

Заключение. Широкий спектр генов-мишеней и существенное изменение профиля экспрессии микроРНК при различных состояниях, включая переход злокачественных клеток в радиорезистентный статус, делают микроРНК перспективными прогностическими маркерами радиорезистентности при раке предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радиорезистентность, микроРНК, DU145

Для цитирования: Махоткин М.А., Чеботарев Д.А., Тютякина М.Г. и др. Роль микроРНК в развитии радиорезистентности клеток рака предстательной железы (экспериментальное исследование). Онкоурология 2021;17(4):85–93. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-85-93.

The role of microRNAs in the development of radioresistance of prostate cancer cells (experimental study)

M.A. Makhotkin¹, D.A. Chebotarev¹, M.G. Tyutyakina¹, A.N. Mashkarina¹, V.A. Tarasov¹, M.I. Kogan^{1,2}, E.A. Chernogubova¹

¹Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; 41 Prospekt Chekhova, Rostov-on-Don 344006, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Chernogubova eachernogubova@mail.ru

Background. Radiation therapy is one of the leading treatments for early and late stage prostate cancer. Radiation therapy is one of the leading treatments for early and late stage prostate cancer. The significant frequency of prostate cancer progression after radiation therapy makes it relevant to study the molecular mechanisms of the development of radioresistance, to identify prognostic markers of its development.

Objective: identification and analysis of the mechanism of action of microRNAs regulating radioresistance of prostate cancer cells on the model of the androgen-independent DU145 cell line.

Materials and methods. We used human prostate adenocarcinoma cell lines: DU145-hormone-independent prostate cancer cell line and DU145-RR – its radioresistant variant. Differential microRNA expression was measured in cultured DU145 and DU145-RR cells 1, 8 days after a single gamma irradiation at a dose of 4 Gy. To analyze the differential expression of microRNAs in the initial and radioresistant variants of DU145 cells, the HiSeq 2000 platform (Illumina Inc., USA) was used. The miRBase v.21 database was used to identify microRNAs. The miRTarbase 7.0 and KEGG PATHWAY databases were used for bioinformatic analysis

Results. The results of the study showed that the aberrant expression of miR-101-3p, -148a-3p, -21-3p, -532-5p, -92a-3p in DU145-RR cells upregulated compared to that in DU145 cells, and miR-125b-5p, -23a-3p, -424-3p – downregulated. It has been shown that the role of these microRNAs is associated with the provision of functional interaction between DNA methyltransferases, the transcriptional regulator of the proto-oncogenic protein Myc, and PTEN phosphatase in the regulation of the activity of MAPK and PI3K protein kinase signaling cascades. Constitutive activation of these cascades leads to an increase in cell survival, migration, proliferation, and growth.

Conclusion. A wide range of target genes and a significant change in the expression profiles of microRNAs in various conditions, including the transition of malignant cells to a radioresistant status, makes microRNAs promising prognostic markers of radioresistance in prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radioresistance, microRNA, DU145

For citation: Makhotkin M.A., Chebotarev D.A., Tyutyakina M.G. et al. The role of microRNAs in the development of radioresistance of prostate cancer cells (experimental study). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):85–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-85-93.

Введение

Лучевая терапия — один из ведущих методов лечения рака предстательной железы (РПЖ) на ранней и поздней стадиях развития. Значительная частота прогрессирования РПЖ после лучевой терапии делает актуальными изучение молекулярных механизмов развития радиорезистентности, выявление прогностических маркеров ее развития, определение мишеней таргетной терапии и разработку новых стратегий лечения для преодоления радиорезистентности.

Именно развитие радиорезистентности опухолевых клеток часто определяет низкую эффективность лучевой терапии [1, 2]. Радиорезистентность локализованного РПЖ представляет собой серьезную терапевтическую проблему, поскольку у 20–70 % пациентов с РПЖ после лучевой терапии возникает биохимический рецидив [3]. Почти у половины пациентов с биохимическим рецидивом в течение 15 лет развивается клинический рецидив заболевания, а у 1/3 пациентов — метастатический кастрационно-резистентный РПЖ [4]. Согласно клиническим данным опухолевая ткань 50 % больных с рецидивирующим течением РПЖ через 5 лет после проведения лучевой терапии будет обладать выраженной радиорезистентностью [5]. Понимание молекулярных механизмов радиорезистентности опухолевых клеток может позволить решить проблему развития рецидивов после лучевой терапии у больных РПЖ и предотвратить прогрессирование заболевания.

Идентификация и анализ биомаркеров радиорезистентности опухолевых клеток вызывают большой научный интерес. В настоящее время перспективными диагностическими и прогностическими биомаркерами РПЖ с точки зрения изучения являются микроРНК [6]. МикроРНК — малые некодирующие молекулы РНК, которые участвуют в эпигенетической регуляции многих физиологических и патологических процессов, выступают «скульпторами транскриптома», при этом являясь наиболее консервативными по последовательностям и механизмам экспрессии [7–9]. МикроРНК формируют координированную регуляторную систему, которая контролирует такие фундаментальные биологические процессы, как дифференцировка тканей, пролиферация, апоптоз, реакция на стресс и др. В последнем десятилетии появилось большое количество исследований, посвященных роли микроРНК в канцерогенезе. Изменения профилей экспрессии микроРНК были обнаружены при развитии большинства злокачественных опухолей, причем микроРНК могут выступать в роли онкогенов, драйверов злокачественной трансформации и являться опухолевыми супрессорами [10].

Также известно, что при РПЖ экспрессия микроРНК в опухолевых клетках и микроокружении опухоли модулируется ионизирующим излучением [11]. Многочисленные текущие исследования с использованием секвенирования нового поколения (next

generation sequencing, NGS) и технологии микрочипов посвящены анализу экспрессии микроРНК в клетках до и после воздействия ионизирующего излучения. Показано, что при клеточном ответе на радиацию при РПЖ происходит увеличение уровней экспрессии микроРНК miR-9, -9-1, -16, -18b, -22, -24, -25, -29a, -29b, -30a, -34a, -34c, -92a-2, -95, -130a, -146a, -154, -191, -200c, -222, -320a, -365-1, -365-2, -372, -379, -383, -449, -488, -520c, -520f, -548h, -550a, -4521; снижение уровней экспрессии miR-15a, -30d, -100, -106b, -107, -122a, -125a, -133b, -135b, -143, -145, -187, -196a, -197, -199a, -218, -320b, -342, -361, -374a, -487, -501, -521, -671, -3607, -4284; а микроРНК miR-141 и miR-221, отдельные микроРНК семейства let-7 и кластера miR-17-92 демонстрируют как снижение, так и увеличение уровня экспрессии [12–19].

Цель исследования — идентификация и анализ механизма действия микроРНК, регулирующих радиорезистентность клеток РПЖ на модели андрогеннезависимой клеточной линии DU145.

Материалы и методы

Роль микроРНК в развитии радиорезистентности клеток РПЖ изучали в эксперименте на следующих клеточных линиях аденокарциномы предстательной железы человека: DU145 — гормоннезависимой клеточной линии РПЖ и DU145-RR — ее радиорезистентном варианте. Радиорезистентная линия DU145-RR была получена с использованием дробного облучения γ -квантами фракциями по 4 Гр с недельным интервалом между последовательными облучениями, накопленная доза составила 44 Гр [20]. Радиорезистентность исходной и радиорезистентной клеточных линий оценивали с помощью клоногенного теста [20, 21].

Клетки культивировали в среде Игла MEM (БиолоТ, Россия) с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone, США) и 50 мкг/мл гентамицина при температуре 37 °С в 5 % атмосфере CO₂. Тотальную РНК и фракции малых РНК выделяли с использованием miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) и RNeasy Min Elute Cleanup Kit (QIAGEN, США). Количественное определение тотальной РНК проводили на приборе Qubit 3.0 Fluorometer (Life Science Technologies, США). Оценку спектра микроРНК в исходном и радиорезистентном вариантах клеток DU145 выполняли с помощью секвенирования на платформе HiSeq 2000 (Illumina Inc., США). Для идентификации микроРНК использовали базу данных miRBase v.21 [22].

К микроРНК относили последовательности, имеющие каноническую длину и не более одной замены нуклеотида. Анализ различий профилей экспрессии микроРНК проводили с использованием модификации точного метода Фишера, реализованного в статистическом пакете edgeR, для нормализации уровня экспрессии сравниваемых вариантов применяли метод TMM (Trimmed Mean of M-values), показатель изменчивости BCV (biological coefficient of variation) принимали равным 0,1 [23]. В анализ были включены микроРНК, представленные хотя бы в одной из сравниваемых секвенированных библиотек комплементарных ДНК 25 и более ридами. Статистически значимыми принимали изменения экспрессии при уровне FDR (false discovery rate) $\leq 0,05$.

Дифференциальную экспрессию микроРНК определяли в культивируемых клетках исходного и радиорезистентного вариантов DU145 на 1-е и 8-е сутки после однократного γ -облучения в дозе 4 Гр.

Для биоинформатического анализа использовали базы данных miRTarbase 7.0 и KEGG PATHWAY [24, 25].

Таблица 1. Спектр aberrantly экспрессирующихся микроРНК в клетках линий DU145 и DU145-RR после γ -облучения

Table 1. Spectrum of aberrantly expressed miRNAs in DU145 and DU145-RR cells after γ -irradiation

Изменение экспрессии микроРНК Change in microRNA expression	МикроРНК MicroRNA	
	Увеличение экспрессии Upregulated of expression	Снижение экспрессии Downregulated of expression
Однонаправленные индуцированные радиацией изменения экспрессии в клетках DU145-RR и DU145 Unidirectional radiation-induced changes of expression in DU145-RR and DU145 cells	miR-99b-5p miR-146a-5p miR-148b-3p miR-181d-5p miR-183-5p miR-191-5p miR-577	let-7d-5p miR-10a-5p miR-15b-5p miR-19a-3p miR-19b-3p miR-21-5p miR-100-5p miR-181a-5p miR-181c-5p miR-424-5p miR-548y miR-744-5p miR-7974

Аберрантно экспрессируемые микроРНК DU145-RR без однонаправленных изменений в клетках исходной линии Aberrantly expressed microRNA of DU145-RR without unidirectional changes in cells of the original line	miR-21-3p miR-92a-3p miR-101-3p miR-148a-3p miR-532-5p	miR-23a-3p miR-125b-5p miR-424-3p
---	--	---

Результаты

Сравнение результатов полного профилирования микроРНК методом высокопроизводительного секвенирования в клетках исходного и радиорезистентного вариантов линии DU145 позволило выделить спектр аберрантно экспрессирующихся микроРНК в клетках линий DU145 и DU145-RR после γ -облучения (табл. 1).

Для дальнейшего анализа отобранны микроРНК без однонаправленных изменений в клетках исходной линии, которые включают как микроРНК, показавшие противоположно направленные изменения индуцированной радиацией аберрантной экспрессии в клетках DU145-RR по сравнению с таковой в клетках DU145, так и микроРНК, аберрантно изменяющиеся в клетках DU145-RR, но не демонстрирующие изменений в клетках DU145 (см. табл. 1). Дифферен-

циальная экспрессия этих микроРНК в клетках DU145-RR по сравнению с DU145 отражает сохраняющиеся в клеточных поколениях изменения метаболизма. Рассмотрены вероятные механизмы приспособлений клеток линий рака к повышенной мутагенной нагрузке с учетом изменения экспрессии именно этой группы микроРНК.

Источником информации о генах-мишенях отобранных нами микроРНК служили результаты, представленные в базе данных miRTarbase 7.0. При этом учитывали только результаты, полученные с использованием «строгих» методов, подтверждающих взаимодействие микроРНК—мишень. В результате KEGG-анализа идентифицированы значимые биологические пути, в которые вовлечены микроРНК, отобранные в клетках DU145-RR (табл. 2).

Таблица 2. Гены-мишени микроРНК, участвующие в процессах регуляции радиорезистентности клеток DU145-RR

Table 2. MicroRNA target genes involved in the regulation of DU145-RR cell radioresistance

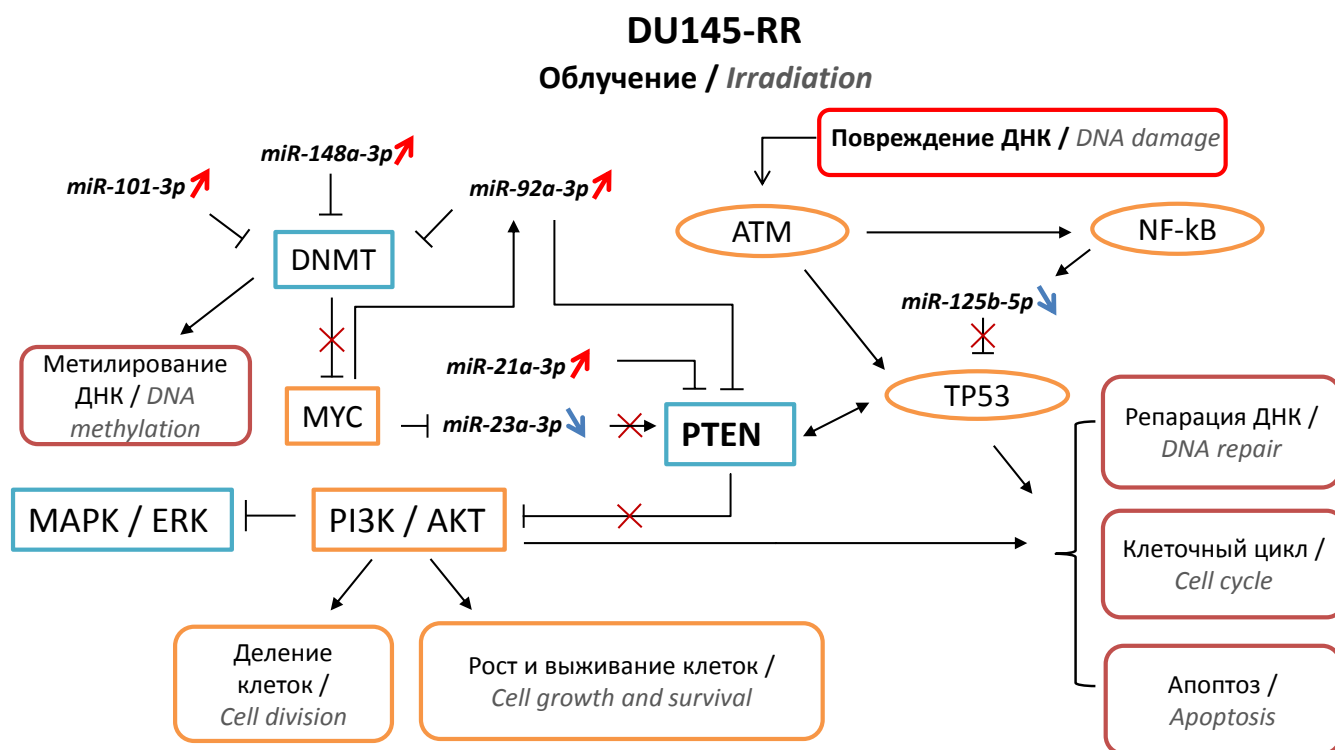
МикроРНК MicroRNA	Уровень экспрессии Level of expression	Гены-мишени Target genes		
		Апоптоз Apoptosis	Клеточный цикл Cell cycle	Репарация ДНК DNA repair
miR-101-3p	Повышен Upregulated	<i>MCL1</i>	<i>CCND1</i>	—
miR-148a-3p	Повышен Upregulated	<i>BCL2, BCL2L11, BAX</i>	<i>CDKN1B, CDC25B</i>	—
miR-21-3p	Повышен Upregulated	—	—	—
miR-532-5p	Повышен Upregulated	—	—	—
miR-92a-3p	Повышен Upregulated	<i>BCL2L11</i>	—	—
miR-125b-5p	Снижен Downregulated	<i>MCL1, BCL2, BAK1, BCL2L2, BBC3</i>	<i>CDKN2A, CDKN2D</i>	—
miR-23a-3p	Снижен Downregulated	—	—	—
miR-424-3p	Снижен Downregulated	—	—	—

Обсуждение

Результаты исследования показали, что aberrantная экспрессия miR-101-3p, -148a-3p, -21-3p, -532-5p, -92a-3p в клетках DU145-RR повышается по сравнению с таковой в клетках DU145, а miR-125b-5p, -23a-3p, -424-3p — снижается (см. табл. 2). Других экспериментальных данных об изменении экспрессии этих микроРНК при клеточном ответе на радиацию при РПЖ нами не обнаружено. Таким образом, участие идентифицированных микроРНК в формировании радиорезистентности в клетках DU145-RR описано впервые.

Далее рассмотрены возможные молекулярные механизмы и сигнальные пути, участвующие в развитии радиорезистентности при РПЖ.

Для miR-21-3p, -23a-3p и -21-5p фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) является мишенью (см. рисунок). Под контролем фосфатазы PTEN находится активность киназы АКТ (serine/threonine-protein kinase), которая катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D-инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, тормозя передачу сигнала по сигнальному



РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ / RADIORESISTANCE

- ↑ Усиление экспрессии гена или активация сигнального пути / Upregulated gene expression or activation of the signaling pathway
- ↓ Подавление экспрессии гена или ингибирование сигнального пути / Downregulated gene expression or inhibition of the signaling pathway
- ✗ Отсутствие регуляции / Lack of regulation
- ↑ МикроРНК с повышенной экспрессией / Upregulated microRNA
- ↓ МикроРНК с пониженной экспрессией / Downregulated microRNA

Участие микроРНК в формировании радиорезистентности в клетках DU145-RR. АКТ — RAC-альфа-серин/треонин-протеинкиназа; DNMT — ДНК-метилтрансфераза; ERK — внеклеточная сигнал-регулирующая киназа; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PTEN — гомолог фосфатазы и тензина располагается в хромосоме 10; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих. Participation of microRNAs in the formation of radioresistance in DU145-RR cells. AKT — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; DNMT — DNA methyltransferase; ERK — extracellular signal-regulated kinase; PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase; PTEN — phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; MAPK — mitogen-activated protein kinase; mTOR — mammalian target of rapamycin

пути PI3K/AKT/mTOR [26]. На молекулярном уровне PTEN противодействует функциям фосфо-инозитид-3-киназы (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K), которая способствует пролиферации и выживанию клеток частично за счет активации киназы mTOR (mammalian target of rapamycin) [26]. Результаты функциональных исследований показали, что PTEN является высокоэффективным супрессором опухолей, но он часто мутирует, делетирован или эпигенетически подавляется при различных онкологических заболеваниях человека, включая РПЖ [27–29]. Инактивация и делеция *PTEN*, которые часто возникают при метастатическом РПЖ, приводят к активации AKT [30]. По крайней мере у 70 % пациентов с РПЖ наблюдается потеря или изменение одного аллеля *PTEN*, что может привести к активации пути PI3K/AKT [31]. Потеря активности PTEN играет роль в устойчивости опухоли к химиотерапевтическим и противоопухолевым агентам [32, 33]. Поскольку мутации и делеции *PTEN* могут приводить к аномальной активации AKT, полагают, что он играет важную роль в устойчивости РПЖ к радиотерапии [34]. Аномальная экспрессия PTEN в клетках РПЖ отмечается в 42 % случаев [35]. Таким образом, показано, что при локализованном РПЖ PTEN-зависимые и независимые от PTEN механизмы активации AKT играют важную роль в нарушении регуляции сигнального пути PTEN/PI3K/AKT. При этом PTEN выступает в качестве переключателя между протеинкиназными сигнальными каскадами PI3K/AKT и MAPK/ERK [36]. Все данные указывают на то, что PTEN играет ключевую роль в регуляции чувствительности к радиотерапии в клетках РПЖ и может использоваться в качестве терапевтической мишени для терапии РПЖ.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR участвует в процессах клеточного цикла и способствует возникновению и развитию опухолей, играет важную роль в регуляции роста и выживании клеток, особенно при прогрессировании и метастазировании [37]. Кроме этого, известно, что экспрессия белка теплового шока 90 (HSP90) значительно возрастает при РПЖ, а HSP90-опосредованный PI3K/AKT/mTOR-путь идентифицирован в качестве основного пути, связанного с радиорезистентностью клеток РПЖ [38]. Новые данные показывают, что сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, аутофагия, эпителиально-мезенхимальный переход и раковые стволовые клетки участвуют в метастазировании РПЖ, а также играют ведущую роль в развитии радиорезистентности и являются причиной рецидива опухоли после лучевой терапии [39–43].

Необходимо отметить, что протеинкиназные сигнальные каскады MAPK и PI3K участвуют в контроле радиационной чувствительности клеток. Так, с одной стороны, ингибирование PI3K/AKT/mTOR-пути снижает резистентность клеток линий РПЖ к действию ионизирующего излучения, с другой — изменение

активности MAPK/ERK-пути может влиять на радиочувствительность клеток [5, 43]. Это связано с тем, что оба пути участвуют в регуляции ключевых процессов, определяющих чувствительность клеток к воздействию радиации, — апоптоза, прохождения клеточного цикла и репарации ДНК. Результаты KEGG-анализа показали, что мишенями отобранных в клетках DU145-RR микроРНК являются гены, прямо или косвенно включенные в контроль этих процессов (см. табл. 2). Обращает на себя внимание отсутствие микроРНК, связанных с процессами репарации ДНК в клетках DU145-RR. Повидимому, участие микроРНК в формировании радиорезистентности клеток DU145 связано не с репарацией ДНК, а с модуляцией процессов апоптоза и прохождения клеточного цикла. Ключевую роль в ответе клеток на индукцию повреждений ДНК играет транскрипционный фактор p53. PTEN активирует экспрессию p53, защищая от деградации, опосредованной *MDM2* (mouse double minute chromosome amplified oncogene) [44].

Следствием увеличения экспрессии miR-21-3p и miR-92a-3p, геном-мишенью которых является *PTEN*, также считается блокирование транскрипционной активности *TP53* в клетках DU145-RR [45, 46]. В результате за счет ингибирующего фосфорилирования Raf-1 (RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase) происходят активация PI3K/AKT-сигнального пути и подавление MAPK/ERK-каскада (см. рисунок). С другой стороны, снижение экспрессии miR-125b-5p, для которой мишенью также является ген *p53*, может способствовать микроРНК-зависимой посттранскрипционной активации экспрессии *p53* в DU145-RR [47].

Дифференциальная чувствительность клеток к действию ионизирующего излучения определяется как традиционными мутациями, так и эпигенетическими изменениями генома, модулирующими функцию генов, прямо или косвенно влияющих на радиорезистентность. Метилирование ДНК является одним из главных эпигенетических механизмов, лежащих в основе радиорезистентности при РПЖ [48]. Ионизирующее излучение вызывает сайт-специфическое гипер- и гипометилирование, играющее ключевую роль в aberrантной экспрессии микроРНК, индуцированной радиацией и сохраняющейся в ряду клеточных поколений [21, 22]. Метилирование ДНК обеспечивается специфическими ферментами ДНК-метилтрансферазами (DNA methyltransferase, DNMT). В связи с этим обращает на себя внимание, что в клетках DU145-RR отмечено увеличение экспрессии miR-101-3p, -148a-3p и -92a-3p, репрессирующих функцию ДНК-метилтрансфераз DNMT1, DNMT3A и DNMT3B (см. рисунок) [49, 50].

Экспрессия микроРНК зависит от транскрипционной активности их генов и посттранскрипционного дифференциального созревания. Ключевую роль в регуляции экспрессии микроРНК наряду с p53 играет

транскрипционный регулятор Мус. Мус и p53 участвуют в контроле регуляции экспрессии микроРНК как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне [51]. Увеличение экспрессии miR-101-3p и miR-148a-3p в клетках DU145-RR может приводить к подавлению активности ДНК-метилтрансфераз и, соответственно, к активации транскрипции гена Мус, что, в свою очередь, увеличивает экспрессию miR-92a-3p, участвующей в регуляции PTEN (см. рисунок).

Сведения о miR-424-3p ограничены. Низкая экспрессия miR-424-3p тесно связана с агрессивным фенотипом РПЖ [52]. Роль miR-532-5p при РПЖ в настоящее время также мало изучена. Предполагают, что высокая экспрессия miR-532-5p в экзосомах мочи является предиктором рецидива РПЖ, но молекулярные механизмы развития рецидива все еще не ясны [53]. Таким образом, изменение экспрессии miR-424-3p и miR-532-5p, по-видимому, связано с развитием агрессивных форм РПЖ. Это позволяет предположить, что снижение экспрессии miR-424-3p и увеличение экспрессии miR-532-5p в клетках DU145-RR являются маркерами развития радиорезистентности.

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что участие идентифицированных микроРНК в формировании радиорезистентности в клетках DU145-RR связано с регуляцией активности сигнальных каскадов PI3K/AKT и MAPK/ERK, обеспечивающих выживание и рост клеток (см. рисунок).

Заключение

В настоящее время известны основные факторы, определяющие чувствительность к ионизирующему излучению: уровень воздействия активных форм кислорода, продолжительность клеточного цикла, состояние систем активации апоптоза, активность механизмов репарации повреждений ДНК и др. Однако значительная частота развития рецидивов онкологических заболеваний при радиотерапии делает актуальным дальнейшее изучение молекулярных механизмов развития радиорезистентности. Актуальными задачами современной биомедицины в преодолении радиорезистентности являются выявление прогностических маркеров развития и определение мишеней таргетной терапии.

Нами идентифицированы микроРНК, изменение профиля экспрессии которых играет роль в развитии радиорезистентности клеток гормоннезависимой линии РПЖ DU145, проанализированы клеточные процессы и сигнальные пути, модификация которых, по-видимому, лежит в основе клеточного ответа на ионизирующее облучение при РПЖ.

Широкий спектр генов-мишеней и существенное изменение профилей экспрессии микроРНК при различных состояниях, включая переход злокачественных клеток в радиорезистентный статус, делают микроРНК перспективными кандидатами для поиска таких маркеров и мишеней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaiswing L., Weiss H.L., Jayswal R.D. et al. Profiles of radioresistance mechanisms in prostate cancer. *Crit Rev Oncog* 2018;23(1–2):39–67. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018025946.
2. Kamran S.C., D'Amico A.V. Radiation therapy for prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(1):45–69. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.08.017.
3. Callaris G., Marra G., Dalmasso E. et al. Is it worth to perform salvage radical prostatectomy for radio-recurrent prostate cancer? A literature review. *World J Urol* 2019;37(8):1469–83. DOI: 10.1007/s00345-019-02749-z.
4. Nakabayashi M., Xie W., Buckle G. et al. Long-term follow-up of a phase II trial of chemotherapy plus hormone therapy for biochemical relapse after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology* 2013;81(3):611–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.12.025.
5. Chang L., Graham P.H., Hao J. et al. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways. *Cell Death Dis* 2014;5(10):e1437. DOI: 10.1038/cddis.2014.415.
6. Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2020;16(4):172–80. [Dolotkazhin D.R., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(4):172–80. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180.
7. Федянин М.Ю., Игнатова Е.О., Тюляндин С.А. Роль микроРНК при солидных опухолях. *Злокачественные опухоли* 2013;(1):3–14. [Fedyanin M.Yu., Ignatova E.O., Tyulyandin S.A. Role of microRNAs in solid tumors. *Zlokachestvennyye opuholi* = *Malignant Tumours* 2013;(1):3–14. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-1-3-14.
8. Запороженко И.А., Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П. Основы биологии микроРНК: строение, биогенез и регуляторные функции (обзорная статья). *Биоорганическая химия* 2020;46(1):3–17. [Zapozhchenko I.A., Rykova E.Y., Laktionov P.P. The fundamentals of miRNA biology: structure, biogenesis, and regulatory functions. *Bioorganicheskaya khimiya* = *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2020;46(1):3–17. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S106816202001015X.
9. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell* 2018;173(1):20–51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
10. Farazi T.A., Hoell J.I., Morozov P., Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;774:1–20. DOI: 10.1007/978-94-007-5590-1_1.
11. Labbé M., Hoey C., Ray J. et al. MicroRNAs identified in prostate cancer: correlative studies on response to ionizing radiation. *Mol Cancer* 2020;19(1):63. DOI: 10.1186/s12943-020-01186-6.
12. Xu C.G., Yang M.F., Fan J.X., Wang W. MiR-30a and miR-205 are downregulated in hypoxia and modulate radiosensitivity of prostate cancer cells by inhibiting autophagy via TP53INP1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(8):1501–8.
13. Tao Z., Xu S., Ruan H. et al. MiR-195/-16 family enhances radiotherapy via T cell activation in the tumor microenvironment

- by blocking the PD-L1 immune checkpoint. *Cell Physiol Biochem* 2018;48(2):801–14. DOI: 10.1159/000491909
14. Mao A., Liu Y., Wang Y. et al. miR-449a enhances radiosensitivity through modulating pRb/E2F1 in prostate cancer cells. *Tumour Biol* 2016;37(4):4831–40. DOI: 10.1007/s13277-015-4336-8.
15. Mao A., Zhao Q., Zhou X. et al. MicroRNA-449a enhances radiosensitivity by downregulation of c-Myc in prostate cancer cells. *Sci Rep* 2016;6:27346. DOI: 10.1038/srep27346
16. Mercatelli N., Coppola V., Bonci D. et al. The inhibition of the highly expressed miR-221 and miR-222 impairs the growth of prostate carcinoma xenografts in mice. *PLoS One* 2008;3(12):e4029. DOI: 10.1371/journal.pone.0004029.
17. Wang F., Mao A., Tang J. et al. microRNA-16-5p enhances radiosensitivity through modulating Cyclin D1/E1-pRb-E2F1 pathway in prostate cancer cells. *J Cell Physiol* 2019;234(8):13182–90. DOI: 10.1002/jcp.27989.
18. Li B., Shi X.B., Nori D. et al. Down-regulation of microRNA 106b is involved in p21-mediated cell cycle arrest in response to radiation in prostate cancer cells. *Prostate* 2011;71(6):567–74. DOI: 10.1002/pros.21272.
19. McDermott N., Meunier A., Wong S. et al. Profiling of a panel of radioresistant prostate cancer cells identifies deregulation of key miRNAs. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017;2:63–8. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.01.005.
20. Чеботарев Д.А., Махоткин М.А., Набока А.В. и др. Получение радиорезистентных вариантов клеток линий HeLa и DU145. *Наука Юга России* 2017;13(4):101–6. [Chebotarev D.A., Makhotkin M.A., Naboka A.V. et al. Obtaining of radioresistant variants of HeLa and DU145 cell lines. *Nauka yuga Rossii = Science of the South of Russia* 2017;13(4):101–6. (In Russ.)]. DOI: 10.23885/2500-0640-2017-3-4-101-106.
21. Чеботарев Д.А., Махоткин М.А., Набока А.В. et al. Участие микроРНК в регуляции радиорезистентности клеток HeLa и DU145. *Генетика* 2019;55(9):1011–20. [Chebotarev D.A., Makhotkin M.A., Naboka A.V. et al. Involvement of MicroRNAs in regulation of radioresistance of HeLa and DU145 Cells. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2019;55(9):1011–20. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795419090047.
22. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D152–7. DOI: 10.1093/nar/gkq1027.
23. McCarthy D.J., Chen Y., Smyth G.K. Differential expression analysis of multifactor RNA-Seq experiments with respect to biological variation. *Nucleic Acids Res* 2012;40(10):4288–97. DOI: 10.1093/nar/gks042.
24. Chou C.H., Shrestha S., Yang C.D. et al. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res* 2018;6(D1):D296–302. DOI: 10.1093/nar/gkx1067.
25. Kanehisa M., Furumichi M., Tanabe M. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res* 2017;45(D1):D353–61. DOI: 10.1093/nar/gkw1092.
26. Sansal I., Sellers W.R. The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2954–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.141.
27. Sircar K., Yoshimoto M., Monzon F.A. et al. PTEN genomic deletion is associated with p-Akt and AR signalling in poorer outcome, hormone refractory prostate cancer. *J Pathol* 2009;218(4):505–13. DOI: 10.1002/path.2559.
28. De Muga S., Hernandez S., Agell L. et al. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Mod Pathol* 2010;23:703–12. DOI: 10.1038/modpathol.2010.45.
29. Reid A.H., Attard G., Ambrosini L. et al. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer. *Br J Cancer* 2010;102:678–84. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605554.
30. Wang S., Gao J., Lei Q. et al. Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer. *Cancer Cell* 2003;4(3):209–21. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00215-0.
31. Gray I.C., Stewart L.M., Phillips S.M. et al. Mutation and expression analysis of the putative prostate tumour-suppressor gene PTEN. *Br J Cancer* 1998;78(10):1296–300. DOI: 10.1038/bjc.1998.674
32. Faratian D., Goltsov A., Lebedeva G. et al. Systems biology reveals new strategies for personalizing cancer medicine and confirms the role of PTEN in resistance to trastuzumab. *Cancer Res* 2009;69(16):6713–20. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0777.
33. Mao C., Liao R.Y., Chen Q. Loss of PTEN expression predicts resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102(5):940. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605575.
34. Zafarana G., Ishkanian A.S., Malloff C.A. et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118(16):4053–62. DOI: 10.1002/cncr.26729.
35. Teng D.H., Hu R., Lin H. MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57(23):5221–5.
36. Zhou J., Du T., Li B. et al. Crosstalk between MAPK/ERK and PI3K/AKT signal pathways during brain ischemia/reperfusion. *ASN Neuro* 2015;7(5):1759091415602463. DOI: 10.1177/1759091415602463.
37. Xu F., Na L., Li Y., Chen L. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci* 2020;10:54. DOI: 10.1186/s13578-020-00416-0.
38. Chang L., Ni J., Beretov J. et al. Identification of protein biomarkers and signaling pathways associated with prostate cancer radioresistance using label-free LC-MS/MS proteomic approach. *Sci Rep* 2017;7:41834. DOI: 10.1038/srep41834.
39. Burgio S.L., Fabbri F., Seymour I.J. et al. Perspectives on mTOR inhibitors for castration-refractory prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12(8):940–9. DOI: 10.2174/156800912803251234.
40. Griffin C., McNulty J., Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis and autophagy in metastatic prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2011;38(6):1549–56. DOI: 10.3892/ijo.2011.977.
41. Nauseef J., Henry M. Epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer: paradigm or puzzle? *Nat Rev Urol* 2011;8(8):428–39. DOI: 10.1038/nrurol.2011.85.
42. Li H., Tang D.G. Prostate cancer stem cells and their potential roles in metastasis. *J Surg Oncol* 2011;103(6):558–62. DOI: 10.1002/jso.21806.
43. Chang L., Graham P.H., Hao J. et al. Emerging roles of radioresistance in prostate cancer metastasis and radiation therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2–3):469–96. DOI: 10.1007/s10555-014-9493-5.
44. Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer. *Int J Oncol* 2014;44(6):1813–9. DOI: 10.3892/ijo.2014.2377.
45. Xu J., Zhang W., Lv Q., Zhu D. Overexpression of miR-21 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells via the inhibition of PTEN. *Oncol Rep* 2015;33(6):3108–16. DOI: 10.3892/or.2015.3931.
46. Riley K.J., Rabinowitz G.S., Yario T.A. et al. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency. *EMBO J* 2012;31(9):2207–21. DOI: 10.1038/emboj.2012.63.
47. Nagpal V., Rai R., Place A.T. et al. MiR-125b is critical for fibroblast-

- to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis. *Circulation* 2016;133(3):291–301. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018174.
48. Macedo-Silva C., Benedetti R., Ciardiello F. et al. Epigenetic mechanisms underlying prostate cancer radioresistance. *Clin Epigenet* 2021;13(1):125. DOI: 10.1186/s13148-021-01111-8.
49. Jili S., Eryong L., Lijuan L., Chao Z. RUNX3 inhibit laryngeal squamous cell carcinoma malignancy under the regulation of miR-148a-3p/DNMT1 axis. *Cell Biochem Funct* 2016;34(8):597–605. DOI: 10.1002/cbf.3233.
50. Zhang J., Yang C., Wu C. et al. DNA Methyltransferases in cancer: biology, paradox, aberrations, and targeted therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2123. DOI: 10.3390/cancers12082123.
51. Bui T.V., Mendell J.T. Myc: maestro of microRNAs. *Genes Cancer* 2010;1(6):568–75. DOI: 10.1177/1947601910377491.
52. Richardsen E., Andersen S., Al-Saad S. et al. Low expression of miR-424-3p is highly correlated with clinical failure in prostate cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):10662. DOI: 10.1038/s41598-019-47234-0.
53. Kim M.Y., Shin H., Moon H.W. et al. Urinary exosomal microRNA profiling in intermediate-risk prostate cancer. *Sci Rep* 2021;11(1):7355. DOI: 10.1038/s41598-021-86785-z.

Вклад авторов

М.А. Махоткин: биоинформатический анализ, написание текста рукописи;
Д.А. Чеботарев: проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных;
М.Г. Тютякина, А.Н. Машкарин: проведение экспериментальных исследований;
В.А. Тарасов: разработка дизайна исследования, научное руководство;
М.И. Коган: разработка концепции статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.А. Черногубова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.A. Makhotkin: bioinformatics analysis, article writing;
D.A. Chebotarev: experimental research, analysis of the obtained data;
M.G. Tyutyakina, A.N. Mashkarina: experimental research;
V.A. Tarasov: developing the research design, scientific leadership;
M.I. Kogan: developing the research concepts, analysis of the obtained data, article writing;
E.A. Chernogubova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Махоткин / M.A. Makhotkin: <https://orcid.org/0000-0001-6757-7662>
Д.А. Чеботарев / D.A. Chebotarev: <https://orcid.org/0000-0003-3474-9311>
М.Г. Тютякина / M.G. Tyutyakina: <https://orcid.org/0000-0003-2983-997X>
А.Н. Машкарин / A.N. Mashkarina: <https://orcid.org/0000-0002-0802-6841>
М.И. Коган / M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
Е.А. Черногубова / E.A. Chernogubova: <https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (номер государственной регистрации 01201363192).

Financing. The study was performed as part of the State assignment of the Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (state registration number 01201363192).

Статья поступила: 09.08.2021. Принята к публикации: 20.10.2021.

Article submitted: 09.08.2021. Accepted for publication: 20.10.2021.

Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы с поражением семенных пузырьков

К.С. Макарова, Ю.В. Гуменецкая, В.А. Бирюков, И.А. Стриканова, Т.А. Киреева, О.Г. Лепилина, О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

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

Контакты: Ксения Сергеевна Макарова mks.40@mail.ru

Введение. Представляется целесообразным изучение возможности проведения сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в объеме гормонотерапевтического лечения рака предстательной железы у больных с местно-распространенными формами заболевания. Сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет выполнять эскалацию суммарной очаговой дозы в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. Количество исследований, посвященных возможности проведения СЛТ у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки, крайне незначительно.

Цель исследования — анализ эффективности и токсичности СЛТ в объеме гормонотерапевтического лечения рака предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки.

Материалы и методы. С апреля 2016 г. по апрель 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии 52 больным раком предстательной железы стадии cT3bN0 проведена СЛТ. Медиана периода наблюдения составила 29,7 (11,9–58,4) мес. Средний возраст пациентов — 65,7 года. Средний уровень инициального простатического специфического антигена — 28,7 нг/мл. У 50 (96,2 %) пациентов СЛТ выполнена в объеме гормонотерапевтического лечения.

Результаты. Отмечена удовлетворительная переносимость СЛТ. Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны мочевыводящих путей зарегистрированы у 13 (25 %) больных, II степени — у 2 (3,8 %). Острые лучевые реакции I степени со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 11 (21,5 %) пациентов, II степени — у 1 (1,9 %). Поздние осложнения I степени со стороны мочевыводящих путей зафиксированы у 4 (7,7 %) больных, II степени — у 2 (3,8 %). Поздние осложнения I степени со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 2 (3,8 %) больных, II степени — у 3 (5,8 %).

Трехлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость — 83 %. Прогрессирование заболевания наблюдали у 8 (15,4 %) пациентов. У 5 (9,6 %) больных рецидив заболевания был представлен отдаленными метастазами (кости), у 1 (1,9 %) больного — поражением регионарных лимфоколлекторов с отдаленными метастазами в паховые лимфатические узлы. У 1 (1,9 %) пациента отмечен локальный рецидив, у 1 (1,9 %) — локорегионарный рецидив с отдаленным метастазированием (кости). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 75,6 %.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных раком предстательной железы стадии cT3bN0 при приемлемом уровне осложнений.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, сочетанная лучевая терапия

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А. и др. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы с поражением семенных пузырьков. Онкоурология 2021;17(4):94–99. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-94-99.

Combinatorial radiation therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion

K.S. Makarova, Yu.V. Gumenetskaya, V.A. Biryukov, I.A. Strikanova, T.A. Kireeva, O.G. Lepilina, O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

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: Kseniya Sergeevna Makarova mks.40@mail.ru

Background. It seems advisable to investigate the feasibility of radiation therapy combined with hormone therapy to treat locally advanced prostate cancer. Combination of two ways to deliver ionizing radiation doses enables us to elevate a total tumor dose and to reduce radiation exposure to critical organs. However, the feasibility of combinatorial radiation therapy (CRT) in prostate cancer patients with seminal vesicle invasion remains insufficiently investigated. The number of studies focusing on this problem is still extremely small.

Objective of this study is to evaluate the efficacy and toxicity of radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion.

Materials and methods. From April 2016 to April 2020, 52 patients with prostate cancer (cT3bN0) received CRT at the clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center. The median patient follow-up was 29.7 months (from 11.9 to 58.4 months). The mean age of patients was 65.7 years. The initial mean level of PSA was 28.7 ng/mL. Fifty (96.2 %) patients were given radiation therapy together with hormone therapy.

Results. The tolerability of CRT appeared satisfactory. Grade I acute radiation-induced reactions of the urinary tract occurred in 13 (25 %) patients; grade II ones – in 2 (3.8 %) patients. Grade I acute radiation-induced reactions of the gastrointestinal tract occurred in 11 (21.5 %) patients; grade II ones – in 1 (1.9 %) patient. Grade I late complications of the urinary tract were noted in 4 (7.7 %) patients; grade II ones – in 2 (3.8 %) patients. Grade I late complications of the gastrointestinal tract were noted in 2 (3.8 %) patients; grade II ones – in 3 (5.8 %) patients.

The three-year cancer-specific survival rate was 97 %; the overall survival rate was 83 %. Eight (15.4 %) patients showed prostate cancer progression. Five (9.6 %) patients experienced cancer recurrence in the form of distant bone metastases. In 1 (1.9 %) patient, disease recurrence was associated with involvement of regional lymphatic collectors and distant inguinal lymph node metastases. Local recurrence was noted in 1 (1.9 %) patient. One (1.9 %) patient developed loco-regional recurrence with distant metastasis to bones. The three-year recurrence-free survival rate was 75.6 %.

Conclusion. Our study demonstrates that CRT is highly effective in prostate cancer (cT3bN0) treatment while having an acceptable level of complications.

Key words: locally advanced prostate cancer, high risk of progression, combinatorial radiation therapy

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A. et al. Combinatorial radiation therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):94–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-94-99.

Введение

Важнейшей проблемой современной онкологии остается своевременная диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ), особенно местно-распространенных и распространенных форм. В России в 2019 г. местно-распространенный РПЖ был диагностирован в 20,7 % случаев, т.е. практически у каждого 5-го заболевшего [1]. Известно, что течение и прогноз заболевания тесно связаны с распространенностью злокачественного процесса. Так, поражение семенных пузырьков является одним из неблагоприятных прогностических факторов, и такие пациенты относятся к группе очень высокого риска прогрессирования РПЖ [2].

До настоящего времени предметом дискуссии остается оптимальная тактика терапии местно-распространенного РПЖ стадии Т3, обсуждается целесообразность выполнения хирургического или проведения органосохраняющего (гормонолучевого) лечения заболевания.

По данным ряда исследований, частота положительного края резекции после радикальной простатэктомии составляет от 42,8 % при стадии Т3а до 60,6 % при вовлечении в опухолевый процесс семенных пузырьков (стадия Т3б) [3]. Положительный край резекции является статистически значимым предиктором биохимического рецидива РПЖ [4, 5]. Кроме этого,

нерадикально выполненная операция влечет необходимость проведения дополнительного лечения — дистанционной лучевой терапии, гормональной терапии (ГТ) или их комбинации.

Одним из альтернативных методов лечения пациентов со стадией заболевания Т3bN0 считается конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на фоне длительной ГТ. Однако подведение необходимой суммарной очаговой дозы (СОД) к семенным пузырькам ограничено толерантностью окружающих нормальных тканей [6, 7]. По данным литературы, эскалация СОД от 70 до 79 Гр при проведении конформной ДЛТ приводит к практически двукратному повышению токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта — с 7 до 12 % [8].

Представляется целесообразным сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения — дистанционного и внутритканевого облучения, что позволяет выполнять эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. Однако количество исследований, посвященных возможности проведения сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных РПЖ с инвазией в семенные пузырьки, в настоящее время крайне незначительно.

Цель исследования — анализ эффективности и токсичности СЛТ в объеме гормонолучевого лечения РПЖ с инвазией в семенные пузырьки.

Материалы и методы

С апреля 2016 г. по апрель 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии 52 больным РПЖ III стадии с поражением семенных пузырьков (сT3bN0) проведена СЛТ. Медиана периода наблюдения составила 29,7 (11,9–58,4) мес. Возраст пациентов на момент лечения варьировал от 52 до 81 года, в среднем составил 65,7 года. Средний уровень простатического специфического антигена до начала лечения — 28,7 (3,5–232) нг/мл. Морфологическое подтверждение диагноза РПЖ (аденокарцинома) получено во всех случаях. Поражение семенных пузырьков подтверждено методом инструментальной диагностики (магнитно-резонансной томографией (МРТ) органов малого таза). Сумма баллов по шкале Глисона 6 установлена у 9 (17,3 %), 7 — у 19 (36,5 %), 8 — у 20 (38,5 %), 9 — у 3 (5,8 %), 10 — у 1 (1,9 %) больного. Все пациенты относились к группе очень высокого риска прогрессирования заболевания (по классификации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN)).

Большинство пациентов ($n = 50$; 96,2 %) получили ГТ, 2 (3,8 %) больных от проведения ГТ отказались. Семи (13,5 %) пациентам выполнено 4 цикла неoadъювантной химиотерапии доцетакселом в комбинации с ГТ.

Медиана длительности ГТ составила 24 (3–32) мес. В настоящее время ГТ продолжают получать 11 (22 %) пациентов.

Всем больным конформная ДЛТ проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (в разовой очаговой дозе 2 Гр): 1 фракция в день, 5 дней в неделю, до СОД 44–46 Гр. Топометрическая подготовка у пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм, в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с применением фиксирующих устройств; трехмерное дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и семенные пузырьки с отступом на планируемый объем мишени 10 мм во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных осуществляли с помощью системы объемной визуализации мишени IGRT (XVI).

Брахитерапию проводили на аппарате GammaMed plus под ультразвуковой навигацией с использованием источника ^{192}Ir в разовой очаговой дозе 15 Гр, однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования применяли программное обеспечение Vitesse 2.5 и BrachyVision. Имплантацию источников ^{192}Ir выполняли в ткань предстательной железы и семенных пузырьков.

Суммарная эквивалентная доза (EQD2) за 2 этапа лечения, подведенная к предстательной железе и пораженной части семенных пузырьков, составила 114,7–116,7 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$).

После завершения курса СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых 2 лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров исследовали уровень простатического специфического антигена в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес), проводили трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). МРТ органов малого таза и другие исследования выполняли по показаниям.

Оценку функции выживания проводили по методу Каплана–Майера. Оценку развития ранних и поздних токсических осложнений лучевой терапии выполняли в соответствии с классификацией RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

Запланированный курс СЛТ выполнен всем пациентам. Анализ токсичности лечения свидетельствовал об удовлетворительной его переносимости больными.

Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 13 (25 %) больных, II степени — у 2 (3,8 %). Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта зафиксированы у 11 (21,5 %) пациентов, II степени — у 1 (1,9 %). Поздние лучевые осложнения I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 4 (7,7 %) больных, при этом у 2 пациентов наблюдали явления уретрита и у 2 — цистита. Поздний лучевой цистит II степени тяжести зафиксирован у 2 (3,8 %) пациентов. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести отмечены у 2 (3,8 %) больных, II степени тяжести — у 3 (5,8 %).

Во время курса ДЛТ (как правило, после достижения СОД 20 Гр) все пациенты получали традиционное консервативное лечение в целях профилактики развития лучевых реакций и осложнений.

В течение периода наблюдения прогрессирование РПЖ отмечено у 8 (15,4 %) из 52 пациентов. У 5 (9,6 %) больных рецидив заболевания был представлен отдаленными метастазами (кости), у 1 (1,9 %) — поражением регионарных лимфатических коллекторов (внутренних, наружных и общих подвздошных лимфатических узлов) с отдаленными метастазами в паховые лимфатические узлы. У 1 (1,9 %) пациента зафиксирован локальный рецидив, у 1 (1,9 %) — одновременно локорегионарный рецидив (очаг локализован в периферической и транзиторной зоне базального и апикального отдела доли с переходом на семенной пузырек с поражением общих подвздошных лимфатических узлов) с отдаленным метастазированием (поражением костей). Уровень 3-летней безрецидивной выживаемости составил 75,6 % (см. рисунок).

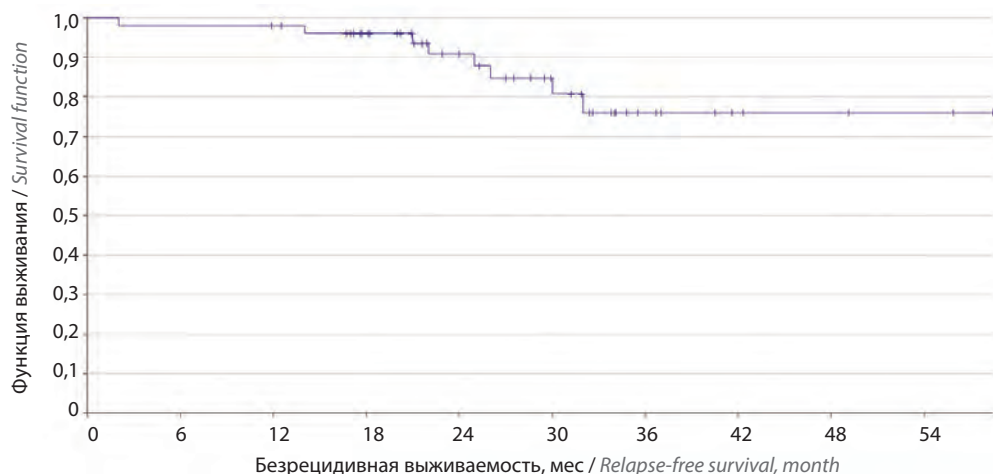


График безрецидивной выживаемости (по методу Каплана–Майера)
Kaplan–Meier graphs of relapse-free survival

Медиана до прогрессирования РПЖ у 6 (11,5 %) из 52 пациентов от окончания адъювантной ГТ составила 9,3 (4–25) мес. При этом у 2 (3,8 %) больных наблюдали прогрессирование в процессе ГТ.

За время наблюдения умерли 5 (9,6 %) пациентов: 1 – от РПЖ, 2 – от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2 – по другим причинам. Таким образом, опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость – 83 %.

Обсуждение

Известно, что поражение семенных пузырьков при РПЖ ассоциировано с высоким риском прогрессирования заболевания. По данным ряда исследований, при выполнении радикальной простатэктомии в самостоятельном варианте 5-летняя выживаемость без прогрессирования у этой группы пациентов составляет всего 34–38 %, достигая 70 % при комбинации с адъювантной ГТ [9–12].

В 2019 г. F. Gouzu и соавт. опубликовали результаты единственного до настоящего времени исследования по проведению конформной ДЛТ у пациентов с вовлечением семенных пузырьков. В исследовании представлен ретроспективный анализ результатов лечения 276 пациентов. Всем больным проведена конформная ДЛТ с применением технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) в СОД 76–77 Гр на фоне длительной ГТ (в среднем 36 мес). У 26 % пациентов были вовлечены лимфатические узлы (T3bN1) по данным МРТ. При медиане наблюдения 26 мес 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 66 % [13].

Количество исследований по оценке эффективности СЛТ у пациентов с РПЖ стадии T3b ограничено. В работе N.N. Stone и соавт., впервые опубликованной в 2012 г., а затем – в 2019 г., представлены результаты

10- и 15-летнего наблюдения. До начала лечения 53 пациентам по данным биопсии подтверждено поражение семенных пузырьков и выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия. Всем пациентам проводили ГТ на протяжении 9 мес. Средний период наблюдения составил 9 (5–22) лет; 10- и 15-летняя выживаемость без биохимического рецидива – 60,6 % [14, 15].

По данным нашего исследования, уровень 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов составил 75,6 %. На наш взгляд, представляется важным, что наиболее часто (у 9,6 % пациентов) прогрессирование РПЖ было представлено отдаленными метастазами в костях. В исследовании H. Tsumura и соавт. при проведении СЛТ у пациентов с РПЖ стадии T3b на фоне длительной ГТ (более 36 мес) прогрессирование в виде отдаленных метастазов в костях при медиане наблюдения 74 мес составило более трети всех локализаций рецидива РПЖ – 37,5 % [16].

Подобные результаты позволяют предположить, что у пациентов данной категории скрытые метастазы РПЖ могли присутствовать уже на момент постановки диагноза. Возможно предполагать, что являющаяся в настоящее время стандартом инициального обследования остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc недостаточна для диагностики и представляется перспективным изучение вопроса о целесообразности выполнения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, на этапе первичного обследования данной группы пациентов в рамках исследовательского протокола [17]. С другой стороны, вероятно, пациентам группы очень высокого риска прогрессирования РПЖ необходимо усиление не только локального лечения, но и системной терапии.

Так, по данным исследования STAMPEDE, добавление химиотерапии доцетакселом к стандартной ГТ приводило к увеличению выживаемости без прогрессирования у пациентов с неметастатическим РПЖ

высокого риска прогрессирования. Авторы исследования отмечают необходимость более длительного наблюдения за больными для оценки отдаленных результатов [18]. Безусловно, к вопросу усиления системного лечения стоит относиться с осторожностью не только во избежание перелеченности пациентов, но и с учетом переносимости и токсичности терапии.

В то же время и эскалация СОД в опухоли сопровождается увеличением риска возникновения осложнений лечения. Например, в исследовании F. Goupy и соавт. при реализации дистанционного облучения средняя СОД, подведенная к предстательной железе, составила 77 (70–80) Гр, к пораженным семенным пузырькам – 76 (46–80) Гр, к невовлеченным семенным пузырькам – 50 (46–80) Гр, к непораженным лимфатическим узлам – 50 (46–55) Гр и к пораженным лимфатическим узлам – 52 (46–74) Гр. При этом отмечен высокий уровень поздних клинически значимых осложнений ($\geq$ II степени тяжести) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (31,5 %) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (12 %) [13].

Поэтому представляется целесообразным изучение возможности проведения СЛТ в объеме гормонотерапевтического лечения РПЖ у больных с поражением семенных пузырьков, так как сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет выполнять

эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей переносимости больными данного варианта лечения. Клинически значимые осложнения II степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей мы наблюдали только у 2 (3,8 %) пациентов, а со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта – у 3 (5,8 %). Все нежелательные последствия были контролируемы традиционной консервативной терапией, ни в одном случае не потребовалось проведения незапланированного перерыва в лечении.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных РПЖ с поражением семенных пузырьков. Трехлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость – 83 %, безрецидивная выживаемость – 75,6 %. Сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет повысить СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы и сопровождается приемлемым уровнем осложнений, позволяя сохранить высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. NCCN Guidelines Version 2.2021 Prostate cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
3. Lightfoot A.J., Su Y.K., Sehgal S.S. et al. Positive surgical margin trends in patients with pathologic T3 prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2015;29(6):634–9. DOI: 10.1089/end.2014.0242.
4. Ceylan C., Tonyali S., Keles I. Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence following radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(10):514–7. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.08.007.
5. Koskas Y., Lannes F., Branger N. et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol* 2019;19(1):37. DOI: 10.1186/s12894-019-0470-8.
6. Salembier C., Villeirs G., De Bari B. et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;127(1):49–61. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.014.
7. Beckendorf V., Guerif S., Le Pris   E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1056–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
8. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180039. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0039.
9. Siddiqui S.A., Boorjian S.A., Blute M.L. et al. Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathological T3b prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(3):383–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09565.x.
10. Salomon L., Anastasiadis A.G., ohnson C.W. et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003;62(2):304–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00373-x.
11. Freedland S.J., Aronson W.J., Presti J.C. et al. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer* 2004;100(8):1633–8. DOI: 10.1002/cncr.20122.
12. Baccala A.Jr, Reuther A.M., Bianco F.J. Jr et al. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology* 2007;69(3):536–40. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.013.
13. Goupy F., Supiot S., Pasquier D. et al. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer with seminal vesicle involvement (T3b): a multicentric retrospective analysis. *PLoS One* 2019;14(1):e0210514. DOI: 10.1371/journal.pone.0210514.

14. Stone N.N., Skouteris V.M., Stock R.G. Biopsy and implantation of the seminal vesicles. *Brachytherapy* 2012;11(5):334–40. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.12.008.
15. Stone N.N., Stock R.G. Stage T3b prostate cancer diagnosed by seminal vesicle biopsy and treated with neoadjuvant hormone therapy, permanent brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int* 2019;123(2):277–83. DOI: 10.1111/bju.14464.
16. Tsumura H., Ishiyama H., Tabata K.I. et al. Impact of five-tiered Gleason grade groups on prognostic prediction in clinical stage T3 prostate cancer undergoing high-dose-rate brachytherapy. *Prostate* 2017;77(15):1520–7. DOI: 10.1002/pros.23430.
17. Lecouvet F.E., Lhommel R., Pasoglou V. et al. Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):323–30. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361d451.
18. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

Вклад авторов

К.С. Макарова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
Ю.В. Гуменецкая: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
В.А. Бирюков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала;
И.А. Стриканова, Т.А. Киреева, О.Г. Лепилина: сбор и обработка материала;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

K.S. Makarova: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;
Yu.V. Gumenetskaya: developing the research concept and design, article writing, article editing;
V.A. Biryukov: developing the research concept and design, collection and processing of material;
I.A. Strikanova, T.A. Kireeva, O.G. Lepilina: collection and processing of material;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Макарова / K.S. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-7192-3193>
Ю.В. Гуменецкая / Yu.V. Gumenetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8163-8406>
В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>
И.А. Стриканова / I.A. Strikanova: <https://orcid.org/0000-0002-9638-3573>
Т.А. Киреева / T.A. Kireeva: <https://orcid.org/0000-0003-2361-1915>
О.Г. Лепилина / O.G. Lepilina: <https://orcid.org/0000-0002-1868-6894>
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 07.07.2021. **Принята к публикации:** 13.12.2021.

Article submitted: 07.07.2021. **Accepted for publication:** 13.12.2021.

Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения

К.М. Ньюшко^{1,2}, В.М. Перепухов¹, В.Д. Гаврилова³, Б.Я. Алексеев^{1,2}

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

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

³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, проспект Гагарина, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко Kirandja@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы – заболевание, после радикального хирургического лечения которого нередко возникают рецидивы. Для подбора дальнейшей тактики лечения и предотвращения возможного рецидива необходим инструмент, который с высокой точностью поможет спрогнозировать риск прогрессирования заболевания у российской популяции пациентов.

Цель исследования – провести статистический анализ пред- и послеоперационных факторов прогноза, влияющих на прогрессирование рака предстательной железы, отобрать наиболее значимые факторы.

Материалы и методы. В исследование были включены 2255 пациентов с клинически локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы, которым выполнено радикальное хирургическое лечение. С помощью математических моделей рассчитаны и построены номограммы, прогнозирующие риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

Результаты. Созданы номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива и безрецидивной выживаемости по уровню простатического специфического антигена у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0) по результатам планового морфологического исследования и у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1) с точностью прогноза 71 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) и 76 % (AUC 0,7617) соответственно.

Заключение. Полученные номограммы обладают высокой точностью прогноза и могут использоваться для российской популяции пациентов.

Ключевые слова: номограмма, рак предстательной железы, биохимический рецидив, прогнозирование, ПСА-безрецидивная выживаемость, математическая модель, оценка рисков прогрессирования заболевания

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Гаврилова В.Д., Алексеев Б.Я. Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. Онкоурология 2021;17(4):100–110. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110.

Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery

K.M. Nyushko^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, V.D. Gavrilova³, B. Ya. Alekseev^{1,2}

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

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

³Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Gagarina St., Orenburg 460021, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko Kirandja@yandex.ru

Background. Prostate cancer (PCa) patients often develop recurrent disease after radical surgery. A tool that can accurately predict the risk of disease progression in the population of Russian patients will be very helpful to choose an optimal treatment strategy and prevent possible recurrence.

Objective: to analyze preoperative and postoperative prognostic factors for PCa progression and identify the most significant of them.

Materials and methods. This study included 2,255 patients with localized and locally advanced PCa who underwent radical surgery. We constructed nomograms for predicting the risk of disease progression after surgery using mathematical models.

Results. We created nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence and probability of relapse-free survival by the level of prostate specific antigen (PSA) in patients with no lymph node metastases (pN0) according to the results of morphological examination and in patients with lymph node metastases (pN1). The accuracy of nomograms reached 71 % (area under the ROC curve (AUC) 0.7119) and 76 % (AUC 0.7617), respectively.

Conclusion. The nomograms demonstrated high accuracy of prognosis and can be used in the population of Russian patients.

Key words: nomogram, prostate cancer, biochemical recurrence, prognosis, PSA relapse-free survival, mathematical model, assessment of risks of disease progression

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., GavriloVA V.D., Alekseev B.Ya. Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):100–110. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире. Международное агентство по изучению рака опубликовало статистический отчет GLOBOCAN 2020, согласно которому РПЖ находится на 4-м месте по числу впервые выявленных случаев злокачественных новообразований — почти 1,4 млн (7,3 %) за 2020 г., а количество смертельных исходов составило около 375 тыс. [1]. Тактика лечения больных РПЖ определяется с учетом распространенности опухолевого процесса. Для локализованной и местно-распространенной форм это радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия и активное наблюдение. РПЭ является одним из «золотых стандартов» терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ [2–5].

Для более точного подхода к лечению больных РПЖ используются различные методы прогнозирования риска рецидива заболевания. В 1998 г. A.V. D'Amico и соавт. предложили классификацию РПЖ по группам риска прогрессирования после проведенного лучевого лечения. Классификация D'Amico предусматривает распределение больных РПЖ на 3 группы: с низким, промежуточным и высоким риском биохимического рецидива (БР) в соответствии с клинической стадией по TNM, суммой баллов по шкале Глисона и предоперационным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) [6]. В дальнейшем появилось множество различных маркеров прогноза риска прогрессирования РПЖ, а также прогностических панелей, состоящих из комбинаций этих маркеров.

Результаты исследований, опубликованных ранее, продемонстрировали, что использование комплексов прогностических факторов существенно увеличивает точность прогноза вероятности прогрессирования РПЖ. Авторами использовались различные клинические

или морфологические параметры прогноза заболевания. Одними из первых таких номограмм явились номограммы Partin (точность при прогнозировании вероятности патоморфологической стадии 72,4 %, при оценке распространения опухоли за капсулу предстательной железы 59,6 %, при оценке вероятности инвазии опухоли в семенные пузырьки 79,6 %, при прогнозировании поражения тазовых лимфатических узлов (ЛУ) 82,9 %) [7] и Kattan (точность прогноза по данным нескольких исследований 64–89 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,64–0,89)) [8–10]. Эти номограммы включают оценку исходного уровня ПСА плазмы крови, клинической стадии TNM и суммы баллов по шкале Глисона.

По данным систематического обзора M. Jared и соавт. [11], оптимальными инструментами прогнозирования БР являются номограмма CAPRA-S, созданная по результатам 3837 РПЭ (AUC 0,77) [12], номограмма Stephenson, основанная на данных лечения 1881 пациента с РПЖ (AUC 0,72) [13], номограмма Kattan (версия 2009 г.) (AUC 0,79) [14], номограмма DPC (AUC 0,74) [15] и номограмма Suardi (AUC 0,86) [16].

Существующие номограммы обладают высокой точностью, однако они разработаны на когортах пациентов, проживающих в США или Западной Европе, и могут не подходить для больных, проживающих в России. Существует необходимость систематизации данных, полученных при выполнении РПЭ в российской выборке пациентов, валидации уже известных прогностических параметров, а также поиска новых значимых предикторов.

Цель исследования — на основе анализа базы данных, включившей 2255 больных РПЖ после РПЭ, провести детальный комплексный анализ пред- и послеоперационных факторов прогноза для оценки вероятности реализации БР и местного рецидива заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное исследование были включены 2255 больных клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ (клиническая стадия cT1a–cT3bN0M0), которым проведено хирургическое лечение (позадилонная РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) или без нее) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в период с 1998 по 2018 г.

Характеристика больных. Возраст больных на момент проведения хирургического лечения составил 41–79 лет, средний возраст – $63,1 \pm 6,2$ года, медиана – 63 года. Начальный уровень ПСА до проведения хирургического лечения у больных в общей группе составил $0,14\text{--}113,0$ нг/мл, средний уровень ПСА – $15,4 \pm 13,5$ нг/мл, медиана – 10,9 нг/мл. У всех больных при морфологическом исследовании выявлена аденокарцинома предстательной железы. Сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 верифицирована у 1242 (55,1 %) больных, 7 (3 + 4) – у 455 (20,2 %), 7 (4 + 3) – у 278 (12,3 %), 8–10 – у 280 (12,4 %). В среднем количество позитивных биоптатов составило $47,8 \pm 30,4$ (0,17–100) %, медиана – 41,7 %. В соответствии с классификацией группы риска D'Amico РПЖ низкого риска диагностирован у 306 (14,5 %) больных, промежуточного – у 463 (20,5 %), высокого – у 1486 (65,9 %).

С 2006 по 2008 г. больным групп промежуточно-го и высокого риска прогрессирования выполняли как стандартную, так и расширенную ТЛАЭ. С 2008 г. – только расширенную ТЛАЭ. У больных РПЖ низкого риска прогрессирования, прооперированных после 2008 г., ТЛАЭ не выполняли. К 2010 г. техника расширенной ТЛАЭ была окончательно отработана и включала удаление коллекторов всех указанных анатомических зон: наружных, общих, внутренних подвздошных, obturatorных и пресакральных.

Статистический анализ. Для описания исследуемых параметров использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, – медиану. Статистически достоверными различия считали при уровне $p < 0,05$. При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: для сравнения количественных признаков – U-метод Манна–Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела–Уоллиса; для сравнения качественных признаков – метод χ^2 Пирсона, а также таблицы 2×2 . Для оценки взаимосвязи 2 признаков проводили корреляционный анализ Спирмена или строили таблицы сопряженности (метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера). Выживаемость больных оценивали по методу Каплана–Майера, для оценки влияния ряда признаков на показатели выживаемости использовали регрессионный анализ Кокса.

Программное обеспечение. Программное обеспечение Statistica 10.0 применяли для обработки данных и использования методов статистического анализа. Программное обеспечение Python с пакетом sklearn [17] – для расчета отношений шансов (odds ratio) и взаимосвязи между факторами прогноза и вариантами исхода. Данный пакет позволяет построить модель логистической регрессии и подобрать коэффициенты, наилучшим образом описывающие предоставленные данные. Для независимых переменных проводили однофакторный регрессионный анализ для каждого фактора прогноза с целью выявить степень его влияния на каждый из вариантов исхода. Пакет lifelines [18] и модуль CoxPHFitter применяли для расчета отношения рисков (OR, hazard ratio). В программной среде R с помощью программных пакетов Survival, MASS, car, ggplot2 [19–23] на основании выявленных прогностических факторов была построена модель логистической регрессии и проведен дисперсионный анализ, с помощью пакета RMS [24] построены прогностические номограммы.

Результаты

Средняя продолжительность операции составила $171,8 \pm 44,5$ мин, медиана – 165 мин. Объем кровопотери составил в среднем 793 мл, медиана – 600 мл.

Результаты планового морфологического исследования послеоперационного материала. Локализованный РПЖ (стадия pT2) верифицирован у 1162 (51,5 %) больных, местно-распространенный (pT3a–T4) – у 1093 (48,5 %). По результатам предоперационного обследования клинически местно-распространенный процесс диагностирован только у 23,3 % больных, при этом клиническая стадия была занижена у 25,2 % пациентов. При проведении анализа также установлено, что у 96 (18,3 %) из 526 больных с диагностированным на предоперационном этапе клинического обследования местно-распространенным РПЖ верифицирован локализованный процесс по результатам планового морфологического исследования. Таким образом, завышение клинической стадии отмечено у 18,3 % больных. По данным планового морфологического исследования повышение градации по шкале Глисона по сравнению с предоперационными данными отмечено у 535 (43,1 %) больных.

ТЛАЭ проведена 1994 (88,4 %) больным. Среднее число удаленных ЛУ при проведении ТЛАЭ в общей группе больных составило 22 ± 11 (1–64), медиана – 20. В анализ по частоте выявления метастазов в ЛУ в группах стандартной и расширенной ТЛАЭ включены пациенты с сопоставимыми предоперационными характеристиками и оперированные в период с 1998 по 2010 г. В этот временной промежуток ТЛАЭ выполнена 866 (95,4 %) из 908 больных. В группе расширенной ТЛАЭ среднее число удаленных ЛУ составило

27 ± 9 (5–64), медиана – 25; в группе стандартной ТЛАЭ – только 13 ± 6 (1–42), медиана – 13 ($p < 0,001$). В группе стандартной ТЛАЭ, включившей 631 (72,9 %) из 866 больных, прооперированных в этот временной промежуток, метастазы в ЛУ верифицированы у 70 (11,1 %) пациентов. В группе расширенной ТЛАЭ, включившей 235 (27,1 %) больных, метастазы в ЛУ зарегистрированы у 56 (23,8 %) больных, что достоверно выше, чем в группе стандартной ТЛАЭ ($p < 0,001$).

Плотность метастатического поражения ЛУ составила в среднем $17,6 \pm 19,4$ (0,1–100) %, медиана – 10,3 %.

При наличии метастазов в ЛУ экстракапсулярная экстензия опухоли обнаружена у 246 (56,3 %) из 437 больных. Опухолевая инвазия капсулы ЛУ у больных, оперированных с 1998 по 2010 г., в группе стандартной ТЛАЭ обнаружена у 40 (57 %) из 70 пациентов с наличием лимфогенных метастазов, в группе расширенной ТЛАЭ – у 30 (54 %) из 56 пациентов ($p = 0,4$).

Среди 437 больных с наличием метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования у 160 (36,6 %) пациентов отмечено наличие только 1 метастаза в ЛУ, у 71 (16,2 %) – 2 метастазов, у 206 (47,2 %) – ≥ 3 метастазов. В когорте больных с наличием 1 метастаза также определен объем опухолевого поражения ЛУ. Микрометастатическое поражение ЛУ (< 50 % объема ткани ЛУ поражено опухолью) верифицировано у 111 (69,4 %) больных, опухолевое поражение ≥ 50 % объема ткани ЛУ – у 49 (30,6 %).

Положительный хирургический край (ПХК) выявлен у 364 (16 %) больных. Средняя протяженность ПХК составила $3,8$ (0,01–20) мм, медиана – 2 мм.

Отдаленные онкологические результаты. Медиана периода наблюдения за больными в общей группе составила 60 (3–205) мес. Длительность периода наблюдения – в среднем 63 ± 43 мес. Данные о выживаемости и уровне ПСА после операции за этот временной промежуток были доступны у 1581 (70,1 %) больного. За этот период времени БР (повышение уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл в 3 последовательных измерениях) отмечен у 502 (31,8 %) пациентов. Таким образом, 5-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила $64,3 \pm 1,5$ %, 10-летняя – $45,9 \pm 2,4$ %. Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости составила 8,3 года. За указанный период наблюдения умерли 158 (10 %) больных, из них 61 (3,9 %) – от прогрессирования РПЖ. Таким образом, 5-летняя общая выживаемость больных в общей группе составила $94,6 \pm 0,8$ %, 10-летняя – $79,1 \pm 2,7$ %; 5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость – $98,1 \pm 0,5$ %, 10-летняя – $92,4 \pm 1,7$ %.

За медиану периода наблюдения 60 мес у 128 (8,1 %) больных верифицирован местный рецидив. Генерализация заболевания и появление отдаленных метастазов по данным радиологического обследования установлена у 107 (6,8 %) пациентов.

Факторы прогноза. Наиболее значимыми предоперационными прогностическими факторами, достоверно коррелирующими с вероятностью реализации факта биохимического прогрессирования заболевания после проведенного хирургического лечения по данным многофакторного регрессионного анализа, явились предоперационный уровень ПСА (ОР 3,22 при уровне ПСА > 20 нг/мл), клиническая стадия заболевания (ОР 1,78 при стадии $\geq$ Т3а), процент позитивных биоптатов (ОР 6,78 у больных с количеством позитивных биоптатов > 50 %), а также прогностические группы по критериям NCCN (Национальной сети по борьбе с раком) (в группе высокого риска вероятность выявления БР в 5,46 раза выше) и прогностическая группа по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии) (в группах ISUP 4 и 5 вероятность БР в 3,19 раза выше).

Наиболее значимыми послеоперационными факторами прогноза при оценке рисков биохимического прогрессирования заболевания явились наличие опухолевой инвазии семенных пузырьков по результатам планового морфологического исследования (шансы на выявление БР в 3,45 раза выше), наличие метастазов в ЛУ (вероятность развития БР в 3,1 раза выше), их количество (вероятность выявления БР в 7,74 раза выше в когорте больных с наличием ≥ 3 метастазов), дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования (вероятность развития БР в 1,89 раза выше в группе больных с преобладанием низкодифференцированного компонента опухоли), а также объем выполненной ТЛАЭ. При этом расширенная ТЛАЭ была ассоциирована с меньшим риском развития БР по сравнению со стандартной/ограниченной ТЛАЭ (вероятность развития БР при последующем наблюдении за больными после проведенного хирургического лечения на 25 % ниже в группе пациентов, которым выполнена расширенная ТЛАЭ).

При комплексном анализе пред- и послеоперационных факторов прогноза наиболее значимыми предикторами развития БР явились местная распространенность опухоли (стадия рТ3а–рТ3b) (ОР 1,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,83; $p < 0,00001$), наличие ≥ 3 метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования (ОР 2,84; 95 % ДИ 2,19–9,96; $p < 0,00001$), наличие низкодифференцированной опухоли с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 (4 + 3) по результатам планового морфологического исследования (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,27–1,55; $p < 0,00001$). Факт выполнения расширенной ТЛАЭ у больных групп промежуточного и высокого риска статистически значимо увеличивал показатели ПСА-безрецидивной выживаемости на 19 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,71–1,03; $p = 0,049$) по сравнению со стандартной/ограниченной ТЛАЭ.

Номограммы

На основании комплексного анализа пред- и послеоперационных факторов прогноза разработаны следующие номограммы.

Номограмма для прогнозирования вероятности развития БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0). В группе пациентов с отсутствием метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования наиболее значимыми факторами, влияющими на вероятность развития БР, по данным проведенного нами анализа явились уровень ПСА до операции (группировка по классам), локализованный или местно-распространенный РПЖ (стадия $\leq$ T2c против $\geq$ T3a), процент позитивных биоптатов (группировка по классам), наличие распространения опухоли за пределы капсулы предстательной железы (стадия pT3a), опухолевая инвазия семенных пузырьков (стадия pT3b), число удаленных ЛУ (группировка по классам), объем выполненной ТЛАЭ, дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования, наличие ПХК.

Качество математической модели (точность классификации), построенной на этих признаках по результатам комплексного анализа факторов прогноза, составляет 71 % (AUC 0,7119; $p = 0,001411$),

чувствительность — 0,8470, специфичность — 0,4036 (рис. 1, 2).

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

$$Y = -1,1419 + X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + X_5 + X_6 + X_7 + X_8 + X_9.$$

Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 1. Вероятность развития БР рассчитывается по формуле:

$$\exp(Y)/(1 + \exp(Y)),$$

где Y — линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития БР от 0 до 100 %.

Для расчетов необходимо суммировать баллы по каждому фактору прогноза, затем от линии суммы баллов провести вертикальную прямую линию к вероятности события, где значение 1 соответствует 100 %.

Клинический пример. У пациента по данным клинических исследований выявлена местно-распространенная форма РПЖ, уровень ПСА 18 нг/мл, >50 % позитивных биоптатов; по данным патоморфологического исследования отмечены прорастание капсулы предстательной

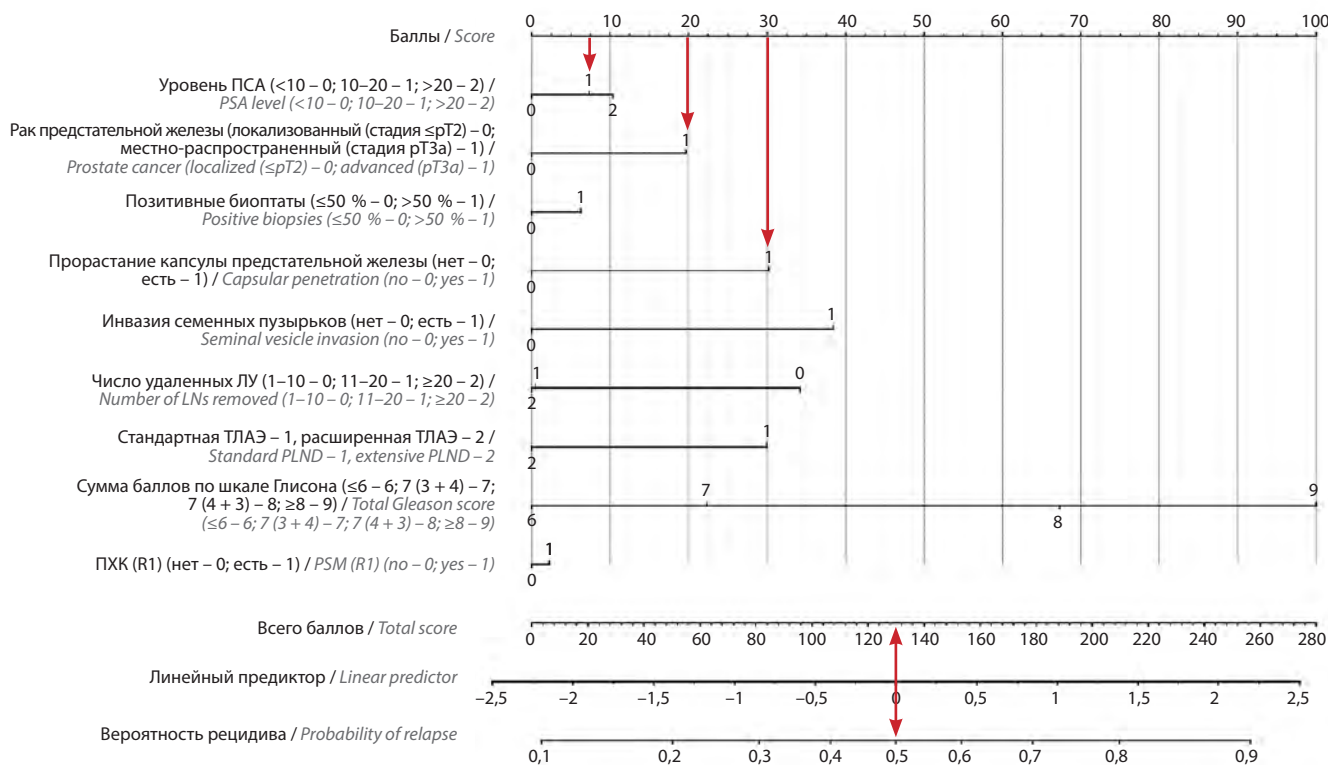


Рис. 1. Номограмма прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0). ПСА — простатический специфический антиген; ЛУ — лимфатические узлы; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; ПХК — положительный хирургический край

Fig. 1. Nomogram for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no LN metastases (pN0). PSA — prostate specific antigen; LNs — lymph nodes; PLND — pelvic lymph node dissection; PSM — positive surgical margin

Таблица 1. Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

Table 1. Parameters for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no lymph node metastases (pN0)

Значение Value		Параметр Parameter
X1	0	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA <10 ng/mL
	0,1265	Уровень ПСА 10–20 нг/мл PSA 10–20 ng/mL
	0,1797	Уровень ПСА >20 нг/мл PSA >20 ng/mL
X2	0	Локализованный рак предстательной железы (стадия ≤pT2) Localized prostate cancer (≤pT2)
	0,3413	Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X3	0	≤50 % позитивных биоптатов ≤50 % of positive biopsies
	0,1083	>50 % позитивных биоптатов >50 % of positive biopsies
X4	0	Нет прорастания капсулы предстательной железы No capsular penetration
	0,5242	Прорастание капсулы предстательной железы Capsular penetration
X5	0	Нет инвазии семенных пузырьков No seminal vesicle invasion
	0,6671	Инвазия семенных пузырьков Seminal vesicle invasion
X6	0	Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	–0,5848	Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	–0,5939	Удалено ≥20 ЛУ ≥20 LNs removed
X7	0	Выполнена стандартная ТЛД Standard PLND
	–0,5201	Выполнена расширенная ТЛД Extensive PLND
X8	0	Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 Total Gleason Score ≤6
	0,3871	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	1,1677	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	1,7356	Сумма баллов по шкале Глисона ≥8 Total Gleason Score ≥8
X9	0	Отсутствие ПХК No PSM
	0,0383	Наличие ПХК PSM

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ПСА – простатический специфический антиген; ЛУ – лимфатические узлы; ТЛД – тазовая лимфаденэктомия; ПХК – положительный хирургический край.

Note. Here and in tables 2–4: PSA – prostate specific antigen; LNs – lymph nodes; PLND – pelvic lymph node dissection; PSM – positive surgical margin.

железы, отсутствие инвазии семенных пузырьков, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3); выполнена расширенная ТЛД и удалено 32 ЛУ; ПХК отсутствует. В сумме получается около 133 баллов, что соответствует 51 % вероятности развития БР с точностью прогноза 71 %.

Также была построена номограмма для расчета выживаемости без БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0) через 1, 3, 5 и 10 лет (рис. 3).

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

$$Y = 5,6331 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6 + X7 + X8 + X9.$$

Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 2. Выживаемость без БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ рассчитывается по формуле:

$$\exp(-\exp((t.trans - Y)/\exp(parms))),$$

где t – время выживаемости без БР (лет); parms = –0,12; t.trans = log(t).

Номограмма для прогнозирования вероятности развития БР у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1). Группа пациентов с наличием метастазов в удаленных ЛУ по результатам планового морфологического исследования имеет высокий риск развития БР и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее данная группа пациентов характеризуется чрезвычайной гетерогенностью прогнозов и разнородностью исходов заболевания в зависимости от тех или иных факторов. Комплексный анализ пред-

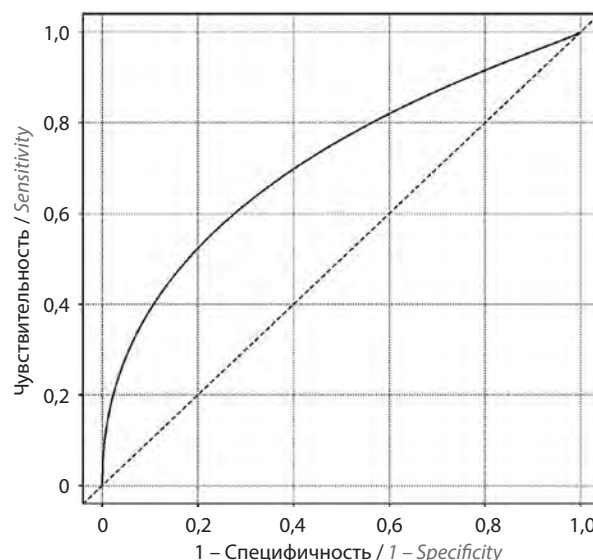


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

Fig. 2. Area under the ROC curve for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no lymph node metastases (pN0)

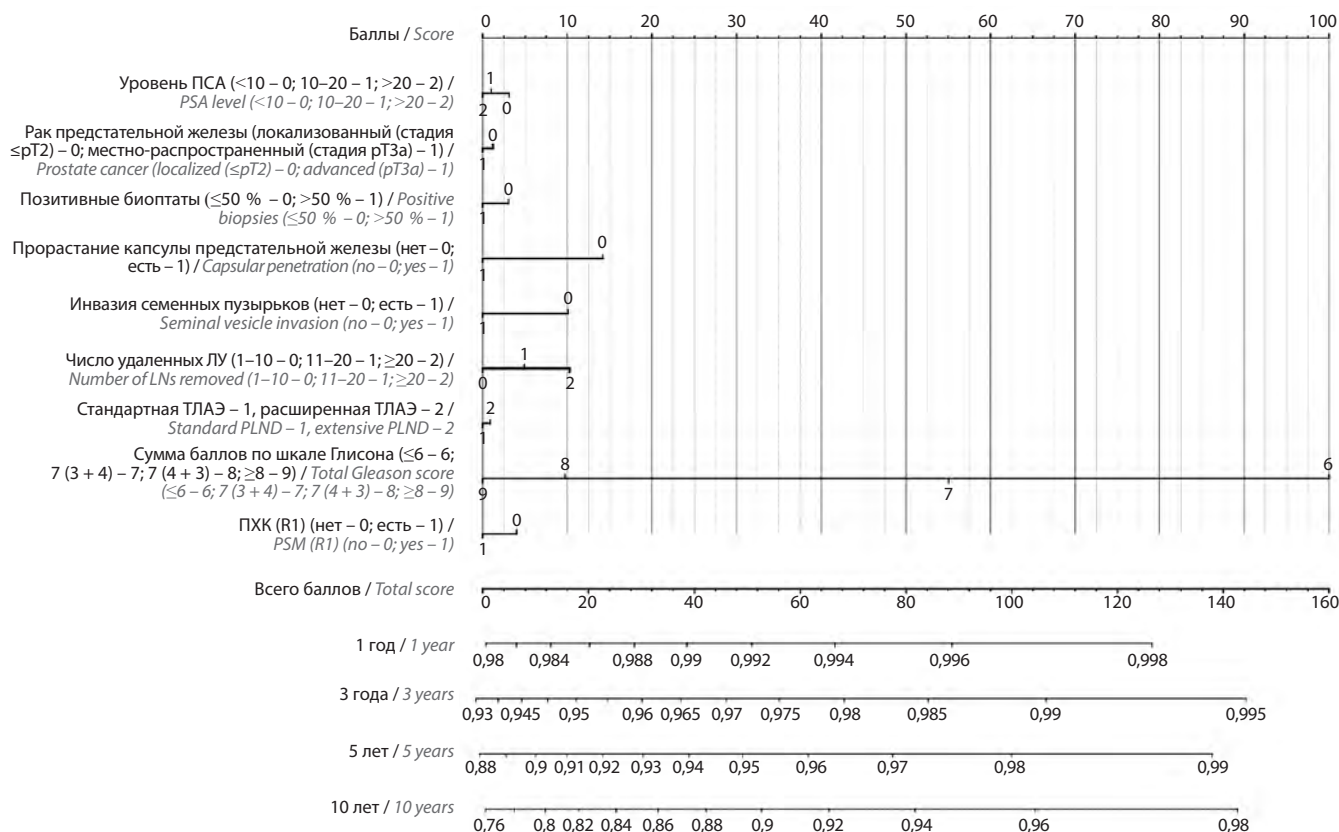


Рис. 3. Номограмма расчета выживаемости без биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0). ПСА – простатический специфический антиген; ЛУ – лимфатические узлы; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; ПХК – положительный хирургический край
Fig. 3. Nomogram for calculating biochemical relapse-free survival in patients with no LN metastases (pN0). PSA – prostate specific antigen; LNs – lymph nodes; PLND – pelvic lymph node dissection; PSM – positive surgical margin

Таблица 2. Значения параметров для номограммы выживаемости без биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

Table 2. Parameters for the nomogram predicting biochemical relapse-free survival in patients with no lymph node metastases (pN0)

Значение Value		Параметр Parameter
X1	0	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA <10 ng/mL
	–0,0340	Уровень ПСА 10–20 нг/мл PSA 10–20 ng/mL
	–0,0504	Уровень ПСА >20 нг/мл PSA >20 ng/mL
X2	0	Локализованный рак предстательной железы (стадия ≤pT2) Localized prostate cancer (≤pT2)
	–0,0195	Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X3	0	≤50 % позитивных биоптатов ≤50 % of positive biopsies
	–0,0495	>50 % позитивных биоптатов >50 % of positive biopsies

X4	0	Нет прорастания капсулы предстательной железы No capsular penetration
	–0,2303	Прорастание капсулы предстательной железы Capsular penetration
X5	0	Нет инвазии семенных пузырьков No seminal vesicle invasion
	–0,1634	Инвазия семенных пузырьков Seminal vesicle invasion
X6	0	Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	0,0793	Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	0,1669	Удалено ≥20 ЛУ ≥20 LNs removed
X7	0	Выполнена стандартная ТЛАЭ Standard PLND
	0,0140	Выполнена расширенная ТЛАЭ Extensive PLND
X8	0	Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 Total Gleason Score ≤6
	–0,7301	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)

Окончание табл. 2.

End of table 2

Значение Value	Параметр Parameter
X8	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Total Gleason Score ≥ 8
X9	Отсутствие ПХК No PSM
	Наличие ПХК PSM

и послеоперационных факторов прогноза для данной группы пациентов выявил следующие значимые предикторы, оказывающие наибольшее влияние на вероятность развития БР: локализованный или местно-распространенный РПЖ (стадия $\leq pT2$ против $\geq pT3a$), число удаленных ЛУ (группировка по классам), количество метастазов в ЛУ (группировка по классам), дифференцировка опухоли по шкале Глисона

по результатам планового морфологического исследования, ПХК, процент позитивных биоптатов (группировка по классам) (рис. 4, 5).

Уравнение гиперплоскости для номограммы, прогнозирующей вероятность развития БР у больных с наличием метастазов в ЛУ:

$$Y = -0,9629 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6.$$

Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 3. Вероятность развития БР рассчитывается по формуле:

$$\exp(Y)/(1 + \exp(Y)),$$

где Y — линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития БР от 0 до 100 %.

Качество математической модели (точность классификации), построенной на этих признаках по результатам комплексного анализа факторов прогноза, составляет 76 % (AUC 0,7617; $p = 0,045$), чувствительность — 0,8684, специфичность — 0,5663 (см. рис. 5).

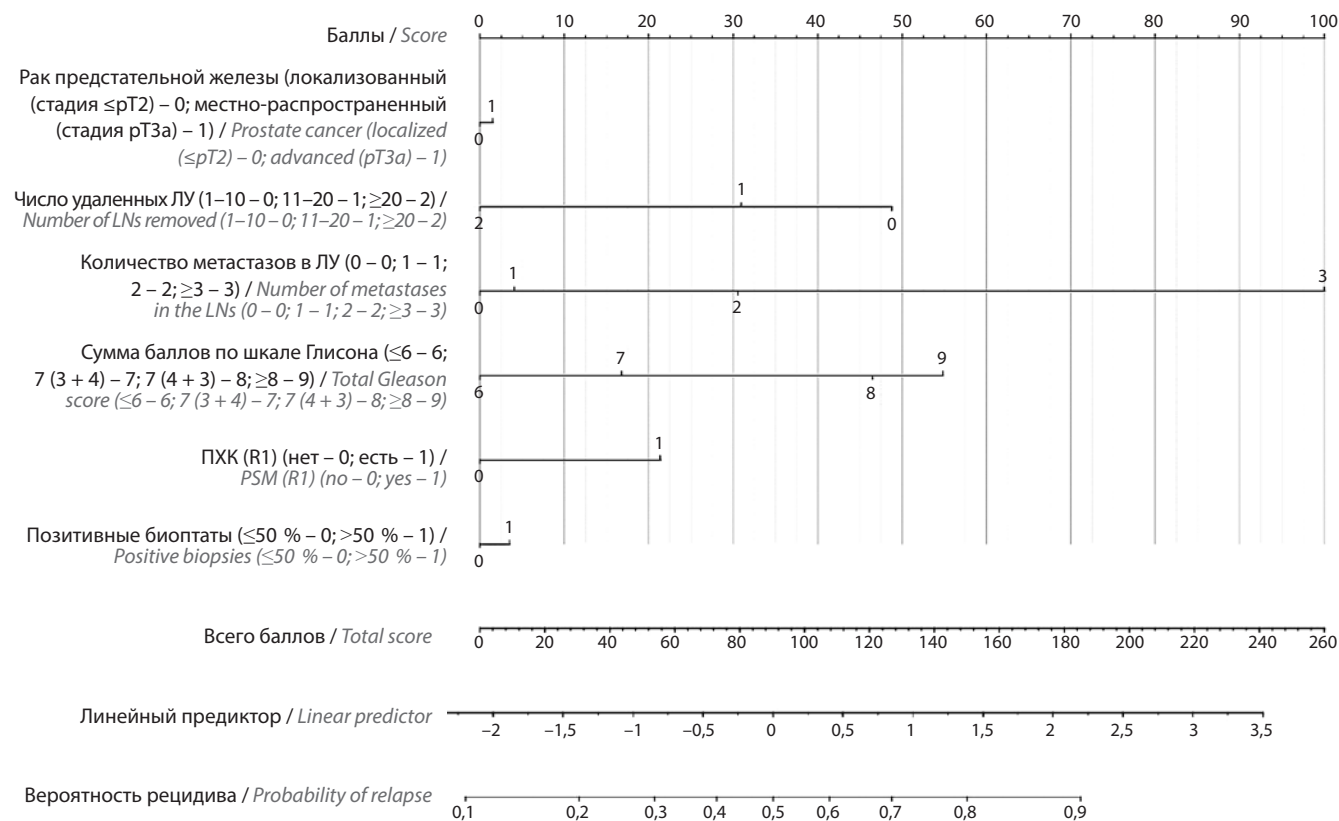


Рис. 4. Номограмма прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1). ЛУ — лимфатические узлы; ПХК — положительный хирургический край

Fig. 4. Nomogram for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with LN metastases (pN1). LNs — lymph nodes; PSM — positive surgical margin

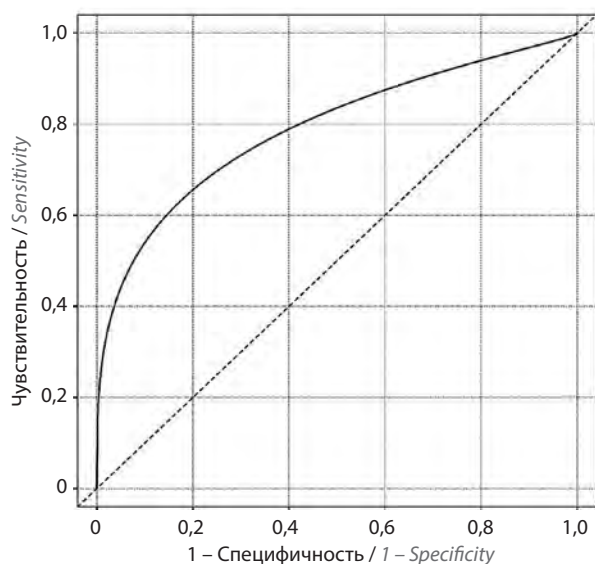


Рис. 5. Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Fig. 5. Area under the ROC curve for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with lymph node metastases (pN1)

Таблица 3. Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Table 3. Parameters for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with lymph node metastases (pN1)

Значение Value	Параметр Parameter
X1	0 Локализованный рак предстательной железы (стадия $\leq pT2$) Localized prostate cancer ($\leq pT2$)
	0,0356 Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X2	0 Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	–0,4131 Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	–1,1317 Удалено ≥ 20 ЛУ ≥ 20 LNs removed
X3	0 Отсутствие метастазов в ЛУ No LN metastases
	0,0943 1 метастаз в ЛУ 1 LN metastasis
	0,7091 2 метастаза в ЛУ 2 LN metastases
	2,3205 ≥ 3 метастазов в ЛУ ≥ 3 LN metastases
X4	0 Сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 Total Gleason Score ≤ 6
	0,3899 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	1,0781 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)

X4	1,2723	Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Total Gleason Score ≥ 8
X5	0	Отсутствие ПХК No PSM
	0,4963	Наличие ПХК PSM
X6	0	≤ 50 % позитивных биоптатов ≤ 50 % of positive biopsies
	0,0823	> 50 % позитивных биоптатов > 50 % of positive biopsies

Таблица 4. Значения параметров для номограммы выживаемости без биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Table 4. Parameters for the nomogram predicting biochemical relapse-free survival in patients with lymph node metastases (pN1)

Значение Value	Параметр Parameter
X1	0 Локализованный рак предстательной железы (стадия $\leq pT2$) Localized prostate cancer ($\leq pT2$)
	–0,0870 Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X2	0 Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	0,7829 Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	0,9615 Удалено ≥ 20 ЛУ ≥ 20 LNs removed
X3	0 Отсутствие метастазов в ЛУ No LN metastases
	–0,0261 1 метастаз в ЛУ 1 LN metastasis
	–0,4354 2 метастаза в ЛУ 2 LN metastases
	–1,1912 ≥ 3 метастазов в ЛУ ≥ 3 LN metastases
X4	0 Сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 Total Gleason Score ≤ 6
	–0,6098 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	–0,7382 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	–1,1689 Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Total Gleason Score ≥ 8
X5	0 Отсутствие ПХК No PSM
	–0,1206 Наличие ПХК PSM
X6	0 ≤ 50 % позитивных биоптатов ≤ 50 % of positive biopsies
	–0,1047 > 50 % позитивных биоптатов > 50 % of positive biopsies

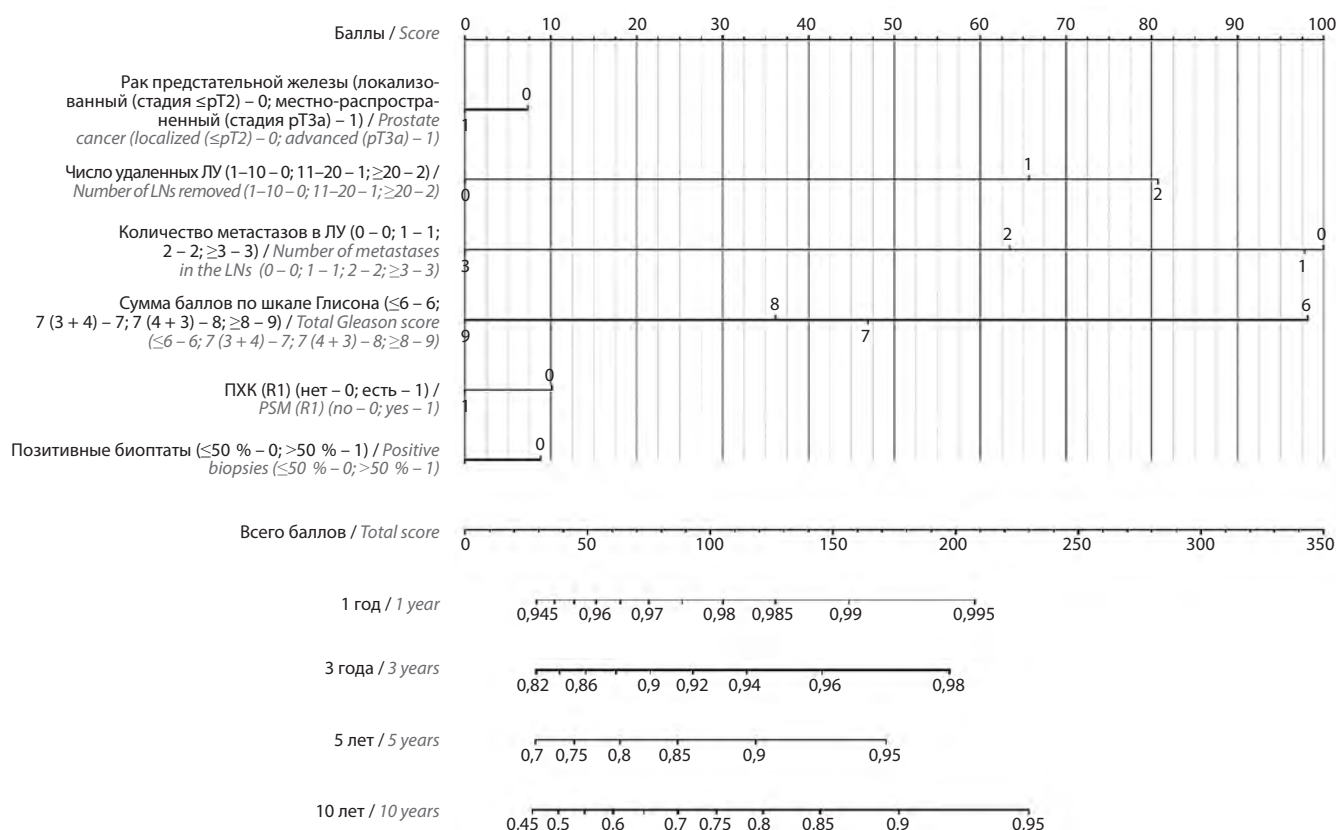


Рис. 6. Номограмма расчета выживаемости без биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1). ЛУ – лимфатические узлы; ПХК – положительный хирургический край

Fig. 6. Nomogram for calculating biochemical relapse-free survival in patients with LN metastases (pN1). LNs – lymph nodes; PSM – positive surgical margin

Для расчета выживаемости без БР у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1) через 1, 3, 5 и 10 лет также построена соответствующая номограмма (рис. 6). Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 4.

Заключение

Полученные послеоперационные предикторные номограммы позволяют с высокой точностью про-

гнозировать вероятность БР в группах пациентов с наличием или отсутствием метастазов в ЛУ, а также определить показатели ПСА-безрецидивной выживаемости у данных пациентов за различные временные интервалы. Главным отличием этих номограмм является то, что они разработаны на выборке пациентов, проживающих в России, а значит, лучше подходят именно для российской популяции больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates 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. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer – 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379(24):2319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801.
3. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869.
4. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.
5. Hegarty J., Beirne P.V., Walsh E. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub2.
6. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
7. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score

- to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445–51.
8. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766–71. DOI: 10.1093/jnci/90.10.766.
 9. Kattan M.W., Eastham J.A., Wheeler T.M. et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170(5):1792–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000091806.70171.41.
 10. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Oncol* 1999;17(5):1499–507. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1499.
 11. Jared M., Raymond E., O'Callaghan M.E. et al. Optimum tools for predicting clinical outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: a systematic review of prognostic accuracy and validity. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):e827–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.06.001.
 12. Cooperberg M.R., Hilton J.F., Carroll P.R. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(22):5039–46. DOI: 10.1002/cncr.26169.
 13. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7005–12. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.867.
 14. Kattan M.W., Vickers A.J., Yu C. et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2009;115(5):1005–10. DOI: 10.1002/cncr.24083.
 15. Schroeck F.R., Sun L., Freedland S.J. et al. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;1(4):1:371–6. DOI: 10.1038/pcan.2008.18.
 16. Chun F.K.H., Graefen M., Briganti A. et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram *versus* artificial neural network. *Eur Urol* 2007;51(5):1236–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.021.
 17. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V. Scikit-learn: machine learning in python. *JMLR* 2011;12:2825–30.
 18. CamDavidsonPilon/lifelines: v0.21.0. (2019) Available at: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2638135>.
 19. Therneau T.M., Lumley T., Atkinson E., Crowson C. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-11. (2021). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
 20. Therneau T.M., Grambsch P.M. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer, 2000.
 21. Venables W.N., Ripley B.D. Modern applied statistics with S. Fourth edition. New York: Springer, 2002. Available at: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
 22. Fox J., Weisberg S. An R companion to applied regression. Third edition. Sage Publications, 2019 Available at: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.
 23. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York: Springer, 2016. Available at: <https://ggplot2.tidyverse.org>.
 24. Zhang Z., Kattan M.W. Drawing Nomograms with R: applications to categorical outcome and survival data. *Ann Transl Med* 2017;5(10):211. DOI: 10.21037/atm.2017.04.01.

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 В.Д. Гаврилова: обзор публикаций по теме статьи;
 Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 V.D. Gavrilova: reviewing of publications of the article's theme;
 B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол № 26 от 17.10.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 26 dated 17.10.2018.

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

Статья поступила: 10.11.2021. Принята к публикации: 13.12.2021.

Article submitted: 10.11.2021. Accepted for publication: 13.12.2021.

Рецензия на статью «Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения»

Review of the article "Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery"

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. У пациентов с РПЖ достаточно часто отмечают рецидивы после радикального хирургического лечения. Поэтому расчет прогноза риска развития рецидива данного заболевания – крайне важная и актуальная задача в процессе подбора дальнейшей тактики лечения.

Для более точного подхода к терапии больных РПЖ используются различные методы прогнозирования риска рецидива заболевания, в том числе номограммы Partin, Kattan (включающие оценку исходного уровня простатического специфического антигена плазмы крови, клинической стадии по классификации TNM и суммы баллов по шкале Глисона), а также номограммы CAPRA-S, Stephenson и др. Существующие номограммы обладают высокой точностью, однако они разработаны на когортах пациентов, проживающих в США или Западной Европе. Существует необходимость систематизации данных, полученных при выполнении радикальной простатэктомии у российской выборки пациентов.

Углубленное изучение уже известных прогностических параметров, а также поиск новых значимых предикторов рецидива РПЖ имеют существенное научное и практическое значение. Дополнительную ценность исследования представляет то, что разработанные авторами номограммы основаны на выборке пациентов, проживающих в России и, соответственно, лучше подходят именно для российской популяции больных РПЖ.

Авторы проанализировали предоперационные и послеоперационные факторы риска рецидива РПЖ, на основании их комплексного анализа разработали предикторные номограммы. Получены достаточно точные прогностические модели, поскольку данное исследование основано на большой выборке пациентов ($n = 2255$) с клинически локализованным и местно-распро-

страненным РПЖ (стадия cT1a–cT3bN0M0), которым проведено хирургическое лечение (позадилонная радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией или без нее) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в период с 1998 по 2018 г.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, применением современных и адекватных поставленным задачам методов исследования, правильной интерпретацией данных и статистической обработкой материала.

Авторами были разработаны номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0), а также у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1) по результатам планового морфологического исследования. Данные номограммы демонстрируют высокую точность (точность прогноза 71 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) и 76 % (AUC 0,7617) соответственно), что может быть использовано в клинической практике после валидации.

С.Б. Петров, д.м.н., профессор

(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никуфорова» МЧС России)

S.B. Petrov, MD, PhD, Professor

(N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry)

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Томбаль Б., Кельн А.А. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей. Онкоурология 2021;17(4):112–4. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114.

For citation: Alekseev B.Ya., Tombal' B., Kel'n A.A. Prostate cancer in disabled settings. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):112–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114.

Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей

В апреле 2021 г. был опубликован документ, в котором достигнут консенсус относительно того, что в условиях ограниченных ресурсов врачи готовы экономить на диагностике, но не на лечении. В настоящем обзоре представлены главные постулаты лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в условиях ограниченных и безграничных ресурсов, личное мнение и собственный опыт экспертов, принимавших участие в регистрационных протоколах SPA.

Рак предстательной железы (РПЖ) развивается у 15 % мужчин, однако у большинства из них летальный исход не будет связан с данным заболеванием. Большинство случаев РПЖ курабельные, но примерно у каждого 3-го пациента после терапии по поводу локализованного заболевания разовьется биохимический рецидив.

Профессор Берtrand Томбаль отмечает, что биохимический рецидив не всегда влияет на продолжительность жизни пациента, поэтому необходимо принимать меры для того, чтобы отсрочить период до установления метастатического заболевания.

F. Pereira и соавт. выделили 2 основных постулата [1]:

- В оптимальных условиях для диагностики должна использоваться позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСА), а в ситуациях с ограниченными ресурсами могут быть применены компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и таза (или магнитно-резонансная томография органов таза), остеосцинтиграфия (ОСГ) костей скелета и КТ грудной клетки или рентгенография грудной клетки.
- В случаях, когда уровень простатического специфического антигена (ПСА) удваивается менее чем за 10 мес, пациентам должны быть назначены антиандрогены 2-го поколения (энзалутамид, апалутамид или даролутамид) независимо от ожидаемой продолжительности жизни.

В отношении диагностики отечественные специалисты придерживаются аналогичного мнения. Так, профессор Борис Яковлевич Алексеев в ходе ежегодного конгресса Российского общества онкоурологов подчеркнул, что тактика лечения пациента с предпола-

емым метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (нмКРРПЖ) от применения ПЭТ/КТ с ПСА не изменится, однако она может поменяться, если при данном исследовании будет зарегистрировано метастатическое поражение мозга или иные казуистические находки, в большинстве же случаев будут обнаружены небольшие единичные очаги.

Рак предстательной железы в условиях ограниченных ресурсов

S.D. Lokeshwar и соавт. назвали нмКРРПЖ «рукотворным» диагнозом (man-made disease stage) [2]. В такой характеристике считается некий скепсис по отношению к значимости затронутой проблемы и вниманию, уделяемому медицинским сообществом данной когорте пациентов.

В течение последних 20 лет ученые исследуют различные молекулы, позволяющие замедлить переход от «рукотворной» стадии заболевания к неизлечимой — метастатическому кастрационно-резистентному РПЖ (мКРРПЖ).

До недавнего времени отсутствовали препараты и стандарты ведения пациентов с нмКРРПЖ. Так, Артем Александрович Кельн упомянул, что данным пациентам проводилась длительная терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и регулярное обследование (КТ и ОСГ) и в случае подтверждения стадии метастатического РПЖ назначались таксаны.

На сегодняшний день в арсенале специалистов 3 новых антиандрогена, позволяющих отсрочить переход нмКРРПЖ в мКРРПЖ на 22–24 мес: апалутамид, даролутамид и энзалутамид (в алфавитном порядке).

А.А. Кельн отмечает, что стадия нмКРРПЖ может длиться до 30–40 мес и значимым маркером

агрессивности заболевания является время удвоения уровня ПСА; при времени удвоения ≤ 10 мес пациентам должно быть назначено лечение антиандрогенами нового поколения.

По данным Б.Я. Алексеева и соавт., в России при диагностировании нмКРРПЖ почти у 80 % пациентов была проведена смена лечения. При этом максимальная андрогенная блокада с включением антиандрогенов 1-го поколения была назначена 30,3 %, абиратерон — 15,7 % больных. Также зафиксированы случаи применения антиандрогенной монотерапии и химиотерапии доцетакселом [3]. Таким образом, в реальной клинической практике почти половина пациентов с нмКРРПЖ получают лечение, не соответствующее и даже противоречащее современным рекомендациям. В ряде случаев это обусловлено именно ограниченностью ресурсов.

В указанном выше документе был достигнут консенсус в отношении применения антиандрогенов 2-го поколения для пациентов со временем удвоения ПСА < 10 мес независимо от продолжительности жизни: более 90 % членов рабочей группы сочли необходимым начать терапию антиандрогенами 2-го поколения.

В условиях отсутствия антиандрогенов 2-го поколения ожидаемая продолжительность жизни пациента влияет на рекомендации врача:

- 53 % экспертов рекомендовали лицам с ожидаемой продолжительностью жизни больше 10–15 лет альтернативное лечение бикалутамидом или флутамидом, а 33 % считали возможным не назначать никакого лечения;
- почти 60 % врачей допускали отсутствие лечения, если ожидаемая продолжительность жизни была меньше 10–15 лет.

А.А. Кельн подчеркнул, что в оптимальных условиях ожидаемую продолжительность жизни пациента менее 10 лет не стоит считать фактором отказа от терапии. Эксперт привел пример одного из троих пациентов, включенных в исследование ARAMIS.

Пациент, 76 лет, с РПЖ группы высокого риска прогрессирования (инициальный уровень ПСА 117 нг/мл, аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), III стадия) получал терапию в монорежиме аналогами ЛГРГ и дистанционную лучевую терапию с модуляцией интенсивности (суммарная очаговая доза 72 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки, 50 Гр на тазовые лимфатические узлы), на фоне чего надир ПСА составил 3,12 нг/мл. Через год у пациента был отмечен рост уровня ПСА, в связи с чем возобновлена терапия аналогами ЛГРГ. На фоне кастрационного уровня тестостерона (0,53 ммоль/л) у пациента продолжился рост уровня ПСА, время удвоения составило 7,6 мес. По данным КТ и ОСТ признаков метастазирования не обнаружено.

Изначально пациент был рандомизирован в группу плацебо. На фоне проводимой терапии у пациента был отмечен рост уровня ПСА до 20,4 нг/мл, при этом признаков мКРРПЖ не выявлено.

После расслепления когорт пациенту было предложено принять участие в открытой фазе исследования. Больному назначены аналоги ЛГРГ в сочетании с даролутамидом (600 мг 2 раза в сутки). На сегодняшний день пациенту 81 год, он продолжает принимать аналоги ЛГРГ и даролутамид. Уровень ПСА в течение всего периода лечения даролутамидом составляет 0,2 нг/мл. Пациент не отмечает значимых симптомов РПЖ, имеет хорошее качество жизни.

Токсичное лечение

Назначать ли терапию пациенту, не имеющему симптомов заболевания? В ряде случаев лечение пациента с нмКРРПЖ приравнивается к так называемому лечению анализов, компрометирующему качество жизни.

Профессор Б. Томбаль отметил, что примерно 10–15 % пациентов с нмКРРПЖ прекращают лечение из-за непереносимой токсичности. Для этих пациентов важно предоставить такую опцию лечения, которая не будет снижать качество их жизни. Мужчина, у которого наблюдаются нежелательные явления на фоне лечения, с большой вероятностью откажется от терапии, поскольку отсутствуют детектируемое метастатическое заболевание и реальная опасность для жизни.

Эксперты высказывают единогласное мнение о необходимости учитывать вероятность межлекарственного взаимодействия, что является важным фактором развития нежелательных реакций. Применение ряда препаратов совместно с антиандрогенами 2-го поколения может способствовать подавлению системы цитохрома P450 или изменению всасывания и распределения в кровяном русле. Именно эти факторы изменяют системный уровень антиандрогенов. Повышенная концентрация антиандрогенов 2-го поколения в плазме крови при конкурентном ингибировании системы цитохрома другими препаратами приводит к возникновению нежелательных побочных явлений.

Профессор Б.Я. Алексеев отмечает, что «классический» портрет пациента с нмКРРПЖ — это мужчина старше 65 лет, ежедневно и часто длительно принимающий до 5 препаратов. Большинство этих пациентов имеют интеркуррентные заболевания сердечно-сосудистой (гипертония, аритмия, дислипидемия), костной (артриты/артрозы и артралгии), мочевыделительной (доброкачественная гиперплазия предстательной железы), эндокринной (сахарный диабет, метаболический синдром) систем.

Многие пациенты принимают кардиоселективные β 1-адреноблокаторы, неселективные β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные

гликозиды, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антиагреганты, статины, пероральные антикоагулянты, фибраты, снотворные средства, антипсихотики, антибиотики и противосудорожные препараты.

При совместном применении антиандрогенов 2-го поколения с этими препаратами может происходить:

- ингибирование или индуцирование клинических субстратов, что приведет к изменению системного воздействия препарата, влияющего на эффективность или безопасность;
- изменение концентрации во время абсорбции, распределения (зависит от транспортных белков), метаболизма в печени (системы цитохрома P450, N-ацетила и глюкуронозилтрансферазы) и экскреции.

Профессор Б. Томбаль подчеркивает, что важно учитывать профиль каждого из существующих препаратов, среди которых к наименьшему взаимодействию с другими лекарственными средствами имеет даролутамид. Он также в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, что было показано в доклинических исследованиях с участием здоровых добровольцев и впоследствии отразилось на реальном профиле токсичности.

О том, что теоретически наименьшая токсичность даролутамида подтверждена на практике, также упомянул **профессор Б.Я. Алексеев**, который имеет опыт ведения пациентов с нмКРПЖ с использованием всех существующих препаратов как в рамках клинических исследований, так и в рутинной практике. Он отметил, что если в протоколах PROSPER и SPARTAN более или менее можно было понять, получает пациент плацебо или активное вещество, то в протоколе ARAMIS ни врачи, ни пациенты не могли предположить, в какую группу включен больной.

Профессор Б. Томбаль отметил, что, по данным протоколов SPARTAN, PROSPER и ARAMIS, частота нежелательных явлений только для даролутамида

оказалась сопоставимой с группой плацебо. Однако методология фиксирования и репортирования нежелательных явлений различные, поэтому стоит ориентироваться на частоту отмены терапии — объективный показатель токсичности лечения. При применении энзалутамида или апалутамида частота отмены составляет 17 и 15 % соответственно, при использовании даролутамида терапия отменяется в 2 раза реже.

Эксперты подчеркивают, что к отмене терапии чаще всего приводят слабость, падения. Кроме этого, новой нежелательной реакцией, с которой ранее не сталкивались специалисты, является сыпь. Примерно у четверти пациентов, получавших апалутамид, появляется сыпь. **Профессор Б. Томбаль** отметил, что в его практике был пациент со столь массивной сыпью, что в целях дифференциальной диагностики даже пришлось выполнить биопсию. Сыпь доставляет значительный дискомфорт, поэтому на нее следует обращать особое внимание и принимать соответствующие меры как для повышения комплаентности терапии, так и для улучшения качества жизни пациента.

По данным исследования PROSPER, при применении энзалутамида в первые 30 нед ухудшается качество жизни, которое впоследствии восстанавливается. В исследовании ARAMIS качество жизни не менялось на всех этапах лечения. Это стоит учитывать, в том числе для планирования лечения и прогнозирования его индивидуальных особенностей.

Эксперты единогласно отмечают, что не стоит отказываться от лекарственной терапии нмКРПЖ независимо от ожидаемой продолжительности жизни и внешних факторов. Это один из способов реального снижения смертности от злокачественных новообразований, а не манипулирование статистикой. Несмотря на то что нмКРПЖ остается неизлечимой патологией, у многих пациентов летальный исход не будет связан с данным заболеванием.

Б.Я. Алексеев, Б. Томбаль, А.А. Кельн

Издательский дом «АБВ-пресс»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pereira F., Silva A., Dettino A. et al. Consensus on the treatment and follow-up for the nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a report from the first prostate cancer consensus conference for developing countries. JCO Glob Oncol 2021;7:545–9. DOI: 10.1200/GO.20.00507.
2. Lokeshwar S.D., Klaassen Z., Saad F. Treatment and trials in non-metastatic

- castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Urol 2021;18(7):433–42. DOI: 10.1038/s41585-021-00470-4.
3. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России.

Онкоурология 2020;16(3):90–101. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Gafanov R.A. et al. An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):90–101. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 гг.

О.Б. Карякин

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

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

В обзоре представлены современные данные по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Подчеркивается, что использование маркеров в оценке лечения и прогнозирования является перспективным методом. Однако в настоящее время клинические данные опережают результаты молекулярно-генетических исследований. Показано, что у больных с люминальным подтипом рака мочевого пузыря ответ на лекарственную терапию хуже по сравнению с таковым у пациентов с другими видами. Надежды на улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря связаны с изучением и внедрением в практику новых препаратов, таких как авелумаб, энфортумаб ведотин, и новых комбинаций. Разработка новых схем лекарственной терапии и иммунотерапии позволит улучшить результаты лечения. Представлен опыт ряда зарубежных стран по лечению и амбулаторному наблюдению за пациентами после радикальной цистэктомии. Даны рекомендации Европейского общества урологов по лечению пациентов с онкоурологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетический маркер, радикальная цистэктомия, динамическое наблюдение, рекомендация

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 гг. Онкоурология 2021;17(4):115–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123.

Bladder cancer: what's new in 2020–2021

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

This article aims to give an up-to-date review of studies on the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer (BCa). We emphasize that the assessment of treatment and prognosis using specific markers is a promising method. However, clinical data currently outpace the results of molecular testing. Patients with luminal BCa demonstrate worse response to pharmacotherapy than those with other BCa types. The implementation of new drugs such as avelumab, enfortumab, and new drug combinations into clinical practice raised hopes to improve treatment outcomes of patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. The development of new pharmacotherapy and immunotherapy regimens will improve treatment outcomes. We describe the experience of some foreign countries with the treatment and outpatient follow-up of patients after radical cystectomy. The article also contains the guidelines by the European Association of Urology on the treatment of patients with urinary tract cancers during the COVID-19 pandemic.

Key words: bladder cancer, genetic marker, radical cystectomy, follow-up, recommendation

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2020–2021. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):115–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123.

Морфологическая характеристика является основополагающей для диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря. В настоящее время под этим подразумевается не только гистогенез опухоли, но и ее биологические

генетические характеристики. На основании этих параметров определяется тактика лечения, а также его результаты. Одними из наиболее важных характеристик опухоли считаются биологические маркеры, которые

могут быть предикторами ответа на проводимое лечение.

В 2019 г. был достигнут консенсус по классификации молекулярных подтипов. Авторы проанализировали 1750 транскриптомных профилей мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) из 18 наборов данных и идентифицировали 6 молекулярных подтипов МИРМП, которые объединяют все ранее опубликованные схемы классификации. Классы молекулярных подтипов включают люминально-папиллярные (бугристые), люминально-неспецифические (LumNS), люминально-нестабильные (LumU), богатые стромой, базально-плоскоклеточные (Ba/Sq) и нейроэндокринные (NE-подобные). Каждый класс имеет четкие образцы дифференцировки, онкогенные механизмы, микросреду опухоли, а также гистологические и клинические данные. Молекулярная классификация МИРМП развивается, и лечение, адаптированное к молекулярному подтипу, еще не является стандартом. Новая 12-генная сигнатура, полученная от пациентов из TCGA (Атлас ракового генома) с использованием опубликованных генных сигнатур, была разработана и внешне подтверждена для прогнозирования общей выживаемости (ОВ) при МИРМП. Недавно опубликованный анализ молекулярных подтипов МИРМП показал, что, хотя они отражают гетерогенность опухолей мочевого пузыря и связаны со степенью опухоли, клинические параметры превосходят подтипы для прогнозирования исхода. В ближайшие годы новое понимание канцерогенеза может изменить наше представление о заболевании и улучшить прогнозирование исходов. Однако авторы подчеркнули, что консенсус был достигнут в отношении биологических, а не клинических классов. Поэтому в настоящее время классификацию следует рассматривать как инструмент изучения ретроспективных и проспективных исследований до тех пор, пока будущие исследования не установят, как эти молекулярные подтипы могут быть использованы в клинических условиях. Было изучено несколько прогностических биомаркеров, таких как сывороточный сосудистый эндотелиальный фактор роста, циркулирующие опухолевые клетки, а также дефекты в генах репарации повреждения ДНК (DDR), включая ERCC2, ATM, RB1 и FANCC, которые могут предсказывать ответ на цисплатинсодержащую неоадьювантную химиотерапию (НАХТ). В последнее время показано, что изменения в *FGFR3*, включая как мутации, так и слияния генов, связаны с ответом на ингибиторы рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR). Обновленный TCGA и другие исследования улучшили наше понимание молекулярных основ биологии рака мочевого пузыря (РМП). Молекулярные подтипы, сигнатуры иммунных генов, а также стромальные сигнатуры могут в конечном счете играть важную роль в прогнозировании ответа на проводимую терапию [1].

Сведения в литературе по этому вопросу неоднозначны, однако в ряде случаев уже получены предварительные данные. Так, в исследование J.L. Voogman и соавт. был включен 601 пациент с первичным МИРМП люминального подтипа, 247 из них была проведена НАХТ с цистэктомией, 354 — только цистэктомия [2]. Преимущество получено в группе НАХТ для показателей ОВ и общей специфической выживаемости и за 3 года составило 7 и 5 % соответственно. Стратификация по молекулярным подтипам не показала преимуществ в пользу НАХТ для пациентов с опухолями люминального подтипа: через 3 года ОВ составила 63 % против 65 % без НАХТ. Напротив, пациенты с опухолями, не связанными с люминальным подтипом, имели значительное преимущество в показателях выживаемости: через 3 года ОВ в группе НАХТ составила 71 %, в группе без НАХТ — 61 %. У пациентов с МИРМП молекулярное субтипирование выявленных нелюминальных опухолей получило наибольшую пользу от НАХТ, в то время как у пациентов с опухолями люминального подтипа с меньшей вероятностью показано увеличение выживаемости от применения НАХТ. Геномный классификатор может помочь расставить приоритеты среди пациентов с МИРМП, которые будут получать наибольшую пользу от НАХТ.

Большое значение имеет молекулярная характеристика резидуального РМП после проведенной иммунотерапии. A. Necchi и соавт. представили результаты лечения пембролизумабом. Выявлено 3 отдельных кластера после лечения пембролизумабом (базальный, люминальный и стромальный). Стромальный подтип присутствовал в 50 % случаев ($n = 13$), экспрессируя гены, связанные с заживлением/рубцеванием ран. Этот подтип показал более высокую экспрессию люминальных маркеров в группе лечения пембролизумабом по сравнению со стромальными опухолями в других когортах [3]. Результаты этого исследования расширяют наши представления о биологии устойчивого к пембролизумабу МИРМП и обеспечивают основу для определения молекулярных подтипов после лечения. Результаты дополнительно подтверждают гипотезу о том, что опухоли люминального подтипа могут быть устойчивыми к иммунотерапии или это лечение может привести к люминальному фенотипу.

Важным для прогнозирования течения заболевания является определение риска на основе классификационных систем Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004/2016 или ВОЗ 1973 [1].

В табл. 1 представлены группы риска для немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП). В 2021 г. они были дополнены группой очень высокого риска. В соответствии с новыми рекомендациями по лечению таких больных, необходимо выполнять радикальную цистэктомию (РЦЭ) или внутрипузырные инстилляции бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) (табл. 2).

Таблица 1. Клинический состав групп риска Европейского общества урологов для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе классификационных систем ВОЗ 2004/2016 или ВОЗ 1973

Table 1. Clinical composition of the new EAU non-muscle-invasive bladder cancer prognostic factor risk groups based on the WHO 2004/2016 or the WHO 1973 grading classification systems

Риск Risk	Описание Description
Низкий Low	- Пациенты с первичной одиночной опухолью Ta/T1 LG/G₁ размером <3 см без CIS - Пациенты с первичной опухолью Ta LG/G₁ без CIS с не более чем 1 дополнительным клиническим фактором риска - Patients with a primary, single, Ta/T1 LG/G₁ tumor <3 cm in diameter without CIS - Patients with a primary Ta LG/G₁ tumor without CIS with at most one of the additional clinical risk factors
Промежуточный Intermediate	Пациенты без CIS, не включенные в группы низкого, высокого или очень высокого риска Patients without CIS who are not included in either the low, high or very high-risk groups
Высокий High	- Все пациенты с опухолью T1 HG/G₃ без CIS, за исключением тех, которые входят в группу очень высокого риска - Все пациенты с CIS, за исключением лиц, включенных в группу очень высокого риска - All patients with a T1 HG/G₃ tumor without CIS, except those included in the very high-risk group - All CIS patients, except those included in the very high-risk group Стадия, степень, наличие дополнительного клинического фактора риска: Stage, grade with additional clinical risk factors: - Ta LG/G₂ или T1 G₁, нет CIS, со всеми 3 факторами риска - Ta HG/G₃ или T1 LG, нет CIS, по крайней мере с 2 факторами риска - T1 G₂, нет CIS, хотя бы с 1 фактором риска - Ta LG/G₃ or T1 G₁, no CIS with all 3 risk factors - Ta HG/G₃ or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors - T1 G₂ no CIS with at least 1 risk factor
Очень высокий Very high	Стадия, степень, наличие дополнительного клинического фактора риска: Stage, grade with additional clinical risk factors: - Ta HG/G₃, CIS, со всеми 3 факторами риска - T1 G₃, CIS, не менее чем с 2 факторами риска - T1 HG/G₃, CIS, не менее чем с 1 фактором риска - T1 HG/G₃, CIS, со всеми 3 факторами риска - Ta HG/G₃ and CIS with all 3 risk factors - T1 G₃ and CIS with at least 2 risk factors - T1 HG/G₃ and CIS with at least 1 risk factor - T1 HG/G₃ no CIS with all 3 risk factors

Примечание. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; LG – low grade; CIS – карцинома in situ; HG – high grade.

Note. WHO – World Health Organization; LG – low grade; CIS – carcinoma in situ; HG – high grade.

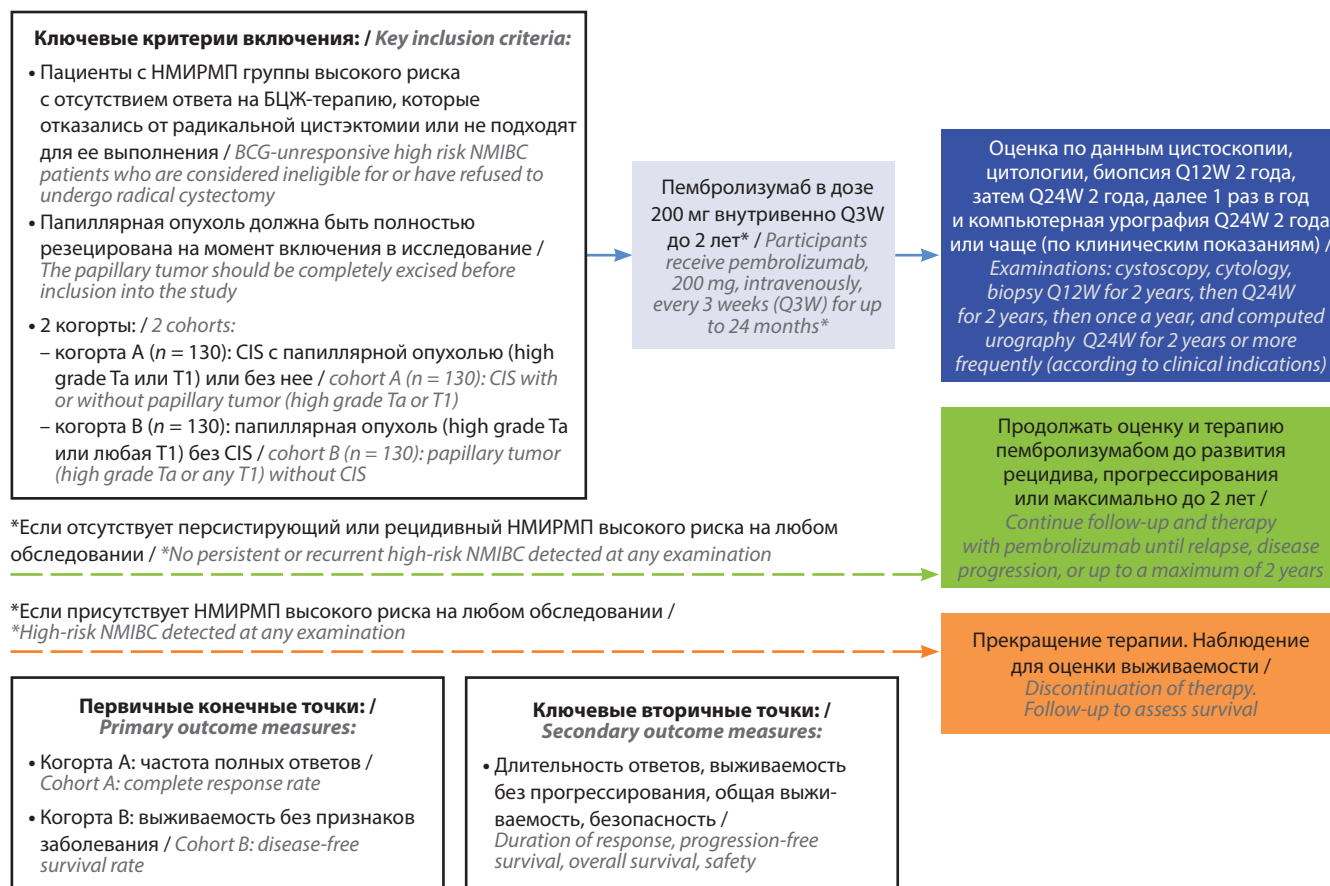
Таблица 2. Рекомендации по лечению опухолей TaT1 и карциномы in situ в соответствии со стратификацией риска

Table 2. Guidelines for the treatment of TaT1 tumors and carcinoma in situ according to risk stratification

Рекомендация Recommendation	Достоверность Strength rating
Группа высокого риска EAU EAU risk group: high	
Внутрипузырные инстилляции полной дозы БЦЖ в течение 1–3 лет или РЦЭ Offer intravesical full-dose BCG instillations for one to three years or RC.	Высокая Strong
Группа очень высокого риска EAU EAU risk group: very high	
Рассмотрите возможность проведения РЦЭ и предложите внутрипузырные инстилляции полной дозы БЦЖ в течение 1–3 лет пациентам, которые отказались от РЦЭ или не подходят для ее выполнения Consider RC and offer intravesical full-dose BCG instillations for one to three years to those who refuse or are unfit for RC	Высокая Strong

Примечание. EAU – Европейское общество урологов; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена; РЦЭ – радикальная цистэктомия.

Note. EAU – European Association of Urology; BCG – bacillus Calmette–Guérin; RC – radical cystectomy.



Дизайн исследования KEYNOTE-057. НМИРМП — немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена; CIS — карцинома in situ; Q12W — каждые 12 нед
 Design of the KEYNOTE-057 trial. NMIBC — non-muscularly invasive bladder cancer; BCG — bacillus Calmette—Guérin; CIS — carcinoma in situ; Q12W — every 12 weeks

Актуальной проблемой в терапии больных НМИРМП является прогрессирование заболевания после первоначального лечения, а также резистентность к вакцине БЦЖ в случаях прогрессирования. Рост опухоли проявляется местным прогрессированием, а также возможным развитием метастазов. Для решения этой проблемы было проведено исследование II фазы KEYNOTE-057, в котором оценивалось лечение пембролизумабом у пациентов с НМИРМП группы высокого риска при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию [4, 5]. На рисунке представлен дизайн этого исследования.

На заседании Американского общества клинической онкологии ASCO GU 2021 представлены результаты лечения пембролизумабом у пациентов с НМИРМП высокого риска с карциномой in situ (CIS) (с папиллярной опухолью или без таковой) с отсутствием ответа на БЦЖ-терапию, которые отказались от РЦЭ или не подходят для ее выполнения. При более чем 3-летнем наблюдении пембролизумаб показывал клинически значимую противоопухолевую активность: при первом оценочном исследовании у 40,6 % пациентов выявлена полная регрессия, медиана ее длитель-

ности — 16,2 мес (0—36,2) мес [6]. Авторы сделали выводы о том, что:

- использование пембролизумаба не лимитирует возможности выполнения РЦЭ или другой последующей терапии;
- уровень увеличения патоморфологического стадирования до МИРМП низкий (у пациентов, которым была выполнена РЦЭ после прекращения терапии пембролизумабом);
- монотерапия пембролизумабом имеет управляемый профиль безопасности, сопоставимый с описанным ранее.

Результаты этого анализа убедительно доказывают, что пембролизумаб следует рассматривать как эффективный вариант нехирургического лечения пациентов с не отвечающей на БЦЖ-терапию CIS (с Ta/T1 или без них), не соответствующих критериям для выполнения РЦЭ или отказавшихся от нее.

Большое значение имеет опыт других стран. Это позволяет оптимизировать организацию помощи и увеличить продолжительность жизни пациентов. Немецкие коллеги провели анализ лечения МИРМП

в Германии с 2006 по 2018 г. [7]. Ежегодный объем РЦЭ в Германии для пациентов с МИРМП увеличился на 46 % с 6005 случаев в 2006 г. до 8774 случаев в 2018 г. ($p = 0,001$). Доля пациентов, которым проведена РЦЭ, оставалась постоянной в период с 2006 по 2015 г. и составляла около 75 % для всех возрастных групп. Доля пациентов старше 75 лет, которым выполнена РЦЭ, увеличилась на 25 % в 2006 г. и до 38 % в 2018 г. ($p = 0,03$). Доля пациентов, получавших комбинацию РЦЭ и химиотерапии (ХТ), увеличилась с 9 % в 2006 г. до 12 % в 2015 г. ($p = 0,005$). Число не леченых пациентов снизилось с 8 % в 2006 г. до 5 % в 2015 г. ($p = 0,1$). Разовое применение ХТ или лучевой терапии оставалось неизменным в течение периода исследования. В 2006 г. отмечено, что 11 из 295 (3,7 %) урологических отделений выполняли более 50 РЦЭ в год, в 2018 г. это число увеличилось до 27 из 356 (7,6 %). В 2018 г. еще 112 (28,8 %) отделений выполнили 25–49 РЦЭ и 249 (64,3 %) отделений — менее 25 РЦЭ. Все чаще используется сочетание хирургического вмешательства и ХТ. Рост числа случаев способствовал увеличению количества центров с большим объемом выполняемых РЦЭ, около 7 %.

Наиболее радикальным методом лечения МИРМП остается цистэктомия. Однако частота рецидива после этих операций составляет 30–40 %. Появление новых эффективных лекарственных препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения. Первые результаты исследования III фазы CheckMate 274 представили D.F. Vajorin и соавт. [8]. Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование ниволумаба против плацебо у пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы высокого риска (мочевой пузырь, мочеточник или почечная лоханка). Пациенты были рандомизированы 1:1 на группы ниволумаба 240 мг 1 раз в 2 нед или плацебо в течение ≤ 1 года в адъювантном режиме. Пациенты получили радикальное лечение в последующем в течение 120 дней $\pm$ цисплатин в неоадъювантном режиме или не подходили для ХТ на основе цисплатина. В общей сложности 353 пациента были рандомизированы в группу ниволумаба ($PD-L1 \geq 1$ %, $n = 140$) и 356 больных — в группу плацебо ($PD-L1 \geq 1$ %, $n = 142$). Увеличение безрецидивной выживаемости при использовании ниволумаба было в целом последовательным во всех подгруппах. Связанные с лечением побочные эффекты III–IV степени тяжести зафиксированы у 17,9 и 7,2 % пациентов групп ниволумаба и плацебо соответственно. Эти побочные эффекты были управляемы и соответствовали предыдущим отчетам. Полученные результаты подтверждают применение ниволумаба в адъювантном режиме в качестве нового стандарта лечения МИРМП с высоким риском рецидива, даже после НАХТ, а также у пациентов, которые не подходят

для проведения ХТ на основе цисплатина и/или отказываются от нее.

Опыт Нидерландов на основании общенационального регистра представлен L.M.C. van Hoogstraten и соавт., которые оценили характеристики и выживаемость не леченых пациентов по сравнению с лечеными больными нематастатическим МИРМП. Все пациенты с диагнозом уротелиального РМП T2–T4aN0/xM0 в период с 2005 по 2019 г. включены в общенациональный регистр рака Нидерландов [9]. В общей сложности 21,5 % ($n = 3238$) пациентов с нематастатическим МИРМП оставались не лечеными после постановки диагноза. Не леченые пациенты были значительно старше: средний возраст на момент постановки диагноза составлял 83 года по сравнению с 72 годами у пролеченных пациентов. Среди пациентов ≥ 75 лет 34 % ($n = 2460$) не получили лечения. На каждый год жизни после 75 лет вероятность остаться без лечения увеличивалась (общий ответ 1,1 в год; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,2). Среди пациентов < 75 лет 10 % ($n = 778$) не получили лечения. Медиана ОВ составила 6,1 мес (95 % ДИ 4,9–6,9) для не леченых пациентов по сравнению с 16,5 мес (95 % ДИ 13,9–19,5) для леченых. У не леченых пациентов медиана ОВ не различалась между возрастными группами < 75 и ≥ 75 лет. Каждый 5-й пациент с нематастатическим МИРМП не получал потенциально эффективного лечения, что существенно повлияло на продолжительность жизни. Авторами справедливо отмечено, что выживаемость значительно ниже у тех больных, которым не проведено необходимое лечение [9].

На отдаленные результаты терапии влияют регулярное наблюдение и лечение в амбулаторных условиях.

A. Khanna и соавт. представили данные о наблюдении за больными в амбулаторных условиях [10]. Обобщенные показатели соблюдения принципов наблюдения за больными после РЦЭ в реальной практике составляют всего 9 %, что отчасти отражает нигилистическое мнение многих о ценности рутинного наблюдения. Действительно, существуют противоречивые данные относительно исходов пациентов с рецидивом рака, выявленным при плановом наблюдении, в сравнении с таковыми у больных с симптоматическим рецидивом. В работе авторы сравнили исходы пациентов с симптоматическим и бессимптомным рецидивом после РЦЭ, а также проанализировали данные реестра пациентов, перенесших РЦЭ, чтобы выявить больных с рецидивом рака. Бессимптомным считали рецидив, выявленный при рутинном наблюдении, в отсутствие симптомов. Среди 3822 пациентов, перенесших РЦЭ в период с 1980 по 2018 г. (медиана наблюдения после РЦЭ 2,4 (1,1–5,5) года), было диагностировано 1100 случаев рецидива: 311 (28,3 %) бессимптомных и 789 (71,7 %) симптоматических.

Медиана времени от РЦЭ до развития рецидива была больше в группе бессимптомного рецидива (13,2 мес), чем в группе симптоматического рецидива (10,8 мес; $p = 0,01$). Представленные симптомы включали боль (70,2 %), конституциональные (50,7 %), желудочно-кишечные (23,3 %) и мочевые (23,3 %) проявления. Медиана наблюдения после выявления рецидива составила 2,4 года, за это время умерли 997 пациентов, в том числе 840 — от РМП. По сравнению с пациентами с симптоматическим рецидивом у пациентов с бессимптомным рецидивом отмечена более высокая медиана общей специфической выживаемости (54,5 мес против 27,3 мес; $p < 0,001$) и ОВ (43,0 мес против 25,8 мес; $p < 0,001$). Симптоматический рецидив после РЦЭ ассоциировался со значительно повышенным риском специфического прогрессирования и смертности от всех причин, а также с худшими онкологическими исходами, чем рецидивы, выявленные при рутинном наблюдении. Таким образом, непрерывное наблюдение является оправданным. При этом необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального режима наблюдения [10].

В связи с появлением в арсенале онколога такого метода лечения, как иммунотерапия, изучаются последовательность и сочетание ее с другими видами лечения. В настоящее время больше данных получено по использованию иммунотерапии во 2-й линии лечения уротелиального рака. D. Tural и соавт. изучали ассоциацию ответа на ХТ 1-й линии с эффективностью атезолизумаба у больных метастатическим уротелиальным раком [11]. Наилучшим ответом на терапию атезолизумабом была полная и частичная регрессия в 9 (8,6 %) и 22 (21 %) случаях соответственно. Сорок (74,1 %) пациентов, имеющих ответ на ХТ 1-й линии, получили пользу от терапии атезолизумабом, в то время как только у 14 (25,9 %) пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ 1-й линии отмечена клиническая польза от применения атезолизумаба. Пациенты с клинической пользой от ХТ 1-й линии имели более высокую ОВ. Медиана ОВ при использовании атезолизумаба у пациентов с полной регрессией и прогрессированием заболевания на фоне ХТ 1-й линии составила 14,8 и 3,4 мес соответственно ($\log$ -rank $p = 0,001$). В однофакторном анализе пациенты с клинической пользой от ХТ 1-й линии, метастазами в печени, исходным клиренсом креатинина < 60 мл/мин, статусом по шкале ECOG ≥ 1 и уровнем гемоглобина < 10 мг/дл были достоверно связаны с ОВ. Три неблагоприятных прогностических фактора по критериям Bellmunt были ассоциированы с короткой выживаемостью: метастазы в печени (отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % ДИ 0,2–0,66; $p = 0,001$), уровень гемоглобина < 10 мг/дл (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,2–0,66; $p = 0,001$) и плохой результат ХТ 1-й линии (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,24–0,65; $p < 0,001$). Результаты исследования

показали, что клиническая польза от ХТ 1-й линии является независимым прогностическим фактором при применении атезолизумаба во 2-й линии у пациентов с метастатическим РМП. Кроме этого, данные результаты важны для факторов стратификации при разработке будущих исследований иммунотерапии у пациентов с РМП, которые имеют прогрессирование после ХТ 1-й линии.

Большой интерес представляют появление новых препаратов в арсенале врача и сравнение их эффективности с традиционной ХТ. Т. Powles и соавт. представили первичные результаты рандомизированного исследования III фазы EV-301, в котором изучалась эффективность энфортумаба ведотина в сравнении с ХТ у пациентов с ранее леченной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой [12]. Энфортумаб ведотин — конъюгат антитела-препарата, направленный на нектин 4, молекулу клеточной адгезии, высокоэкспрессирующуюся в уротелиальной карциноме, с высокой эффективностью. Исследование EV-301 было проведено для подтверждения этих данных. Пациенты были рандомизированы 1:1 для получения энфортумаба ведотина (1,25 мг/кг) в 1, 8 и 15-й дни каждого 28-дневного цикла или для стандартной ХТ доцетакселом, паклитакселом или винфлунином. Основной конечной точкой была ОВ; вторичные конечные точки включали оцениваемую исследователем выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту контроля над заболеванием. При периоде наблюдения 11,1 мес медиана ОВ была достоверно выше на 3,9 мес при применении энфортумаба ведотина по сравнению с ХТ (медиана ОВ 12,9 мес против 9,0 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89; односторонний $p = 0,001$). Кроме этого, преимущество в показателях ОВ от использования энфортумаба ведотина было сохранено в большинстве заранее определенных подгрупп. Выживаемость без прогрессирования также была выше в группе энфортумаба ведотина (5,6 мес), чем в группе ХТ (3,7 мес) (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,50–0,75; односторонний $p < 0,00001$). Частота объективного ответа и частота контроля над заболеванием были достоверно выше при использовании энфортумаба ведотина, чем при применении ХТ (40,6 % против 17,9 % и 71,9 % против 53,4 % соответственно; односторонний $p < 0,00001$). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, была сопоставима в группах энфортумаба ведотина и ХТ: 93,9 % против 91,8 %, включая серьезные нежелательные явления 22,6 % против 23,4 %.

Оригинальный метод иммунотерапии РМП предлагают Р. Viswambaram и соавт. — субуротелиальную инъекцию дурвалумаба 1 (SUBDUE-1) [13]. Прогрессирование РМП может зависеть от иммунологического ответа. Клетки, тесно связанные с этим иммунологическим ответом, включают инфильтрирующие

опухоль лимфоциты и ассоциированные с опухолью макрофаги. Цель состоит в том, чтобы разработать протокол субуретериального введения дурвалумаба, оценить его безопасность и переносимость для определения соответствующей дозы для будущих исследований II фазы местной иммунологической эффективности данного метода. Будут оценены количество и распределение инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и ассоциированных с опухолью макрофагов в стенке мочевого пузыря с помощью биопсии до и после введения. Это исследование Ib фазы с определением дозы препарата, в настоящее время проходит набор пациентов с инвазивным high grade РМП ($\geq pT1$), которым планируется РЦЭ. Цистоскопия под общим наркозом и субуретериальная инъекция дурвалумаба будут выполняться минимум за 2 нед до РЦЭ с использованием схемы увеличения дозы «3 + 3» (25, 75 и 150 мг). Выбранную дозу дурвалумаба разводят в 25 мл физиологического раствора и вводят в мочевой пузырь с помощью костной иглы 5 Fg через жесткий цистоскоп 22 Fg. Это исследование имеет 2-летнюю цель набора и, как ожидается, завершится в 2022 г. Через некоторое время будут представлены предварительные результаты, которые, несомненно, имеют научный и практический интерес [13].

Продолжаются исследования по изучению эффективности лекарственного лечения как до РЦЭ, так и после нее. Т. Powles и соавт. предлагают рандомизированное открытое многоцентровое международное исследование III фазы NIAGARA по оценке эффективности и безопасности дурвалумаба в комбинации с гемцитабином + цисплатином для неоадьювантного лечения с последующим применением только дурвалумаба для адьювантного лечения МИРМП [14]. Комбинированная НАХТ на основе цисплатина продемонстрировала улучшение патологоанатомического полного ответа, показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ по сравнению только с РЦЭ. Тем не менее по крайней мере у половины пациентов будут наблюдаться рецидив и прогрессирование до метастатического заболевания. Дурвалумаб (антитело против PD-L1) в сочетании с гемцитабином + цисплатином, назначаемый в качестве неоадьювантного или адьювантного лечения, может увеличить частоту патологоанатомического ответа и ОВ. Этот подход будет оценен в настоящем исследовании у пациентов с МИРМП, отобранных для радикального лечения, как это отражено в руководящих принципах NCCN (Национальной сети по борьбе с раком). В исследовании NIAGARA примут участие около 1050 пациентов с МИРМП, которые перед РЦЭ будут рандомизированы 1:1 на лечение дурвалумабом в сочетании с гемцитабином + цисплатином (1-я группа) или гемцитабином + цисплатином (2-я группа). После РЦЭ пациентам 1-й группы будет назначена монотерапия дурвалумабом

в течение 8 циклов (8 мес), в то время как пациенты 2-й группы не будут получать адьювантного лечения. В исследование будут включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с МИРМП (стадии T2–T4aN0/1M0), с гистологически подтвержденным уротелиальным раком, подходящие для проведения РЦЭ. Пациенты с другой гистологией не включаются в исследование. Образец опухолевой ткани для анализа биомаркеров является обязательным, поскольку экспрессия PD-L1 считается фактором стратификации [14].

Несомненно, важное значение имеет качество жизни после РЦЭ. Этой проблеме посвящено исследование J.W. F. Catto и соавт. [15]. Основная цель исследования состояла в том, чтобы определить на популяционном уровне качество жизни пациентов с РМП, диагностированным в предыдущие 10 лет. Вторичная цель состояла в том, чтобы сравнить этот показатель с таковым у пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза и в общей популяции. В целом были идентифицированы 3279 подходящих участников, из них 19 умерли в течение периода опроса и 1796 вернули заверченный опрос (коэффициент завершения 55 % (1796 из 3260)), в том числе 868 (48 %) пациентов с НМИРМП, 893 (50 %) пациента, получавших лучевую терапию или РЦЭ, и 35 (1,9 %) пациентов, лечение которых было неизвестно. Возраст и пол были схожими на всех этапах и во всех группах лечения, в то время как качество жизни снижалось с возрастом. Сексуальные проблемы чаще отмечались у мужчин и имели тенденцию к увеличению с возрастом и после радикального лечения. Более молодые участники (до 65 лет) сообщали о финансовых трудностях чаще, чем пациенты в возрасте старше 85 лет. Качество жизни после РМП, по-видимому, не зависит от стадии заболевания, лечения и мультимодальной терапии. Сообщается о проблемах с сексуальной функцией и финансовой нагрузкой. Отмечено, что качество жизни после РМП хуже, чем после рака других органов малого таза.

Пандемия COVID-19 внесла существенную коррективу не только в лечение больных РМП, но и во всю систему организации здравоохранения. Европейское общество урологов сделало ряд предложений по организации лечения пациентов с онкоурологическими заболеваниями [16].

Следующие принципы требуют тщательного рассмотрения при принятии решения о системном лечении рака.

- Следует отдавать приоритет пациентам, которые могут быть излечены (например, с раком яичек). Этим пациентам должно проводиться непрерывное лечение, начиная с неизменных схем с незначительными перерывами.
- Следует рассмотреть любое влияние отсрочки лечения на первичные исходы (например, на ОВ,

- специфическую для рака выживаемость, риск прогрессирования заболевания и качество жизни).
- Проведение терапии в нелечебных учреждениях, которые при использовании существующих схем лечения обеспечивают абсолютную выживаемость <6 мес, связано с рисками и должно приниматься в индивидуальном порядке.
- Схемы лечения с высоким риском фебрильной нейтропении должны быть оптимизированы путем снижения дозы и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов или профилактических антибиотиков, где это целесообразно.
- Лечение с высоким риском токсичности (высокодозная ХТ и ингибиторы иммунных контрольных точек) следует начинать только в том случае, если местные медицинские службы способны справиться с возникающими побочными эффектами терапии.
- Неоадьювантные и адьювантные схемы лечения требуют тщательного внимания и должны применяться только в том случае, если они обеспечивают доказанную пользу для выживания. Они должны быть опущены в сценариях с недостаточными данными о пользе выживания (например, адьювантная терапия при уротелиальном раке).
- Во всех случаях при принятии решения о лечении следует учитывать состояние здоровья пациента и риски, связанные с COVID-19 (возраст, наличие сопутствующих заболеваний и повышенный риск осложнений).

- Должна быть устранена психологическая нагрузка у пациентов, у которых диагноз или начало лечения были скомпрометированы из-за пандемии, что привело к прогрессированию заболевания и снижению шансов на выживание.
- ПЦР-тестирование и/или анализ на антитела следует проводить перед началом терапии, где это возможно.

Уроки, извлеченные здравоохранением в эпоху после пандемии COVID, могут улучшить уход за пациентами с раком мочеполовых органов.

Во-первых, внедрение телемедицины может сократить время и затраты пациентов, связанные с посещением врачей, а также уменьшить географические барьеры для получения экспертных знаний и воздействия на окружающую среду. Однако важно понимать новые барьеры и диспропорции, которые может вызвать переход к телемедицине.

Во-вторых, повышенное внимание к роли выживательных подходов к ведению пациентов с раком мочеполовой системы открывает потенциал для сокращения малоэффективной помощи, что, в свою очередь, может увеличить имеющиеся ресурсы для высокоэффективных вмешательств.

Тем не менее мы должны осознавать, что использование подходов, которые уменьшают контакт между пациентами и врачами, может приводить к тому, что пациент будет чувствовать себя покинутым, а это, в свою очередь, влечет за собой последствия для психического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. European Association of Urology, 2021.
2. Boormans J.L., De Jong J.J., Liu V.Y.T. et al. Luminal primary muscle-invasive bladder cancer patients are less likely to benefit from platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2021; 79(S 1):S1156.
3. Necchi A., DeJong J.J., Raggi D. Molecular characterization of residual bladder cancer after pembrolizumab. *Eur Urol* 2021;80(2):149–59. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.014.
4. De Wit R., Kulkarni G.S., Uchio E. et al. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG): phase II KEYNOTE-057 Trial. *ESMO* 2018. Abstr. 3575.
5. De Wit R., Kulkarni G.S., Uchio E. et al. Health-related quality of life (HRQoL) and updated follow-up from KEYNOTE-057: phase 2 study of pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *ESMO* 2019. Abstr. 2829.
6. Balar A.V., Kamat A.M., Kulkarni G.S. et al. Pembrolizumab for the treatment of patients with high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin: extended follow-up of KEYNOTE-057 cohort A. *ASCO GU* 2021. Abstr. 451.
7. Flegar L., Baunacke M., Groeben C., Borkowetz A. Treatment trends for muscle-invasive bladder cancer in Germany from 2006 to 2018: Increasing case numbers facilitate more high-volume centers. *Eur Urol* 2021;79(S 1):S1148–50. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01201-X.
8. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J., Schenker M. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):391. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391.
9. Van Hoogstraten L.M.C., Witjes J.A., Meijer R.P., Ripping T.M. Characteristics and survival of untreated *versus* treated patients with non-metastatic muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2021;79:S1166. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01210-0.
10. Khanna A., Zganjar A., Paras Shah P. et al. Is there value to routine oncologic surveillance after radical cystectomy? Comparative outcomes of symptomatic *versus* asymptomatic recurrence. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):421. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.421.
11. Tural D., Olmez O.F., Sümbül A.T. et al. Association of response to first-line chemotherapy with the efficacy of atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):409. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.409.

12. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G. et al. Primary results of EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):393.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.393.
13. Viswambaram P., Moe A., Chien Hern Liow E., Redfern A.D. Sub-urothelial durvalumab injection-1 (SUBDUE-1): a novel approach to immunotherapy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):TPS503.
DOI: /10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS503.
14. Powles T., Meeks J.J., Galsky M.D., van der Heijden M. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of efficacy and safety of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for neoadjuvant treatment followed by durvalumab alone for adjuvant treatment in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):TPS505.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS505.
15. Catto J.W.F., Downing A., Mason S. et al. Quality of life after bladder cancer: a cross-sectional survey of patient-reported outcomes. *Eur Urol* 2021;79(5):621–32.
DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.032.
16. Wallis C.J.D., Catto J.W.F., Finelli A. et al. The Impact of the COVID-19 pandemic on genitourinary cancer care: re-envisioning the future. *Eur Urol* 2020;78(5):731–42.
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.030.

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: 26.10.2021. Принята к публикации: 08.12.2021.

Article submitted: 26.10.2021. Accepted for publication: 08.12.2021.

Химиоиммунотерапия при уротелиальном раке: параллельная или последовательная?

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, И.И. Халиль, А.Р. Вашурин

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули существующие представления о перспективах лечения данной патологии. Успехи применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при распространенном уротелиальном раке привели к вопросу, повысит ли добавление иммунотерапии к стандартной химиотерапии 1-й линии эффективность проводимого лечения. В настоящем обзоре представлены данные исследований, посвященных комбинации химиотерапии и иммунотерапии при уротелиальном раке. Текущие и запланированные клинические исследования должны помочь определить оптимальную комбинацию и последовательность назначения иммуноонкологических и химиотерапевтических препаратов, а также эффективность и безопасность данного подхода при уротелиальном раке.

Ключевые слова: уротелиальный рак, химиоиммунотерапия, ингибитор контрольных точек иммунитета

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. и др. Химиоиммунотерапия при уротелиальном раке: параллельная или последовательная? Онкоурология 2021;17(4):124–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-124-128.

Chemoimmunotherapy in urothelial cancer: concurrent or sequential?

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov, I.I. Khalil', A.R. Vashurin

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

Contacts: Rustem Ayratovich Gafanov docgra@mail.ru

Advances in immuno-oncology in the treatment of metastatic urothelial cancer have overturned current perspectives on the treatment of this type of tumor. The success of using Immune checkpoint inhibitors in metastatic urothelial cancer raised the question of effectiveness of immunotherapy added to standard first-line chemotherapy. This review presents data coming from actual studies examining chemotherapy and immunotherapy in urothelial cancer, or a combination of these methods. Ongoing and planned clinical studies should help identify the optimal sequencing, feasibility of combination, and best duration of treatment with checkpoint inhibitors in urothelial cancer.

Key words: urothelial cancer, immunochemotherapy, immune checkpoint inhibitor

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Gafanov R.A. et al. Chemoimmunotherapy in urothelial cancer: concurrent or sequential? Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):124–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-124-128.

В журнале Lancet Oncology были представлены результаты исследования III фазы KEYNOTE-361, в котором пациенты с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком были рандомизированы в группы комбинации пембролизумаба (ингибитор PD-1) с традиционной химиотерапией, монотерапии пембролизумабом и химиотерапии в целях сравнения эффективности и безопасности данных подходов [1]. Дизайн этого исследования аналогичен дизайну другого рандомизированного исследова-

ния III фазы IMvigor130, в котором оценивалась эффективность комбинации платиносодержащей химиотерапии с препаратом атезолизумаб (ингибитор PD-L1) по сравнению с химиотерапией и монотерапией атезолизумабом [2]. В обоих исследованиях в руке А ингибитор контрольных точек иммунитета назначался с 1-го курса химиотерапии и далее после завершения 4–6 курсов химиотерапии в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Несмотря на то что в исследовании

KEYNOTE-361 не получено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (медиана 17,0 мес против 14,3 мес; отношение рисков (ОР) 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,02) и выживаемости без прогрессирования (медиана 8,3 мес против 7,1 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,93) между группами сравнения, по данным промежуточного анализа результатов исследования IMvigor130 достигнуто статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при одновременном назначении атезолизумаба с химиотерапией по схеме гемцитабин и препарат платины по сравнению с группой химиотерапии и плацебо (медиана 8,2 мес против 6,3 мес; ОР 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96), а также клинически значимое увеличение общей выживаемости (медиана 16,1 мес против 13,4 мес; ОР 0,84; 95 % ДИ 0,71–1,00) [2]. Потенциальные причины расхождения в результатах между 2 исследованиями включают различия в характеристиках пациентов, нюансах статистического анализа, медианах времени наблюдения, количестве событий, доле пациентов в контрольной группе химиотерапии, получивших последующую терапию анти-PD-(L)1 (которая была выше в исследовании KEYNOTE-361 (48 %), чем в исследовании IMvigor130 (20 %)), и других последующих методах лечения.

Особое внимание стоит обратить на данные, представленные Американской ассоциацией по изучению рака (American Association for Cancer Research, AACR) в 2021 г. Было показано значительное преимущество комбинированного химиоиммунотерапевтического подхода в группе пациентов, у которых использовалась комбинация атезолизумаба с цисплатинсодержащей химиотерапией. Общая выживаемость в группе комбинации цисплатина и гемцитабина с атезолизумабом по сравнению с таковой в группе цисплатина и гемцитабина без PD-L1-ингибитора составила 21,6 мес против 14,6 мес (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,54–0,98), риск смерти снизился на 27 % [3]. Дополнительно оценивалась общая выживаемость пациентов в зависимости от объективного ответа, наблюдаемого в первые 18 нед лечения. Так, в подгруппе пациентов без прогрессирования заболевания на фоне индукционной терапии, получивших комбинацию цисплатина и гемцитабина с препаратом атезолизумаба, медиана общей выживаемости достигла рекордного значения – 28,2 мес по сравнению с 19,9 мес в подгруппе цисплатина и гемцитабина (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,35–1,03), риск смерти снизился на 40 % [4]. В подгруппе пациентов, которые уже в рамках индукционной терапии имели прогрессирование заболевания, результаты оказались ожидаемо более низкими, однако добавление атезолизумаба в начале лечения обеспечило увеличение общей выживаемости у таких пациентов практически втрое: медиана общей выживаемости составила 6,6 мес против 2,5 мес (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,28–0,96). С учетом того что число

пациентов, у которых не получен ответ на индукционную терапию, может достигать 20–30 %, это очень важный результат, свидетельствующий в пользу комбинированной химиоиммунотерапии с применением атезолизумаба. Также следует отметить, что добавление атезолизумаба к стандартной платиносодержащей химиотерапии не увеличивало токсичность данной схемы: частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была сходной в обеих группах (81 %), а качество жизни пациентов группы комбинированной химиотерапии с применением атезолизумаба оказалось даже выше по сравнению с таковой в группе химиотерапии [2–4].

Не решен вопрос о популяции пациентов, которым противопоказано применение цисплатина. В исследовании KEYNOTE-361 пациенты, не получавшие цисплатин, имели одинаковую общую выживаемость при использовании карбоплатина совместно с гемцитабином по сравнению с пембролизумабом, независимо от статуса PD-L1 (медиана 12,3 мес (95 % ДИ 10,0–15,5) против 14,6 мес (95 % ДИ 10,2–17,9); ОР 0,83; 95 % ДИ 0,65–1,06). В рамках схожего по дизайну исследования IMvigor130 в рукаве монотерапии (B) были представлены следующие результаты: пациенты с высокой экспрессией PD-L1, с противопоказаниями к назначению цисплатина имели более длительную общую выживаемость при терапии атезолизумабом, чем при химиотерапии по схеме гемцитабин + карбоплатин (медиана 18,6 мес против 10,0 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,36–1,01) [1, 2, 5].

Значительным пробелом является исследование III фазы, в котором сравнивалась бы химиотерапия на основе платины с последующим поддерживающим лечением препаратом авелумаб и терапия пембролизумабом или атезолизумабом у пациентов, имеющих противопоказания к применению цисплатина, с опухолями с высокой экспрессией PD-L1 (с возможной стратификацией на основе мутационной нагрузки опухоли). Однако такое исследование вряд ли будет проведено, пока обсуждается роль пембролизумаба или атезолизумаба как терапии 1-й линии при наличии противопоказаний к проведению цисплатинсодержащей терапии.

Помимо данных исследования IMvigor130, представляющих комбинированную химиоиммунотерапию как новый эффективный и безопасный способ лечения распространенного уротелиального рака в 1-й линии, стоит также обратить внимание на результаты исследования III фазы JAVELIN Bladder 100, в котором оценивался подход с применением авелумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ответом на индукционную химиотерапию [6]. В этом исследовании пациенты с уротелиальным раком, у которых получен ответ или зарегистрирована стабилизация заболевания на фоне индукционной химиотерапии на основе препаратов платины, были рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия авелумабом и оптимальная поддерживающая терапия без авелумаба.

Отмечены более высокие показатели общей выживаемости (медиана 21,4 мес против 14,3 мес; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,86) и выживаемости без прогрессирования (медиана 3,7 мес против 2,0 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,52–0,75) на фоне поддерживающей терапии препаратом авелумаб в общей популяции, что привело к одобрению данного показания в нескольких странах. Однако результаты такого подхода не подтверждены данными малых исследований поддерживающей терапии другими ингибиторами контрольных точек иммунитета, например пембролизумабом, по сравнению с плацебо, которые показали увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости. Также продемонстрировано, что эффективность поддерживающей терапии зависит от числа курсов индукционной химиотерапии: общая выживаемость заметно ниже у пациентов, получивших 4–5 курсов платиносодержащей химиотерапии, по сравнению с теми, кто получил 6 курсов (19,9 мес против 24,0 мес) [7]. Высокая токсичность платиносодержащей химиотерапии в данном контексте является ограничивающим фактором для эффективности иммунных препаратов в поддерживающем режиме. Помимо этого, в подгруппе пациентов, у которых наблюдался полный ответ на проводимую химиотерапию, при анализе общей выживаемости кривые практически не различались (в группах поддерживающей терапии авелумабом и сравнения медиана общей выживаемости не достигнута (20,8 мес—не достигнута и 18,5 мес—не достигнута соответственно); ОР 0,81; 95 % ДИ 0,47–1,38). Это поднимает вопрос о необходимости поддерживающей терапии у таких пациентов, на который должен ответить последующий анализ результатов данного исследования.

В целом эти исследования поднимают сложный вопрос, за счет каких механизмов поддерживающая иммунотерапия увеличивает общую выживаемость пациентов с распространенным уротелиальным раком. Полученные данные интересны в сравнении с результатами аналогичных исследований при других типах опухолей. Например, при метастатическом немелкоклеточном раке легкого, при котором комбинированная химиоиммунотерапия показывает лучшие результаты, чем поддерживающая терапия.

Прямых объяснений этому нет, но можно выдвинуть несколько гипотез. Во-первых, химиотерапия на основе платины сама по себе обладает клинически значимой активностью при прогрессирующем уротелиальном раке, причем частота ответа колеблется в пределах 40–60 % в отличие от частоты ответа 20–40 % при метастатическом немелкоклеточном раке легкого, что, возможно, повышает порог выявления аддитивных или синергических эффектов. Во-вторых, данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что пациенты с базальным молекулярным подтипом могут

иметь более лучший ответ на терапию анти-PD-(L)1, чем пациенты с другими подтипами [8]. По другим источникам предполагается, что эта подгруппа пациентов также может иметь более лучший ответ на химиотерапию [9]. В дополнительных исследованиях показано, что мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК связаны с воздействием химиотерапии на основе платины и препаратов анти-PD-(L)1. Кроме этого, в исследовании 2021 г., оценивающем потенциальные прогностические факторы у пациентов, получающих анти-PD-(L)1 как препарат 1-й линии, выявлены аналогичные прогностические факторы с теми, которые были определены в период химиотерапии [10]. Таким образом, может наблюдаться существенное совпадение клинических и молекулярных биомаркеров у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком, у которых получен ответ на химиотерапию на основе платины и анти-PD-(L)1.

Другой потенциальной теорией, поддерживающей синергию химиотерапии и ингибиторов анти-PD-(L)1, является теория высвобождения опухолевых антигенов на фоне проводимой химиотерапии, инициирующего активацию последующего противоопухолевого иммунного ответа за счет распознавания опухолевых клеток [11]. Однако с учетом дизайна исследования авелумаба, в котором существовал так называемый период отмывки (4–10 нед без терапии после ответа на индукционную химиотерапию), данная теория может представляться сомнительной и свидетельствовать скорее в пользу комбинированной схемы, при которой назначение платиносодержащей химиотерапии и ингибитора анти-PD-(L)1 происходит одновременно, о чем представлены соответствующие данные в литературе [12]. Наконец, в последних исследованиях эффективность карбоплатина в сочетании с гемцитабином, по-видимому, выше, чем в предшествующих исследованиях, что свидетельствует о том, что исходные характеристики, отбор пациентов и демографические данные могут влиять на результат. Проводимые на текущий момент испытания CheckMate 901 (NCT03036098), NILE (NCT03682068) и EV-302 (NCT04223856) помогут в дальнейшем оценить эффективность применения препаратов 1-й линии при прогрессирующем уротелиальном раке, сравнивая различные комбинации с химиотерапией.

В настоящее время концепция лечения прогрессирующего уротелиального рака находится на пороге еще одного серьезного изменения. Результаты CheckMate 274 (адъювантная терапия ниволумабом в сравнении с плацебо при резецированном мышечно-инвазивном уротелиальном раке высокого риска) могут привести к одобрению ниволумаба в качестве адъювантной терапии [13]. Также проводятся испытания III перифазы с оценкой агентов анти-PD-(L)1, в ходе многих из них проводится апробация неоадъювантной конкурентной химиоиммунотерапии.

Таким образом, на основании перспективных данных исследований IMvigor130 и JAVELIN Bladder 100 можно заключить, что как комбинированная химио-иммунотерапия с препаратом атезолизумаб, так и поддерживающая терапия с препаратом авелумаб являются новыми эффективными подходами для лечения

пациентов с распространенным уротелиальным раком, уже одобренными к применению на территории России. Выделение новых предиктивных факторов ответа на иммунотерапию поможет определить тех пациентов, которые получают наибольшую выгоду от применения того или иного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Powles T., Csöszs T., Özgüroğlu M. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy *versus* chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):931–45. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.
2. Galsky M.D., Ariba J.Á.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
3. Galsky M.D., Ariba J.Á.A., Grande E. et al. Atezolizumab + platinum/gemcitabine *vs* placebo + platinum/gemcitabine in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated overall survival from the randomized phase III study IMvigor130. *AACR Annual Meeting* 2021;81(13). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT042.
4. Grande E., Bamias A., Galsky M.D., Kikuchi E. Overall survival (OS) by response during “induction” from the global, randomized Phase III IMvigor130 study of atezolizumab (atezo) + platinum/gemcitabine (plt/gem) *vs* placebo + plt/gem in patients (pts) with previously untreated metastatic urothelial carcinoma (mUC). *AACR Annual Meeting* 2021. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT187.
5. Davis I.D., Galsky M.D., del Muro X.G. et al. Updated overall survival (OS) analysis of atezolizumab (atezo) monotherapy *vs* chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) in IMvigor130. *AACR Annual Meeting* 2021;81(13). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT040.
6. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.
7. Loriot Y., Durán M.Á.C., Powles T., Sridhar S.S. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) *versus* BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):438. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.438.
8. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.
9. Khaki A.R., Li A., Diamantopoulos L.N. et al. A new prognostic model in patients with advanced urothelial carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur Urol Oncol* 2021;4(3):464–72. DOI: 10.1016/j.euo.2020.12.006.
10. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
11. Emens L.A., Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):436–43. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.
12. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times. *NAR Cancer* 2020;2(1):zcaa002. DOI: 10.1093/narcan/zcaa002.
13. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J., Schenker M. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab *vs* placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):391. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391.

Издательский дом
«АБВ-пресс»

Вклад авторов

А.Ю. Павлов: разработка дизайна статьи;

А.Г. Дзидзариya: получение данных для анализа;

Р.А. Гафанов: анализ полученных данных;

И.И. Халиль: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.Р. Вaшурин: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Yu. Pavlov: developing the article design;

A.G. Dzidzariya: obtaining data for analysis;

R.A. Gafanov: analysis of the obtained data;

I.I. Khalil': reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.R. Vashurin: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>

А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzariya: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

И.И. Халиль / I.I. Khalil': <https://orcid.org/0000-0002-8848-7815>

А.Р. Вашурин / A.R. Vashurin: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7226>

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.



**Издательский дом
«АБВ-пресс»**

Статья поступила: 13.11.2021. Принята к публикации: 09.12.2021.

Article submitted: 13.11.2021. Accepted for publication: 09.12.2021.

Возможности текстурного анализа лучевых методов визуализации в диагностике образований паренхимы почки

Д.Н. Гордуладзе¹, Е.С. Сирота^{1,2}, Л.М. Рапопорт¹, В.Н. Гридин², Д.Г. Цариченко¹, И.А. Кузнецов², П.В. Бочкарев², Ю.Г. Аляев¹

¹Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

²ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании Российской академии наук»; Россия, 143003 Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7а

Контакты: Евгений Сергеевич Сирота essirota@mail.ru

В настоящем обзоре изложены основные направления текстурного анализа в лечении пациентов с образованиями паренхимы почки, используемые в современной медицине. Представлены возможности применения радиомики в диагностике и лечении больных с почечно-клеточным раком.

Ключевые слова: текстурный анализ, машинное обучение, радиомика, 5П-медицина, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, опухоль почки

Для цитирования: Гордуладзе Д.Н., Сирота Е.С., Рапопорт Л.М. и др. Возможности текстурного анализа лучевых методов визуализации в диагностике образований паренхимы почки. Онкоурология 2021;17(4):129–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-129-135.

Prospects of texture analysis in radiological imaging for diagnosis of renal parenchyma tumor

D.N. Gorduladze¹, E.S. Sirota^{1,2}, L.M. Rapoport¹, V.N. Gridin², D.G. Tsarichenko¹, I.A. Kuznetsov², P.V. Bochkaryov², Yu.G. Alyaev¹

¹Institute of Urology and Human Reproductive Health, 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;

²Design Information Technologies Center, Russian Academy of Sciences; 7a Marshla Biryuzova St., Odintsovo 143000, Russia

Contacts: Evgeniy Sergeevich Sirota essirota@mail.ru

This review outlines current trends in applying texture analysis for the treatment of patients with renal parenchyma tumor. The prospects of using radiomics in the diagnosis and treatment of patients with renal cell carcinoma are presented.

Key words: texture analysis, machine learning, radiomics, 5P medicine, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging, renal tumor

For citation: Gorduladze D.N., Sirota E.S., Rapoport L.M. et al. Prospects of texture analysis in radiological imaging for diagnosis of renal parenchyma tumor. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-129-135.

В современном мире невозможно представить повседневную жизнь без компьютеров. Цифровые технологии широко применяются во всех сферах жизнедеятельности человека. В медицине компьютерные технологии за последние десятилетия прочно заняли

1-е место в решении многих диагностических и лечебных задач.

На сегодняшний день большинство специальностей в здравоохранении не могут обходиться без высокотехнологичных методов диагностики, которые

в значительной степени способствуют выявлению многих заболеваний на ранних стадиях. Впервые возможность получения изображений человеческого тела стала реальной после открытия, которое в 1895 г. совершил немецкий физик, лауреат Нобелевской премии Вильгельм Конрад Рентген. Он описал «Х-лучи» в научной статье, к которой в качестве иллюстрации прикрепил рентгенограмму кисти жены с обручальным кольцом [1].

Следующим важным этапом в развитии методов визуализации стало изобретение компьютерной томографии (КТ) в 1972 г., за которое английский инженер-физик Годфри Хаунсфилд и американский физик Аллан Кормак были удостоены Нобелевской премии. В 1992 г. появились первые мультиспиральные компьютерные томографы Elscint CT Twin фирмы Elscint Co [2].

Современные компьютерные томографы за счет использования нескольких рядов детекторов позволяют за более короткое время получить изображение тела человека и провести трехмерную реконструкцию интересующего органа, анатомической области.

Другим новым методом визуализации стала магнитно-резонансная томография (МРТ), разработанная американским химиком Paul C. Lauterbur и английским физиком Peter Mansfield, за это изобретение авторы были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины в 2003 г. [3].

Следующим этапом в совершенствовании визуализации является применение гибридного метода диагностики позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ) с КТ (ПЭТ/КТ). В основе метода используется совмещение возможностей ядерной медицины и КТ. Посредством применения радиоактивных изотопов имеется возможность оценки не только анатомии, но и функции органов и систем организма.

Визуализирующая диагностика заболеваний человека по DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), МРТ или ПЭТ/КТ в настоящее время выполняется на основе экспертной оценки врача лучевой диагностики.

Принимаемое специалистом заключение опирается на его практический опыт и знания. В своем заключении специалист использует небольшой объем объективно измеряемых параметров: размер патологического образования, топографо-анатомические взаимоотношения, количественные характеристики зоны интереса (ROI) среднее значение параметра (например, единицы Хаунсфилда (HU) при МСКТ, интенсивности сигнала (SI) при МРТ или стандартизированного значения поглощения (SUV) при ПЭТ), но эти параметры не отражают пространственного распределения данных характеристик.

Полная оценка количественных характеристик современных методов лучевой диагностики невозможна.

Двухмерное (2D) изображение объекта состоит из точек — пикселей. Трехмерное (3D) изображение формируют точки — воксели. Пиксел и воксел — минимальные единицы, элементы, из которых состоит изображение. Это точки определенного цвета, которые выводятся на экране в заданном месте.

Текстурный анализ — метод, который оценивает количественные характеристики неоднородности изображений, полученных посредством лучевых методов диагностики (ультразвукового исследования, МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ) [4]. Впервые основы физики текстурного анализа были изложены R.M. Naralick и соавт. в 1973 г. [5].

Физиологически текстура любого изображения воспринимается глазом человека как сложный узор, состоящий из пространственно организованных, повторяющихся картин, которые имеют характерный однородный внешний вид. Локальные узоры внутри целого изображения имеют определенную яркость, размер, шероховатость, направленность, случайность, гладкость, грануляцию и т. д.

Текстура изображения может нести существенную информацию о структуре физических объектов, так как анализ текстурных картин является важным вопросом в обработке и понимании полученного изображения.

Для анализа текстуры изображения используются методики интеллектуальной оценки данных посредством компьютерных программ с применением статистики (1-го, 2-го и высших порядков) и моделей (создание модели, характерной для определенного изображения), метод преобразования (начертательная геометрия — общее положение геометрической фигуры относительно плоскости проекции к частному) [4]. К извлекаемой статистике 1-го порядка относятся гистограммные показатели, которые описывают общее распределение элементов (пикселей/вокселей) в интересующей области: средняя интенсивность показывает среднее значение уровней серого в интересующей области; стандартное отклонение — величину, описывающую колебания уровня серого; энтропия — случайность в значениях уровня серого; коэффициенты эксцесса — меру остроты кривой распределения уровня серого; асимметрия — меру скошенности кривой распределения уровня серого. В отличие от них, показатели статистики 2-го порядка являются матричными, т. е. количественно описывают конкретные функции, встречающиеся в пределах заданной матрицы: показатели совместной встречаемости уровней серого — количество совместно встреченных пикселей/вокселей одного уровня серого и на одинаковом расстоянии под одинаковым углом; показатели длины пробега уровня серого — количество пробегов одинаковой длины и уровня серого в интересующей области вдоль определенного угла и др.

В медицине техника, основанная на интеллектуальной оценке данных с помощью цифровых технологий для анализа результатов лучевых методов визуализации, называется радиомикой [6]. При сочетании оценки текстуры больного с дополнительной информацией, такой как демографические, клинические, морфологические и геномные показатели, возможно получение фенотипа изображения персонифицированно для каждого пациента. Другими словами, фенотип изображения — вид визуализируемой картины, характерный для определенного вида патологического образования в органах и тканях по морфологии, генотипу и своему биологическому потенциалу [6]. Особенную значимость оценка фенотипа изображения приобретает в лечении пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями.

Использование радиомики возможно для нескольких направлений в диагностике:

- установления вида образования (злокачественного или доброкачественного);
- определения морфологического варианта образований;
- оценки биологического потенциала опухоли (степени злокачественности новообразования);
- возможности определения мест для выполнения биопсии образований с учетом их гетерогенности;
- анализа эффективности проводимой лекарственной терапии рака [7].

Определение фенотипа изображения у пациентов с локализованными образованиями паренхимы почки на основании DICOM-данных лучевых методов визуализации (ультразвукового исследования, МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ) с использованием методов интеллектуального анализа является приоритетным направлением научных исследований в современной урологии. Поиск научных работ, в которых проводилось определение фенотипа изображения соответствует концепции развития мирового здравоохранения 5П-медицины [8]. Один из 5 принципов концепции 5П-медицины — прецизионность, для достижения которой применяется целый ряд медицинских технологий, направленных на сочетание максимальной эффективности лечения с минимальным воздействием на функции пациента и качество жизни, связанное со здоровьем.

Злокачественные и доброкачественные новообразования

Вопросы неинвазивной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований паренхимы почки являются приоритетными в определении тактики дальнейшего лечения больных. Особенно остро данный вопрос встает в последнее время. За счет совершенствования лучевых методов визуализации до 70 % образований паренхимы почки сегодня выявляются случайно на стадии T1a [9].

При этом морфологически 46 % образований размером ≤ 1 см и 20 % образований размером ≤ 4 см имеют доброкачественный характер [10].

За последние годы проведен ряд исследований, целью которых была оценка возможностей текстурного анализа для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований паренхимы почки [11–17].

В работе I. L. Xi и соавт. текстурному анализу подверглись результаты МРТ 1162 пациентов с образованиями паренхимы почки, с помощью глубокого машинного обучения были созданы прогностические модели с включением 94 характеристик текстуры и 79 клинических данных. Выполнена сравнительная оценка заключений 4 экспертов МРТ и прогностических моделей. В итоге точность (0,70 против 0,60; $p = 0,053$), чувствительность (0,92 против 0,80; $p = 0,017$) и специфичность (0,41 против 0,35; $p = 0,450$) моделей глубокого машинного обучения были сопоставимы с таковыми при экспертной оценке врачей лучевой диагностики прогноза установления доброкачественного или злокачественного характера образований паренхимы почки. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что разработанные прогностические модели с использованием машинного обучения позволяют неинвазивно определять природу новообразований паренхимы почки по данным МРТ [17].

В работе С. Erdim и соавт. выполнялась оценка текстуры бесконтрастной и кортикомедуллярной фазы МСКТ 79 пациентов в режиме 2D с использованием 8 алгоритмов машинного обучения. В алгоритмы машинного обучения были включены 273 характеристики текстуры (гистограммные, градиентные и показатели различных матриц). Модель машинного обучения с алгоритмом «случайный лес» (random forest, RF) продемонстрировала лучшие показатели при текстурном анализе контрастированных фаз МСКТ с точностью 90,5 %, чувствительностью 95,2 % и специфичностью 76,2 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,915). В заключении авторы отметили удовлетворительную производительность текстурного анализа с помощью машинного обучения кортикомедуллярных фаз МСКТ в неинвазивной диагностике доброкачественных и злокачественных образований паренхимы почки [16].

Совсем другой подход был использован в работе F.Y. Уар и соавт., в которой также исследовали возможности радиомического анализа с помощью алгоритма машинного обучения RF для дифференцировки доброкачественных и злокачественных новообразований. Текстура оценивалась по данным 3D-построений, выполненных на основании 735 МСКТ посредством программы Synapse 3D software (Fujifilm). Созданы 3 вида моделей: 1-я модель прогноза включала 760 текстурных показателей (гистограммных и показателей матрицы

совместной встречаемости уровня серого и др.); 2-я модель основывалась на 33 характеристиках формы образований паренхимы; 3-я модель объединяла характеристики текстуры и формы образований. При сравнении качества моделей прогноза наилучших результатов достигла модель с использованием данных текстуры и формы образований (AUC 0,68–0,75) [14].

Определение морфологии злокачественных образований паренхимы почки

Согласно Ванкуверской классификации в настоящее время по частоте верификации среди злокачественных образований паренхимы почки можно выделить 3 основных морфологических варианта почечно-клеточного рака (ПКР): светлоклеточный (80 %), папиллярный (14–16 %), хромофобный (4–8 %) [18]. Каждая морфологическая форма ПКР имеет свой онкологический прогноз. Худшие показатели 5-летней выживаемости отмечены при светлоклеточном ПКР (44–69 %), а также при папиллярном ПКР 2-го типа (66 %) [19]. В связи с этим наличие неинвазивной морфологической верификации формы ПКР имеет существенное значение на этапе планирования лечения в наблюдениях с локализованными образованиями паренхимы почки.

Так, в работе H.S. Yu и соавт. выполнялась оценка возможности применения текстурного анализа DICOM-данных паренхиматозной фазы МСКТ для дифференциальной диагностики морфологической принадлежности новообразований паренхимы почки. В ретроспективное исследование были включены 119 наблюдений (46 светлоклеточного ПКР, 41 папиллярного ПКР, 22 хромофобного ПКР, 10 онкоцитомы). Из анализа были исключены данные пациентов с редкими морфологическими вариантами ПКР, а также с ПКР с наличием саркоматоидной дифференцировки. Оценка гистограмм выполнена с использованием показателей статистики 1-го и 2-го порядков с применением машинного обучения. В результате значимой характеристикой текстуры для дифференциальной диагностики светлоклеточного ПКР и онкоцитомы было значение эксцесса и асимметрии (AUC 0,91 и 0,93; $p < 0,0001$), средние значения характеристик гистограммы позволяли дифференцировать папиллярный ПКР и онкоцитому (AUC 0,99; $p < 0,0001$) и помогали верифицировать онкоцитому от других форм ПКР (AUC 0,92). Применение машинного обучения позволило получить хорошие результаты в различении светлоклеточного и папиллярного ПКР от других морфологических форм (AUC 0,91 и 0,92 соответственно). В заключение авторы отметили, что текстурный анализ с использованием машинного обучения при дальнейшей разработке может стать биомаркером в дифференциальной диагностике морфологических форм локализованных образований паренхимы почки [20].

Похожие результаты были получены G.M. Y. Zhang и соавт., которые выполнили текстурный анализ 129 наблюдений кортикомедуллярной фазы МСКТ. Гистограммный анализ включал среднее значение интенсивности серого цвета, эксцесс, асимметрию, энтропию, стандартное отклонение (standard deviation, SD), среднее значение положительных пикселей (mean of positive pixels, MPP). В дальнейшем применены алгоритмы машинного обучения, в частности с использованием алгоритма опорных векторов (SVM), сформированы модели. Созданные прогностические модели проверены на точность и специфичность с помощью ROC-анализа. В модели с включением SD, энтропии, MPP и эксцесса показатель AUC составил $0,94 \pm 0$ с точностью 87 % (чувствительность 89 %, специфичность 92 %), что соответствует хорошему качеству для дифференцировки несветлоклеточного и светлоклеточного ПКР. Модель, включающая SD, MPP и асимметрию, продемонстрировала хорошее качество (AUC $0,96 \pm 0,04$ с точностью 78 % (чувствительность 87 %, специфичность 92 %)) для верификации папиллярного и хромофобного ПКР [21].

С учетом существенных различий в онкологическом прогнозе у пациентов с папиллярным ПКР 1-го и 2-го типов в мире выполнялись исследования по возможностям текстурного анализа таких наблюдений. В работе C. Duan и соавт. применяли радиомический анализ данных МСКТ для дифференцировки 1-го и 2-го типов папиллярного ПКР. Для анализа 809 характеристик текстуры 3 фаз МСКТ было использовано машинное обучение на основании алгоритма логистической регрессии Лассо (Lasso-LR), построены прогностические модели. Наилучший показатель точности 84 % (чувствительность 89 %, специфичность 80 %) отмечен в моделях с включением гистограммных характеристик всех 3 фаз МСКТ [22]. Текстурный анализ для морфологической неинвазивной диагностики может выполняться не только по DICOM-данным МСКТ, но и на основании результатов МРТ.

В исследовании W. Wang и соавт. радиомический анализ проведен по данным 77 наблюдений ПКР (32 светлоклеточного, 23 папиллярного, 22 хромофобного) с выполнением МРТ. Текстурному анализу были подвергнуты нефрографическая и кортикомедуллярная фазы T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ). С использованием критерия Краскела–Уоллиса и порога дисперсии из 39 текстурных характеристик были отобраны статистически значимые характеристики с дальнейшим формированием моделей для каждой морфологической формы ПКР. Наилучшие результаты в дифференциальной диагностике показала модель, учитывающая все фазы T1-ВИ и T2-ВИ (для светлоклеточного и папиллярного ПКР точность 0,83, чувствительность 0,84, специфичность 0,87; для светлоклеточного и хромофобного ПКР точность 0,88,

чувствительность 0,84, специфичность 1,0; для папиллярного и хромофобного ПКР точность 0,88, чувствительность 0,87, специфичность 0,95) [23].

Оценка степени злокачественности новообразования

Значимым фактором в определении стратегии и тактики лечения пациентов с ПКР является степень ядерной дифференцировки клеток опухоли. В настоящее время в целях оценки степени ядерной аномалии используются 2 шкалы. Первая — шкала Фурмана, в основе которой для определения ядерной дифференцировки заложены характеристики размера, формы и содержимого ядер клеток рака паренхимы почек [24]. Второй шкалой является система WHO/ISUP, в которой градация для первых 3 степеней основывается на уровне неровности, искажения текстуры, выпуклости (prominence) ядрышек, а 4-я отличается наличием выраженного плеоморфизма и саркоматоидной или рабдоидной дифференцировки [25]. Более высокие показатели степени ядерной аномалии отражают большую степень биологической агрессивности опухоли и ассоциируются с низкой канцероспецифической выживаемостью пациента [26].

Текстурный анализ данных лучевых методов диагностики позволяет найти ответ на вопрос о степени дифференцировки клеток ПКР. В работе Z. Feng и соавт. оценивалась возможность градации степени злокачественности опухолей. Был проведен радиомический анализ контрастно усиленных в кортикомедулярную и нефрографическую фазы МСКТ 131 пациента. Статистическая обработка включала оценку гистограммных показателей: энтропии, стандартного отклонения, эксцесса, асимметрии, среднего значения интенсивности уровня серого. Для дифференциальной диагностики ПКР низкой (I–II по Фурману) и высокой (III–IV по Фурману) степени показатель энтропии оказался наиболее репрезентативным как в кортикомедулярную фазу (AUC 0,74, чувствительность 76 %, специфичность 65 %), так и в нефрографическую фазу (AUC 0,83, чувствительность 82 %, специфичность 77 %) [27]. Подобные результаты получили и Y. Deng и соавт., выполнившие текстурный анализ 298 наблюдений, предметом которого являлись изображения МСКТ с контрастированием в венозную фазу. В этом исследовании расчет показателей статистики 1-го порядка показал, что значение энтропии является наиболее ценным параметром в определении степени ядерной градации по Фурману (AUC 0,84; $p = 0,33$) [15].

Текстурный анализ для определения степени злокачественности ПКР возможен не только на основании данных МСКТ, но и по результатам МРТ. Так, в исследовании A. Goyal и соавт. выполнен текстурный анализ гистограммных показателей T1-ВИ, T2-ВИ, диффузионно-взвешенных изображений (DWI) и контрастно усиленных изображений МРТ 34 пациентов

с гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР. Проведены статистическая обработка и отбор наиболее ценных параметров (AUC >0,80; $p < 0,05$) для каждого режима МРТ. Следующие параметры оказались наиболее репрезентативными для дифференцировки ПКР низкой и высокой степени злокачественности: значение энтропии при режиме DWI (AUC 0,82, чувствительность 70 %, специфичность 90 %, точность 83 %), среднее значение интенсивности серого цвета (AUC 0,88, чувствительность 88 %, специфичность 100 %, точность 94 %) и среднее значение положительных пикселей (AUC 0,81, чувствительность 66 %, специфичность 100 %, точность 84 %), а также стандартное отклонение (AUC 0,80, чувствительность 90 %, специфичность 70 %, точность 80 %) при контрастировании в нефрографическую фазу [28].

Оценка проводимой лекарственной терапии метастатического почечно-клеточного рака

В клинической практике лечения пациентов с метастатическим ПКР оценка динамики выполняемой лекарственной терапии является важной составляющей, которая в конечном итоге определяет результат лечения. Кроме этого, выявление случаев с высоким риском неэффективности назначаемых схем лекарственных препаратов в зависимости от биологической природы клеток, составляющих злокачественное новообразование, позволяет персонализированно определять тактику лечения больных с метастатическим ПКР. В настоящее время для данных целей используются лучевые методы диагностики [29–31]. Также в мире проводился ряд исследований возможностей текстурного анализа для динамического контроля выполняемой лекарственной терапии метастатического ПКР.

В проспективном исследовании J. Antunes и соавт. 2 пациентам с метастатическим ПКР для мониторинга таргетной терапии выполнена визуализация ПЭТ/МРТ с ^{18}F -фтортимидином перед началом лечения и через 3 нед в ходе проводимой терапии ингибитором тирозинкиназы — сунитинибом. В ходе текстурного анализа извлечены 66 радиомических признаков текстуры. Выполнены статистическая обработка и анализ данных. Выявлено, что репрезентативными признаками, эффективно описывающими лекарственную терапию, являются SUV, значение энергии в режиме измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient) и средняя разница интенсивности в режиме T2-ВИ. Авторы дали хорошую оценку текстурному анализу в мониторинге лекарственной терапии пациентов с метастатическим ПКР [32].

Основной особенностью рака любой локализации являются внутри- и межопухолевые гетерогенности, или неоднородности. Анализ фенотипа изображения пациента со злокачественным новообразованием позволяет прогнозировать течение патологического

процесса. Так, в ретроспективном исследовании V. Goh и соавт. выполнена оценка возможностей текстурного анализа МСКТ у 39 пациентов с метастатическим ПКР в ходе проведения химиотерапии в целях прогноза прогрессирования заболевания. При текстурном анализе извлечены абсолютные величины энтропии и однородности изображений метастатических образований перед началом терапии ингибиторами тирозинкиназы и в динамике после выполнения 2 циклов лечения в процентном отношении. Проведен сравнительный анализ прогноза прогрессирования метастатического ПКР методом Каплана–Майера между показателями текстурного анализа и стандартными критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST). Установлено, что показатели прогноза прогрессирования на основании данных текстурного анализа превосходят стандартные критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST: $p = 0,008$ vs $p = 0,267$, $p = 0,053$ и $p = 0,042$. Кроме этого, при выполнении регрессивного анализа Кокса выявлено, что однородность изображения является независимым предиктором времени наступления

прогрессии новообразований (отношение шансов 4,02; 95 % доверительный интервал 1,52–10,65; $p = 0,005$) [33]. Получаемые знания прогноза позволяют определить объем необходимого лечения для каждого больного персонализированно.

Представленные возможности текстурного анализа методов лучевой диагностики в наблюдениях с образованиями паренхимы почки позволяют получать объективную оценку изображений в виде определения фенотипа.

Неинвазивная верификация морфологической природы образований способствует прецизионному подходу к определению тактики терапии больных с новообразованиями. Определение опухолевой гетерогенности отражает биологический потенциал злокачественного новообразования и является значимым рабочим инструментом в руках врача в целях прогноза эффективности планируемой и осуществляемой терапии у пациентов с ПКР. Перечисленные возможности использования радиомики в конечном итоге помогают улучшить результаты лечения пациентов с новообразованиями паренхимы почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wilhelm Konrad Roentgen-The Centennial of His Birth-Semicentennial of the X-Rays. JAMA 2020;323(15):1512. DOI: 10.1001/jama.2019.13400.
2. Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system 1975. Br J Radiol 1973;68(815):H166–72.
3. Pincock S. US and UK researchers share Nobel prize. Paul C. Lauterbur and Peter Mansfield share award for seminal work on MRI. Lancet 2003;362(9391):1203. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14557-6.
4. Davnall F., Yip C.S.P., Ljungqvist G. et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? Insights Imaging 2012;3(6):573–89. DOI: 10.1007/s13244-012-0196-6.
5. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I. Textural features for image classification. IEEE Trans Syst Man Cybern 1973;SMC-3(6):610–21. DOI: 10.1109/TSMC.1973.4309314.
6. Aerts H.J.W.L. The potential of radiomic-based phenotyping in precisionmedicine a review. JAMA Oncol 2016;2(12):1636–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2631.
7. Lubner M.G., Smith A.D., Sandrasegaran K. et al. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. Radiographics 2017;37(5):1483–503. DOI: 10.1148/rg.2017170056.
8. Blobel B., Ruotsalainen P., Brochhausen M. et al. Autonomous systems and artificial intelligence in healthcare transformation to 5p medicine – ethical challenges. Stud Health Technol Inform 2020;270:1089–93. DOI: 10.3233/SHTI200330.
9. DeCastro G.J., McKiernan J.M. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008;35(4):581–92. DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.005.
10. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2217–20. DOI: 10.1097/01.ju.0000095475.12515.5e.
11. Zhou L., Zhang Z., Chen Y.C. et al. A deep learning-based radiomics model for differentiating benign and malignant renal tumors. Transl Oncol 2019;12(2):292–300. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.10.012.
12. Said D., Hectors S.J., Wilck E. et al. Characterization of solid renal neoplasms using MRI-based quantitative radiomics features. Abdom Radiol 2020;45(9):2840–50. DOI: 10.1007/s00261-020-02540-4.
13. Uhlig J., Biggemann L., Nietert M.M. et al. Discriminating malignant and benign clinical T1 renal masses on computed tomography: a pragmatic radiomics and machine learning approach. Medicine 2020;99(16):e19725. DOI: 10.1097/MD.00000000000019725.
14. Yap F.Y., Varghese B.A., Cen S.Y. et al. Shape and texture-based radiomics signature on CT effectively discriminates benign from malignant renal masses. Eur Radiol 2021;31(2):1011–21. DOI: 10.1007/s00330-020-07158-0.
15. Deng Y., Soule E., Samuel A. et al. CT texture analysis in the differentiation of major renal cell carcinoma subtypes and correlation with Fuhrman grade. Eur Radiol 2019;29(12):6922–9. DOI: 10.1007/s00330-019-06260-2.
16. Erdim C., Yardimci A.H., Bektas C.T. et al. Prediction of benign and malignant solid renal masses: machine learning-based CT texture analysis. Acad Radiol 2020;27(10):1422–9. DOI: 10.1016/j.acra.2019.12.015.
17. Xi I.L., Zhao Y., Wang R. et al. Deep learning to distinguish benign from malignant renal lesions based on routine MR imaging. Clin Cancer Res 2020;26(8):1944–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0374.
18. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M. et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol 2015;67(3):519–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.
19. Cheville J.C., Lohse C.M., Zincke H. et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27(5):612–24. DOI: 10.1097/0000478-200305000-00005.
20. Yu H.S., Scalera J., Khalid M. et al. Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors. Abdom Radiol 2017;42(10):2470–8. DOI: 10.1007/s00261-017-1144-1.

21. Zhang G.M.Y., Shi B., Xue H.D. et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate subtypes of renal cell carcinoma? Clin Radiol 2019;74(4):287–94. DOI: 10.1016/j.crad.2018.11.009.
22. Duan C., Li N., Niu L. et al. CT texture analysis for the differentiation of papillary renal cell carcinoma subtypes. Abdom Radiol 2020;45(11):3860–8. DOI: 10.1007/s00261-020-02588-2.
23. Wang W., Cao K.M., Jin S.M. et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes through MRI-based radiomics analysis. Eur Radiol 2020;30(10):5738–47. DOI: 10.1007/s00330-020-06896-5.
24. Fuhrman S., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(7):655–63. DOI: 10.1097/0000478-198210000-00007.
25. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
26. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 2000;163(4):1090–5. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67699-9.
27. Feng Z., Shen Q., Li Y., Hu Z. CT texture analysis: a potential tool for predicting the Fuhrman grade of clear-cell renal carcinoma. Cancer Imaging 2019;19(1):6. DOI: 10.1186/s40644-019-0195-7.
28. Goyal A., Razik A., Kandasamy D. et al. Role of MR texture analysis in histological subtyping and grading of renal cell carcinoma: a preliminary study. Abdom Radiol 2019;44(10):3336–49. DOI: 10.1007/s00261-019-02122-z.
29. Boos J., Revah G., Brook O.R. et al. CT intensity distribution curve (Histogram) analysis of patients undergoing antiangiogenic therapy for metastatic renal cell carcinoma. Am J Roentgenol 2017;209(2):W85–92. DOI: 10.2214/AJR.16.17651.
30. Bharwani N., Miquel M.E., Powles T. et al. Diffusion-weighted and multiphase contrast-enhanced MRI as surrogate markers of response to neoadjuvant sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2014;110(3):616–24. DOI: 10.1038/bjc.2013.790.
31. Ueno D., Yao M., Tateishi U. et al. Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course. BMC Cancer 2012;12:162. DOI: 10.1186/1471-2407-12-162.
32. Antunes J., Viswanath S., Rusu M. et al. Radiomics analysis on FLT-PET/MRI for characterization of early treatment response in renal cell carcinoma: a proof-of-concept study. Transl Oncol 2016;9(2):155–62. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.01.008.
33. Goh V., Ganeshan B., Nathan P. et al. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. Radiology 2011;261(1):165–71. DOI: 10.1148/radiol.11110264.

Вклад авторов

Д.Н. Гордуладзе, Е.С. Сирота: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, П.В. Бочкарев: анализ полученных данных;

В.Н. Гридин, Ю.Г. Аляев: разработка дизайна статьи;

И.А. Кузнецов: написание статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions

D.N. Gorduladze, E.S. Sirota: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, P.V. Bochkaryov: analysis of the obtained data;

V.N. Gridin, Yu.G. Alyaev: developing the article design;

I.A. Kuznetsov: article writing, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Н. Гордуладзе / D.N. Gorduladze: <https://orcid.org/0000-0002-9586-7859>

Е.С. Сирота / E.S. Sirota: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

Д.Г. Цариченко / D.G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

И.А. Кузнецов / I.A. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2464>

П.В. Бочкарев / P.V. Bochkaryov: <https://orcid.org/0000-0002-5464-2733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы № 0071-2019-0001.

Financing. The work was performed within the framework of the theme No. 0071-2019-0001.

Статья поступила: 16.04.2021. **Принята к публикации:** 12.12.2021.

Article submitted: 16.04.2021. **Accepted for publication:** 12.12.2021.

Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы

А.В. Леонтьев¹, А.И. Халимон¹, М.Т. Кулиев¹, А.Ю. Говалешко¹, А.Д. Каприн², А.А. Крашенинников¹, К.М. Ньюшко^{1, 3, 4}, А.С. Калпинский¹, Б.Я. Алексеев^{2, 3}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Алексей Викторович Леонтьев aleksleont@yandex.ru

В статье представлены современные тенденции и перспективы применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену (ПСА), меченных наиболее широко используемым в традиционной радионуклидной диагностике радиоизотопом ^{99m}Tc . Проанализированы основные достоинства и недостатки применения этих радиофармпрепаратов в рамках гибридной визуализации (ОФЭКТ/КТ) у пациентов на различных этапах развития рака предстательной железы. Представлены результаты исследований, в которых оценивались диагностические возможности ОФЭКТ/КТ с радиофармпрепаратами данной группы, в том числе в сравнении с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСА и традиционно применяемыми методиками визуализации (магнитно-резонансной томографией, остеосцинтиграфией). Рассмотрены предпосылки к использованию радиофармпрепаратов на основе меченных ^{99m}Tc лигандов к ПСА в радионавигационной хирургии, описаны методика выполнения, а также опыт применения данной технологии зарубежными авторами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лимфаденэктомия, радионавигационная хирургия, простатспецифический мембранный антиген, ^{99m}Tc -ПСА, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Леонтьев А.В., Халимон А.И., Кулиев М.Т. и др. Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы. Онкоурология 2021;17(4):136–50. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150.

Modern possibilities of application ^{99m}Tc -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer

A.V. Leontyev¹, A.I. Khalimon¹, M.T. Kuliev¹, A.Yu. Govareshko¹, A.D. Kaprin², A.A. Krashennnikov¹, K.M. Nyushko^{1, 3, 4}, A.S. Kalpinskiy¹, B.Ya. Alekseev^{2, 3}

¹P.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;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴N.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

Contacts: Aleksey Viktorovich Leontyev aleksleont@yandex.ru

This article presents a modern possibilities and future path of prostate-specific membrane antigen (PSMA) radiopharmaceuticals labeled by ^{99m}Tc , that is the most popular isotope using in conventional nuclear medicine. The main advantages and disadvantages of SPECT/CT with these radiopharmaceuticals in different phases of prostate cancer continuum have been analyzed. Results of research diagnostic sensitivity of ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT including comparison with ^{68}Ga -PSMA PET/CT and conventional modality such as MRI and bone scan are presented. The prerequisites of application ^{99m}Tc -labeled PSMA ligands in PSMA-guided surgery, methodology of PSMA-guided surgery and foreign authors application experience are presented in this article too.

Key words: prostate cancer, salvage lymph node dissection, radioguided surgery, prostate-specific membrane antigen, ^{99m}Tc -PSMA, SPECT/CT, PET/CT

For citation: Leontyev A.V., Khalimon A.I., Kuliev M.T. et al. Modern possibilities of application ^{99m}Tc -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):136–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150.

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин и занимает 2-е место после рака легкого в структуре онкологической заболеваемости в России за 2019 г. (15,7 %) [1]. У мужчин в возрастной группе старше 60 лет данный показатель выходит на 1-е место, опережая злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого, и составляет 19,3 % [1]. В структуре смертности от онкологических заболеваний РПЖ занимает одну из ведущих позиций (8,4 %) [1], что обусловлено в первую очередь поздним первичным обращением пациентов уже на стадии генерализации процесса, в связи с чем локальные методы лечения имеют низкую эффективность и, следовательно, необходимо применение системных терапевтических подходов. Однако даже при отсутствии данных о наличии отдаленного метастазирования и проведении локальных методов лечения у 30 % пациентов в течение последующих 2 лет развивается рецидив заболевания [2]. Выбор тактики лечения у пациента с впервые выявленным РПЖ зависит от многих факторов, включающих риск локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания, возраст и общее состояние пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие жалоб и симптомов заболевания, предпочтения самого пациента по выбору лечения. Однако ключевыми факторами являются клиническая стадия заболевания и его распространенность по данным инструментального обследования, стартовый уровень простатспецифического антигена (ПСА) и степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона).

На сегодняшний день в рамках первичного стадирования, а также для определения локализации и количества опухолевых очагов при рецидиве и прогрессировании заболевания у пациентов с РПЖ в клинической практике широко применяются различные методики лучевой диагностики, включающие магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза,

компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полостей, а также остеосцинтиграфию (ОСГ). Однако они обладают рядом критических недостатков, способных существенно повлиять на назначение оптимальных методов лечения и дальнейший прогноз течения заболевания. Так, широко известно, что ОСГ обладает низкой специфичностью в выявлении метастатического поражения костей, поэтому результаты данной методики нередко являются ложноположительными, что требует дальнейшего дообследования. Традиционно применяемые в клинической практике методики КТ и МРТ позволяют оценивать структурные изменения. Однако существуют такие этапы патологических процессов, при которых методики структурной оценки не позволяют достоверно подтвердить или исключить их наличие. По мере накопления опыта становится все более очевидно, что традиционные методики обследования как при первичном стадировании РПЖ, так и при выявлении рецидива и прогрессирования заболевания должны быть заменены на более точные. Благодаря активному развитию радиохимии и гибридных технологий визуализации можно с уверенностью сказать, что такие методики имеют место в арсенале ядерной медицины. В настоящий момент при диагностике РПЖ в мире широко используются различные радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, флуцикловина и других соединений, применяемые при позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ (ПЭТ/КТ) и, реже, с МРТ (ПЭТ/МРТ). Однако с накоплением клинического опыта применения данных методик мировое научное сообщество пришло к выводу о наличии ряда ограничений и недостатков, а также необходимости дальнейшей разработки более эффективных РФП. Наиболее многообещающими из таких РФП на сегодняшний день являются радиомеченные лиганды к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА). ПСМА, или фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II, представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, кодируемый геном *FOLH1* на хромосоме 11, гиперэкспрессия

которого наблюдается на мембранах опухолевых клеток в первичной опухоли и метастатических очагах РПЖ [3, 4]. Однако, несмотря на свое название, повышенная экспрессия ПСМА в норме также определяется вне предстательной железы — в проксимальных канальцах почек, слюнных и слезных железах, печени, селезенке, тонкой кишке и симпатических ганглиях [5]. Интенсивность экспрессии ПСМА при РПЖ коррелирует с уровнем ПСА на инициальном этапе заболевания и при его рецидиве, временем удвоения ПСА и суммой баллов по шкале Глисона. Уровень экспрессии ПСМА намного выше при первичном метастатическом РПЖ, генерализации процесса после локальных методов лечения, кастрат-рефрактерной фазе заболевания. Таким образом, РФП на основе лигандов к ПСМА на сегодняшний день являются наиболее интересными соединениями для неинвазивного изучения биологического характера РПЖ.

В настоящее время в радионуклидной диагностике (РНД) РПЖ во многих странах используются лиганды к ПСМА, меченные различными радиоизотопами, наиболее популярными из которых являются ^{68}Ga , ^{18}F для позитронной эмиссионной томографии и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в том числе совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ). ^{68}Ga — ультракороткоживущий позитронизлучающий радионуклид с периодом полураспада 67,7 мин и энергией позитрона 1,92 МэВ, получаемый путем элюирования из $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ -генератора. Использование РФП на основе соединения ^{68}Ga с лигандами к ПСМА имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Во-первых, длительный период полураспада материнского радионуклида ^{68}Ge (270,95 сут) обеспечивает возможность использования одного генератора в течение целого года при 2–3 процедурах элюирования за сутки с интервалом до 8 ч. Во-вторых, процедура синтеза РФП на основе ^{68}Ga довольно проста и занимает всего около 10–15 мин. Кроме этого, радиохимическая чистота конечного продукта составляет примерно 95–99,9 % в зависимости от типа и производителя генератора. Более того, в настоящее время активно разрабатывается методика «холодного» приготовления ^{68}Ga -ПСМА при комнатной температуре с применением готового набора (cold kit), что сокращает время получения конечного продукта (менее 10 мин) и снижает необходимость в использовании дорогостоящего оборудования для синтеза. В процессе приготовления примесь материнского ^{68}Ge в конечный элюат очень мала, что приводит к низкому радиационному облучению долгоживущим радионуклидом пациента и медицинского персонала и помогает достичь более высокого качества получаемых изображений. К отрицательным сторонам использования данного радионуклида можно отнести высокую позитронную энергию распада самого

^{68}Ga , за счет которой возрастает уровень лучевой нагрузки на пациента и персонал, а также снижается качество изображения из-за более низкого пространственного разрешения в сравнении с другими позитронизлучающими радиоизотопами с меньшей энергией (например, ^{18}F). Кроме этого, рациональное использование РФП на основе ^{68}Ga в коммерческих целях для их централизованного производства и реализации в другие медицинские центры не представляется возможным из-за короткого периода полураспада и малого производственного выхода.

Другим позитронизлучающим радиоизотопом, используемым для соединения с лигандами к ПСМА, является циклотронный ^{18}F с периодом полураспада 109,77 мин и энергией позитрона 0,65 МэВ. Несомненным достоинством использования ^{18}F -ПСМА, в отличие от ^{68}Ga -ПСМА, является качество получаемых изображений, которое достигается за счет более низкой позитронной энергии ^{18}F , чем у ^{68}Ga (0,65 МэВ против 1,92 МэВ). Кроме этого, возможность наработки большей активности на циклотроне в сравнении с генераторным способом, а также более длительный период полураспада ^{18}F позволяют централизованно производить РФП и поставлять его в ближайшие медицинские центры, не имеющие собственных циклотрона и блока радиохимического синтеза. Однако процедура синтеза РФП на основе ^{18}F , по сравнению с ^{68}Ga , более затратная и длительная. Существует 2 основных варианта синтеза данных РФП: одностадийная реакция прямого замещения, длительность которой составляет примерно 35–40 мин, или двухстадийная реакция, которая занимает около 80 мин [6]. Низкая доступность ПЭТ/КТ в ряде регионов, высокая стоимость эксплуатации циклотрона, блока радиохимического синтеза осложняют использование РФП на основе ^{68}Ga и ^{18}F в рутинной практике многих стационаров. Несмотря на активное развитие и распространение методики ПЭТ/КТ для ряда регионов, рутинное ее использование все еще недоступно. Большая доступность гамма-камер, в том числе совмещенных с рентгеновским компьютерным томографом, по сравнению с ПЭТ/КТ-сканерами, делает перспективной разработку соединений, меченных наиболее широко используемым в традиционной РНД радиоизотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Период полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$, получаемого из $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератора, составляет 6,04 ч, а энергия излучаемых гамма-квантов — 140 кэВ. В настоящий момент синтезировано и изучается несколько соединений $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и лигандов к ПСМА, которые могут являться не только возможной альтернативой препаратам на основе ^{68}Ga и ^{18}F , но и перспективными в области радионавигационной хирургии за счет определенных факторов. Во-первых, ввиду длительного периода полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ РФП из данной группы можно использовать не только для интраоперационной навигации под контролем портативного гамма-зонда, но и для предоперационной и контрольной постопера-

ционной ОФЭКТ/КТ-визуализации. Во-вторых, низкая энергия гамма-квантов, излучаемых при распаде ^{99m}Tc , позволяет интраоперационно применять гамма-зонды стандартных компактных конструкций, уже давно зарекомендовавшие себя при поиске сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Кроме низкоэнергетического ^{99m}Tc теоретически для ПСМА-радионавигационной хирургии (ПСМА-РНХ) возможно использование высокоэнергетических ^{68}Ga и ^{18}F [7], однако для обнаружения уровня их гамма-излучения необходим специальный датчик с более толстым экраном и/или длинным коллиматором, что приводит к значительному увеличению размера и массы гамма-зонда [8]. Данный зонд не проходит через стандартный диаметр троакара, используемого для лапароскопического доступа или при робот-ассистированной хирургии. Поскольку доминирующая тенденция в современной хирургии, в том числе при РПЖ, заключается в снижении инвазивности хирургического вмешательства, использование позитронизлучающих изотопов в радионавигации нецелесообразно [8, 9]. Более того, в недавних исследованиях P. Orsaria и соавт. были получены данные о низкой эффективности хирургии под контролем гамма-зонда при использовании ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) в интраоперационном поиске подмышечных лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы из-за высоких фоновых значений гамма-излучения от окружающих здоровых тканей [10]. Но при всех представленных преимуществах ^{99m}Tc -ПСМА, по результатам проведенных к настоящему моменту научных исследований, ОФЭКТ/КТ с РПП данной группы обладает меньшей чувствительностью в выявлении очагов РПЖ, чем ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА. Однако многие авторы делают выводы, что применение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА возможно в качестве альтернативной методики диагностики в регионах, в которых ПЭТ/КТ по ряду причин недоступна.

ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в диагностике рака предстательной железы

На сегодняшний день в зарубежной литературе представлено небольшое количество исследований, посвященных применению ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА у пациентов с РПЖ. P. Werner и соавт. оценили диагностическую эффективность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в рамках выявления очагов РПЖ у 210 пациентов на различных этапах заболевания. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — 12 пациентов с высоким риском на этапе первичного стадирования (медиана уровня ПСА 393,9 нг/мл); 2-я — 46 пациентов с генерализованным РПЖ, получающих системное лечение (гормональную терапию, радиолигандную терапию с ^{177}Lu -ПСМА, химиотерапию), и после лучевой терапии (медиана уровня ПСА 101,3 нг/мл); 3-я — 152 пациента с биохимическим рецидивом (медиана уровня ПСА 8,7 нг/мл). Очаги патологической гиперфиксации РПП при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА определялись у 91,6 % пациентов из 1-й группы, у 84,8 % — из 2-й группы и у 57,6 % — из 3-й группы. Авторы выдвинули предположение о прямой зависимости чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в выявлении опухолевых очагов от уровня ПСА при биохимическом рецидиве РПЖ. Согласно полученным данным при уровне ПСА 0–1 нг/мл чувствительность методики составила 20 %, при >1–4 нг/мл — 55,2 %, при >4–10 нг/мл — 82,9 %, при >10 нг/мл — 100 % (см. таблицу) [11].

H.C. Su и соавт. сравнили результаты ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в группе из 50 пациентов, также обследованных на различных этапах развития заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы согласно проведенному ранее лечению: 8 пациентов с биохимическим рецидивом после локальных методов лечения (радикальной простатэктомии (РПЭ), лучевой терапии) и 42 пациента с прогрессированием заболевания после РПЭ/лучевой

Чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в выявлении очагов рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом с различным уровнем ПСА

Sensitivity of ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT in patients with biochemical recurrence and different PSA levels

Интервал значений ПСА, нг/мл PSA range, ng/ml	Количество пациентов, n Patients, n	Средний уровень ПСА, нг/мл Mean PSA, ng/ml	Чувствительность (95 % доверительный интервал), % Detection ratio (95% confidence interval), %
0–1	41	0,44 ± 0,29	20 (0,1–0,34)
>1–4	58	2,05 ± 0,89	55,2 (0,42–0,68)
>4–10	35	4,74 ± 2,02	82,9 (0,68–0,93)
>10	18	52,3 ± 81,8	100

Примечание. ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией; ПСМА — простатспецифический мембранный антиген; ПСА — простатспецифический антиген.

Note. SPECT/CT — single-photon emission computed tomography/computed tomography; PSMA — prostate-specific membrane antigen; PSA — prostate-specific antigen.

терапии и гормональной терапии. Средний уровень ПСА составил 7,61 (1,25–51) нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона — от 6 до 10 баллов. Данные исследования были проведены для поиска опухолевых очагов, приводящих к повышению уровня ПСА. Результаты показали, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА обладает более высокой чувствительностью в обнаружении костных метастазов, чем ОСГ и МРТ: 50 % против 34 и 24 % соответственно. Однако проводить сравнение с результатами МРТ в данном случае не совсем правомочно, так как в область сканирования входил только малый таз, что не позволило оценить костные структуры за пределами данной зоны. Но даже при изолированном сравнении чувствительности в отношении метастатического поражения костей таза ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА превосходит МРТ и ОСГ. Также авторы пришли к выводу о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА превосходит МРТ в выявлении пораженных лимфатических узлов: 42 % против 20 %. Более того, при проведении ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА было выявлено 6 (12 %) отдаленных метастатических очагов (2 в паренхиме легких и 4 в печени), которые не могли быть диагностированы при ОСГ и МРТ (рис. 1). Данная группа авторов в ходе ретроспективного анализа обнаружила взаимосвязь между уровнем ПСА и чувствительностью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, МРТ и ОСГ в обнаружении опухолевых очагов. При значении маркера ≤ 1 нг/мл чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА составила 30 %, МРТ — 10 %, ОСГ — 10 %; при 1–4 нг/мл — 80, 50 и 20 %; при 4–10 нг/мл — 100, 40 и 40 %; при > 10 нг/мл — 100, 52 и 43,5 % соответственно (рис. 2). Согласно полученным данным авторы сделали вывод о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА обладает большей чувствительностью в выявлении метастатического поражения костей и лимфатических узлов, чем классическая визуализация в виде ОСГ и МРТ [12].

В исследовании I.O. Lawal и соавт. было проведено сравнение чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА в определении ПСМА-позитивной опухолевой ткани у 7 пациентов на этапе первичного стадирования и у 7 — с биохимическим рецидивом. Средний уровень ПСА составил 45,18 (1,51–687) нг/мл. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА всего было выявлено 46 патологических очагов: 10 — в предстательной железе, 24 — в лимфатических узлах и 12 — в костях. При ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА общее количество выявленных патологических очагов составило 36, из них в предстательной железе — 10 (100 %), в лимфатических узлах — 15 (62,5 %) и в костях — 11 (91,7 %). Все выявленные при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА патологические очаги также были обнаружены при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Авторы пришли к выводу о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА обладает меньшей общей чувствительностью (78,3 %) к обнаружению опухолевых очагов, однако

характеризуется сходным уровнем чувствительности в отношении выявления опухолевых очагов в предстательной железе и костях. В то же время чувствительность (62,5 %) в отношении метастатического поражения лимфатических узлов у ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА значительно уступает ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Кроме этого, при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА только в 28 % ^{68}Ga -ПСМА-позитивных лимфатических узлов диаметром до 10 мм определялась гиперфиксация РФП. Авторы пришли к выводу о том, что размер лимфатических узлов (диаметр < 10 мм) и низкий SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА являются предикторами ложноотрицательного результата ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в поиске метастатически пораженных лимфатических узлов, что, в свою очередь, ограничивает применение данной методики в этих целях [13].

B. Albalooshi и соавт. сравнили диагностическую эффективность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА у 28 пациентов на различных этапах заболевания: у 4 — на этапе первичного стадирования, у 8 — с рецидивом и у 16 — с генерализованным процессом, получающих системное лечение. Среднее значение суммы баллов по шкале Глисона составило 7, уровень ПСА — в интервале от 0,03 до 438 нг/мл. Результаты исследования показали, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА обладает более высокой чувствительностью к обнаружению ПСМА-позитивной опухолевой ткани, чем ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, — 89,2 % против 71,4 %. Все выявленные при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА очаги были подтверждены при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Согласно полученным результатам, несмотря на большее количество выявленных очагов при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, уровень чувствительности к ПСМА-позитивному метастатическому поражению лимфатических узлов был примерно одинаков (12 очагов при ПЭТ/КТ против 11 при ОФЭКТ/КТ), а для костных метастазов данный показатель совпадал [14]. На сегодняшний день для определения локализации и количества костных метастатических очагов у пациентов с РПЖ широко применяется ОСГ. Однако ввиду низкой специфичности остеотропных РФП в отношении метастатических очагов результаты данной методики, как уже было указано ранее, могут быть как ложноположительными (например, при доброкачественных изменениях — переломы, дегенеративно-дистрофические и воспалительные изменения позвоночника и суставов), так и ложноотрицательными (при литическом характере метастатических очагов) [15]. T. Lengana и соавт. в исследовании пришли к выводу о том, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА является более чувствительной методикой в обнаружении костных метастазов у пациентов с РПЖ, чем ОСГ (96,2 % против 73,1 %), особенно при литическом характере метастатических очагов и инфильтрации костного мозга [16]. С учетом полученных данных о сходной чувствительности

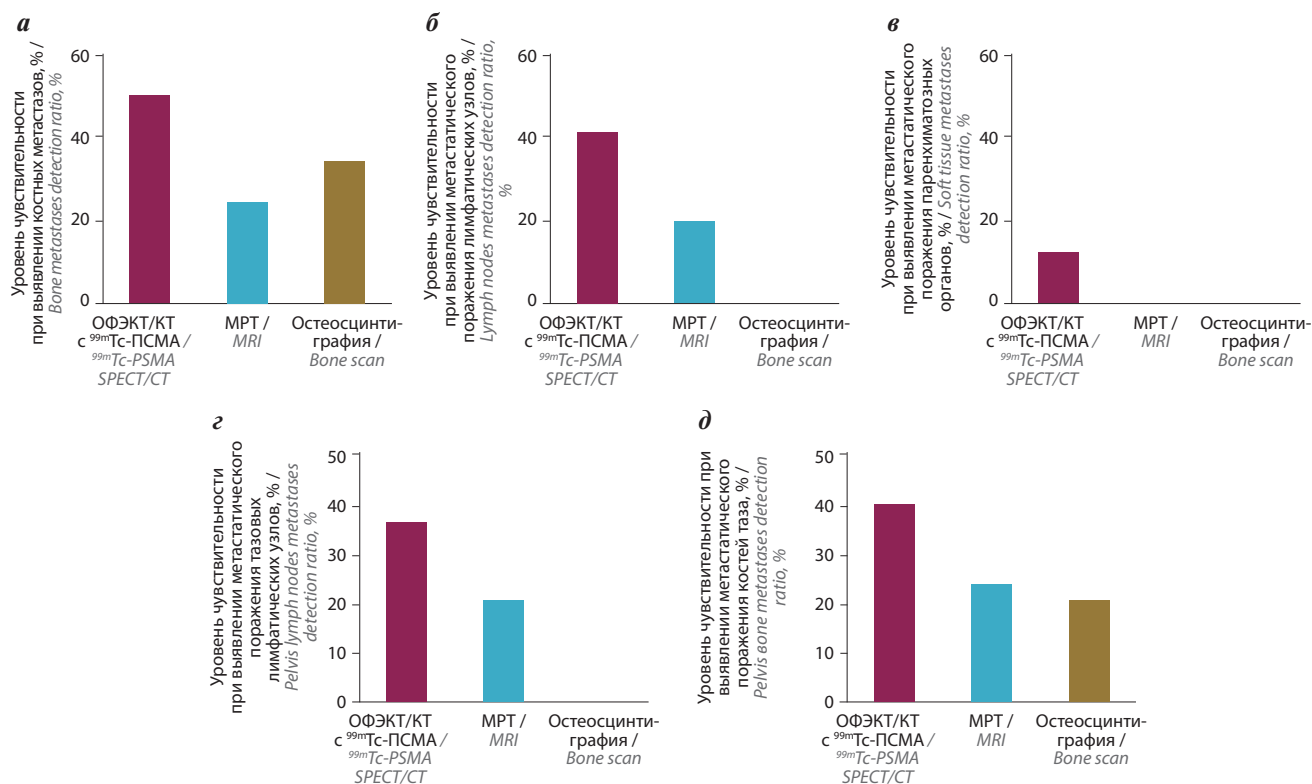


Рис. 1. Сравнение чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА, МРТ, остеосцинтиграфии в обнаружении метастатических очагов рака предстательной железы в костях (а), лимфатических узлах (б), органах (в), тазовых лимфатических узлах (з) и костях таза (д). Здесь и на рис. 2: ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией; ^{99m}Tc-ПСМА — ^{99m}Tc-простатспецифический мембранный антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография

Fig. 1. Comparison of the sensitivity of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT, MRI, bone scan in the detection of metastatic lesions of prostate cancer in bones (a), lymphatic nodes (б), soft-tissue metastases (в), pelvic lymphatic nodes (з) and pelvic bones (д). Here and in fig. 2: SPECT/CT — single-photon emission computed tomography, combined with computed tomography; ^{99m}Tc-PSMA — ^{99m}Tc-prostate-specific membrane antigen; MRI — magnetic resonance imaging

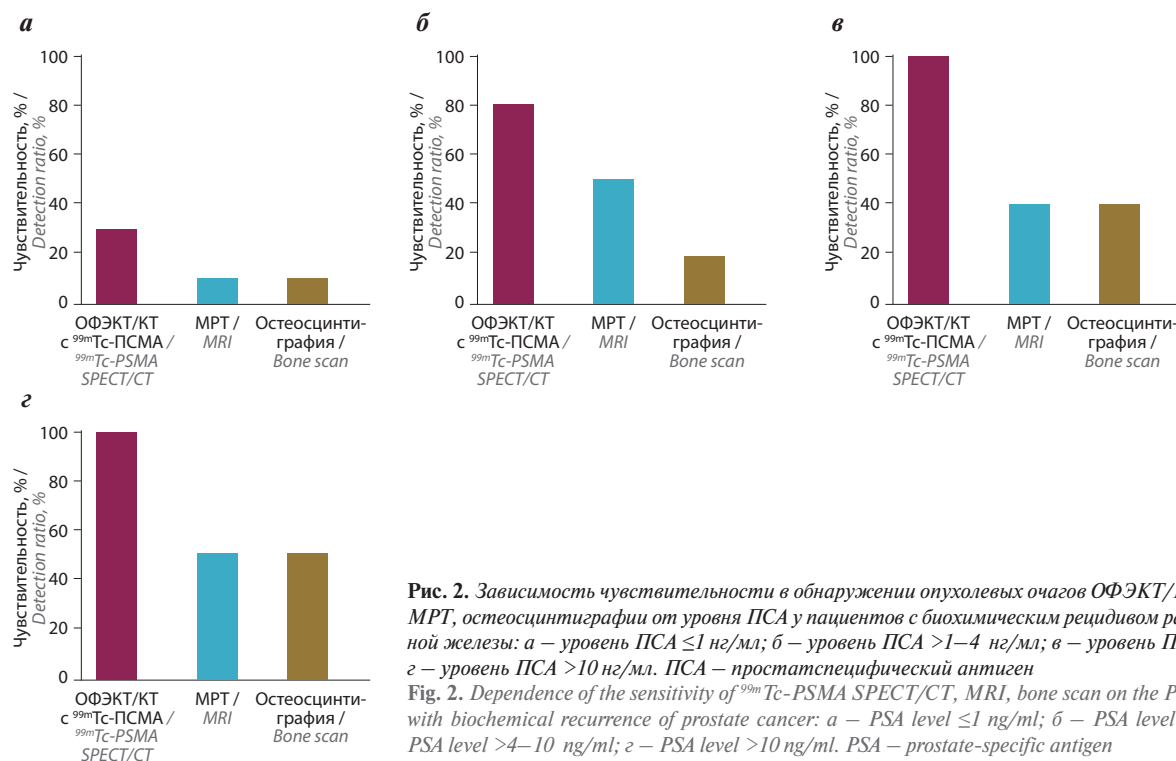


Рис. 2. Зависимость чувствительности в обнаружении опухолевых очагов ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА, МРТ, остеосцинтиграфии от уровня ПСА у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы: а — уровень ПСА ≤ 1 нг/мл; б — уровень ПСА > 1–4 нг/мл; в — уровень ПСА > 4–10 нг/мл; з — уровень ПСА > 10 нг/мл. ПСА — простатспецифический антиген

Fig. 2. Dependence of the sensitivity of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT, MRI, bone scan on the PSA level in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: а — PSA level ≤ 1 ng/ml; б — PSA level > 1–4 ng/ml; в — PSA level > 4–10 ng/ml; з — PSA level > 10 ng/ml. PSA — prostate-specific antigen

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА в выявлении метастатического поражения костей В. Albalooshi и соавт. было высказано предположение о возможности применения ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА как более точной альтернативы ОСТ. Также авторы пришли к выводу о том, что для оценки уровня экспрессии ПСМА в первичной опухоли и при местном рецидиве после РПЭ применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА более эффективно, чем ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА. Кроме этого, авторы установили, что при значении ПСА $>2,1$ нг/мл результаты 2 методик идентичны [14]. Стоит отметить, что применение ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА для определения уровня экспрессии ПСМА в ранее выявленных опухолевых очагах позволяет использовать данную методику при планировании ПСМА-таргетной радионуклидной терапии [13].

ПСМА-радионавигационная хирургия при раке предстательной железы

В настоящее время в хирургии РПЖ можно выделить 2 основных проблемы. Первая — снижение частоты положительного края резекции при выполнении РПЭ. Эта задача представляется крайне актуальной ввиду того, что хирурги вынуждены в своей тактике балансировать между радикальностью выполняемого вмешательства, которая чревата послеоперационными функциональными нарушениями (недержание мочи и эректильная дисфункция), снижающими качество жизни пациента, и нервосберегающим подходом, обладающим высоким риском наличия остаточной опухолевой ткани, что отрицательно сказывается на дальнейшем прогнозе заболевания. Второй проблемой, по сути, также является наличие остаточной ткани РПЖ ввиду либо неполного удаления метастатически пораженных лимфатических узлов вследствие сложности их интраоперационного поиска, либо проведения локального лечения на фоне наличия не выявленных отдаленных метастазов. Эти состояния также выступают отрицательным прогностическим фактором развития заболевания [17]. Появление и развитие технологий для визуализации и прецизионного удаления опухолевой ткани при РПЖ теоретически позволили бы улучшить онкологические результаты лечения, а также снизить вероятность послеоперационных осложнений. Ввиду значительно большего развития данных технологий в отношении решения второй представленной проблемы основной объем обзора направлен на их описание и оценку, однако состоянию первой проблемы также будет уделено внимание в конце обзора. Одной из таких технологий является ПЭТ/КТ с РФП, тропными к клеткам РПЖ, наиболее эффективными из которых на сегодняшний день считаются лиганды к ПСМА. Применение этой методики в первую очередь оправданно и рекомендовано Европейским обществом урологов у пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ или лучевой терапии для определения

количества и локализации опухолевых очагов в тех ситуациях, когда это является критически важным в выборе между локальными методами лечения и системной терапией [18]. Также многие публикации последних лет свидетельствуют об эффективности методики у первичных пациентов группы высокого риска в рамках стадирования и ее преимуществах над другими клинически доступными методами и методиками визуализации [19, 20]. Однако, несмотря на эти преимущества, чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении опухолевой ткани, как и при КТ или МРТ, напрямую зависит от размера очага, и, кроме того, ограничена уровнем экспрессии ПСМА в опухолевых клетках в случае использования соответствующих РФП. ПЭТ/КТ не позволяет выявлять микрометастазы, и, следовательно, ее отрицательные результаты не должны влиять на объем планируемого локального лечения, однако, несомненно, необходимо учитывать положительные результаты, если локализация очагов выходит за границы планируемого объема лечения. На этом фоне основной клинической задачей ПЭТ/КТ как на этапе первичного стадирования у пациентов группы высокого риска, так и при рецидиве заболевания, наряду с определением локализации пораженных лимфатических узлов, остается визуализация отдаленных метастазов, результаты которой, собственно, влияют на выбор лечебной тактики. Однако из-за вероятности наличия мелких метастатических очагов, размер которых не позволяет обнаружить их при ПЭТ/КТ, ее результаты необходимо учитывать совместно с такими прогностическими факторами, как степень дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона, инициальный уровень ПСА, уровень ПСА при рецидиве и время его удвоения, а также интервал без роста ПСА после РПЭ или лучевой терапии [21–23]. Несмотря на формирование более рационального и обоснованного подхода к отбору пациентов для применения локальных методов лечения РПЖ благодаря внедрению в клиническую практику ПЭТ/КТ, проблема полноты лимфодиссекции остается актуальной. У первичных пациентов, которым показано проведение РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ), последняя должна быть выполнена в расширенном объеме, так как на настоящий момент именно такой подход является наиболее оптимальным в оценке степени поражения лимфатических узлов и их удалении. Однако расширенная ТЛАЭ ассоциирована с осложнениями (лимфоцеле, лимфедема, тромбоз подвздошных вен, травматизация запирательных нервов, мочеточников) [24]. Для их минимизации может быть предложено применение точных методов интраоперационной навигации, которые, в свою очередь, должны учитывать наличие как макро-, так и микрометастазов. Вероятность наличия лимфоколлектора первого порядка вне зоны расширенной ТЛАЭ теоретически обосновывает применение

у первичных пациентов методик определения СЛУ, в том числе с использованием радионавигации. В то же время не стоит забывать о том, что наличие макрометастазов в лимфатических узлах или сосудах может значительно исказить картину распределения лимфооттока в условиях сложной анатомии лимфатической системы таза и, следовательно, повлиять на результаты определения СЛУ и эффективность лимфаденэктомии. Соответственно, эта методика не может быть показана тем пациентам, у которых по данным предоперационной визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) есть признаки метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. Кроме этого, ввиду ряда факторов использование тактики определения СЛУ при рецидиве РПЖ также нецелесообразно.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейского общества урологов, не существует единого подхода к методике визуализации СЛУ [18]. В мировой литературе представлены исследования, посвященные определению СЛУ при проведении РПЭ с ТЛАЭ с помощью инфракрасной флуоресценции с применением индоцианина зеленого, радионавигации с препаратами на основе нанокolloида альбумина, меченного ^{99m}Tc , а также комбинированной методики с использованием мультимодального агента. В то же время только в единичных работах оценивается влияние методик определения СЛУ на показатель безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ, который играет крайне важную роль и формирует будущую позицию этих методик в клинической практике. Так, N.N. Harke и соавт. по результатам проведенного рандомизированного исследования с применением индоцианина зеленого для интраоперационной навигации при поиске СЛУ обнаружили, что, несмотря на большее количество выявленных метастатических лимфатических узлов, использование данной методики не влияет на медиану безрецидивной выживаемости при 22,9-месячном наблюдении [25]. Напротив, N. Grivas и соавт. на основе 5-летнего наблюдения пришли к выводу о том, что применение мультимодального агента (индоцианин зеленый + РФП) для обнаружения СЛУ в рамках расширенной ТЛАЭ повышает безрецидивную выживаемость с 69,9 до 80,5 % [26]. На сегодняшний день в мировой литературе существуют единичные исследования, посвященные влиянию методики определения СЛУ с помощью препаратов на основе нанокolloида альбумина, меченного ^{99m}Tc , на онкологические показатели у пациентов с РПЖ. К одной из таких работ относится исследование A. Muck и соавт., в котором 819 пациентам с клинически локализованным РПЖ была проведена РПЭ с расширенной ТЛАЭ с определением СЛУ. Однако авторы не проводили сравнительную оценку онкологических показателей после расширенной ТЛАЭ, выполненной по стандартной методике и с определением СЛУ, а последняя

использовалась для повышения точности определения метастатического поражения лимфатических узлов, согласно результатам которого пациентам назначалась дальнейшая терапия [27]. Таким образом, для формирования места методики определения СЛУ в хирургии РПЖ, в том числе с использованием радиомеченных агентов, необходимы дальнейшие исследования с оценкой влияния методики на онкологические показатели и дополнительных преимуществ ТЛАЭ с определением СЛУ перед традиционным подходом.

В рамках проблемы полноты ТЛАЭ стоит также отдельно выделить сложность точного сопоставления данных предоперационной диагностики и интраоперационной ревизии, которое весьма затруднительно за счет смещения и деформации тканей во время выполнения хирургического доступа и приема, небольшого размера пораженных лимфатических узлов (отсутствие возможности их пальпаторного поиска и прямого визуального контакта), их возможной атипичной локализации, а также спаечного процесса у пациентов после ранее проведенных вмешательств в малом тазу [28, 29]. Поэтому для хирурга теоретически было бы полезно наличие интраоперационного «навигатора» для определения точной локализации пораженных лимфатических узлов, оценки полноты лимфодиссекции в режиме реального времени, а также для снижения инвазивности вмешательства. Технологией, потенциально обладающей такими возможностями на настоящий момент, является ПСМА-РНХ, которая активно исследуется за рубежом в течение последних 5 лет. Данная методика может быть полезна при выполнении ТЛАЭ, в том числе при атипично расположенных пораженных лимфатических узлах, у первичных пациентов с РПЖ высокого риска, у которых были выявлены ПСМА-позитивные лимфатические узлы при предшествующей ПЭТ/КТ и планируется хирургическое лечение. Кроме этого, возможно применение данной методики в рамках сальважной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у пациентов с рецидивом заболевания, у которых пораженные лимфатические узлы также были выявлены при ПЭТ/КТ с радиомечеными лигандами к ПСМА. Стоит отметить, что в последние годы использование СЛАЭ не носит приоритетный характер ввиду отсутствия данных об отдаленных онкологических результатах, по сравнению с сальважной лучевой терапией и лекарственным лечением, и возможных послеоперационных осложнений (лимфоцеле, лимфедема, тромбоз подвздошных вен) и требует крайне внимательного отбора тех пациентов, которые могли бы получить пользу от ее применения [30]. Несмотря на использование данных предоперационной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА для определения объема СЛАЭ, при оценке уровня ПСА после операции биохимический ответ наблюдался у 40–60 % пациентов, в то время как полный биохимический

ответ — только у 20–30 %, что, вероятно, обусловлено проведением хирургического лечения не в полном объеме [31, 32]. Так, по данным S. Knippeg и соавт., при морфологической верификации удаленных лимфатических узлов у 9 пациентов во время СЛАЭ, основанной на результатах предоперационной ПЭТ/КТ, наличие атипичных клеток в них не подтвердилось, несмотря на удаление в среднем 13,6 (5–27) лимфатического узла у каждого пациента [33]. Использование ПСМА-РНХ в рамках СЛАЭ теоретически может повлиять на онкологические результаты ввиду своего прецизионного характера по сравнению с традиционной методикой выполнения СЛАЭ «вслепую», в том числе у пациентов, у которых пораженные лимфатические узлы расположены вне границ традиционного объема ТЛАЭ [28, 29]. В немногочисленных клинических исследованиях ПСМА-РНХ применялась при СЛАЭ у пациентов с биохимическим рецидивом после проведения РПЭ с ПСМА-позитивными лимфатическими узлами, выявленными по данным ПЭТ/КТ, как с типичными локализациями (наружные, внутренние, общие подвздошные и запирательные группы), так и с атипичными (ретровезикальные, пресакральные, параректальные, забрюшинные группы) [34–36].

Для ПСМА-РНХ применяются препараты на основе лигандов к ПСМА, меченных изотопами, которые широко используются в РНД. На основе DOTA-конъюгированных EuK (5Glu-urea-Lys) — ингибиторов был разработан и оптимизирован DOTAGA-конъюгат — PSMA-I&T (Imaging&Therapy) — с повышенным сродством к ПСМА и более стабильный *in vivo* [35, 37]. Этот лиганд мог формировать стабильные соединения с большим количеством радиоактивных металлов [38]. На начальном этапе развития данной методики было предложено использовать в качестве радиометки получаемый на циклотроне ^{111}In (период полураспада 2,8 сут, энергетические пики гамма-излучения 173 и 245 КэВ) [35]. Однако применение таких РФП в клинической практике многих стационаров оказалось невыгодным ввиду высокой стоимости и ограниченной доступности $^{111}\text{InCl}$, а также высокой лучевой нагрузки на пациента и персонал [39, 40]. Поэтому было предложено использовать в качестве радиометки $^{99\text{m}}\text{Tc}$, обладающий оптимальными физическими характеристиками и давно применяемый в традиционной РНД. По сравнению с ^{111}In -PSMA-I&T новый разработанный РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-I&S (Imaging&Surgery) демонстрировал замедленный клиренс и высокое связывание с белками крови, но сходный уровень накопления в ПСМА-позитивной ткани ксенотрансплантата с клеточной линией LNCaP через 1 ч после введения. Кроме этого, исследователями было отмечено высокое соотношение очаг/фон через 5 ч после введения РФП за счет продолжающегося его захвата опухолевой тканью и снижения фоновой активности [41].

Методика ПСМА-РНХ состоит из нескольких этапов. На 1-м этапе пациенту внутривенно вводят $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА с активностью около 800 (221–857) МБк и через 4–6 ч проводят предоперационную визуализацию в объеме планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ малого таза для оценки соответствия количества и локализации пораженных лимфатических узлов, ранее выявленных при ПЭТ/КТ. Ввиду более низкой чувствительности ОФЭКТ (меньшее сродство РФП к мишени и худшее пространственное разрешение) к ПСМА-позитивной ткани по сравнению с ПЭТ количество визуализируемых очагов может быть меньше, что в первую очередь касается мелких поражений. Однако при интраоперационном поиске с помощью гамма-зонда такие очаги могут быть обнаружены ввиду значительно меньшего расстояния между детектором и источником гамма-сигнала. По этой же причине также возможно обнаружение очагов, которые не были визуализируемы даже при ПЭТ/КТ на предоперационном этапе. На 2-м этапе, через 16–18 ч (до 24,9 ч) после введения РФП, проводится собственно ТЛАЭ под контролем гамма-зонда [36, 42]. Методика интраоперационной навигации основана на регистрации портативным гамма-зондом гамма-квантов, испускаемых РФП, накопившимся в ПСМА-позитивных лимфатических узлах. В настоящий момент разработаны специализированные компактные гамма-зонды, которые возможно применять как при видео-, так и при робот-ассистированной хирургии. Гамма-зонд можно использовать не только для поиска опухолевой ткани в операционном поле, но и для контроля *ex vivo*. Во время контроля *ex vivo* удаленной ткани при нахождении дополнительных участков поражения возможно расширение зоны ТЛАЭ для потенциального повышения ее полноты (рис. 3). Узел считается пораженным, если скорость счета над ним вдвое превышает фоновый уровень здоровой жировой ткани пациента [36, 43]. Ввиду большой длины пробега гамма-квантов в веществе прилежащие анатомические структуры не являются препятствием для регистрации гамма-сигнала, и можно сделать вывод о том, что данная методика высокочувствительна к ПСМА-позитивной ткани [44].

S. Knippeg и соавт. провели сравнительную оценку уровня ПСА через 6 нед после СЛАЭ, основанной только на данных предоперационной ПЭТ/КТ (1-я группа), и СЛАЭ с интраоперационным контролем (ПСМА-РНХ; 2-я группа) у 42 пациентов с олигометастатическим поражением (не более 6 ПСМА-позитивных лимфатических узлов по данным предоперационной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА). В 1-й группе ($n = 29$) на инициальном этапе лечения у 28 пациентов была проведена РПЭ, у 1 — брахитерапия, медиана уровня ПСА при рецидиве составила 2,87 нг/мл. Во 2-й группе ($n = 13$) на инициальном этапе лечения всем пациентам была выполнена РПЭ, медиана уровня ПСА

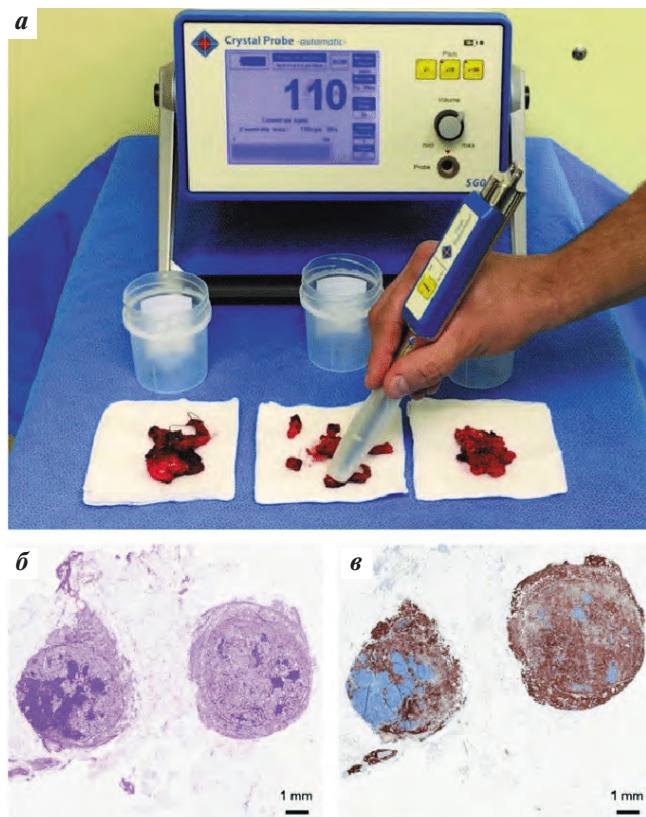


Рис. 3. *Ex vivo* контроль удаленных лимфатических узлов с помощью гамма-зонда (а). Микрпрепараты удаленных метастатических лимфатических узлов при окрашивании гематоксилином и эозином (б) и иммуногистохимическом исследовании с простатспецифическим мембранным антигеном (в)

Fig. 3. *Ex vivo* measurements with γ -probe during prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery (a). Histologic examination reveals lymph node metastasis in hematoxylin- and eosin-stained sections (b) and in prostate-specific membrane antigen immunohistochemistry sections (c)

при биохимическом рецидиве составила 3,5 нг/мл. У пациентов 1-й группы среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 17,8 (1–65), у больных 2-й группы – 19,3 (2–53). Согласно последующему морфологическому исследованию удаленных лимфатических узлов атипичные клетки были обнаружены в среднем в 2,6 (0–13) лимфатического узла у пациентов 1-й группы и в 5 (1–15) лимфатических узлах у пациентов 2-й группы. Кроме этого, локализация удаленных метастатических лимфатических узлов у пациентов 1-й группы ограничивалась только тазом, в то время как во 2-й группе удалось обнаружить метастатически пораженные лимфатические узлы в забрюшинной и пресакральной областях. У 31 % пациентов 1-й группы по данным морфологического исследования удаленных лимфатических узлов опухолевые клетки не были обнаружены, в то время как у всех пациентов 2-й группы было верифицировано метастатическое поражение. При краткосрочном наблюдении за уровнем ПСА через 6 нед в 1-й группе медиана значения маркера

была значительно выше, чем во 2-й группе: 2,19 нг/мл против 0,69 нг/мл. Таким образом, снижение уровня ПСА в целом, снижение уровня ПСА более 50 % и более 90 % через 6 нед без дополнительного лечения соответственно составило 50, 29 и 7 % в 1-й группе и 100, 92 и 53 % во 2-й группе [33].

Т. Маугер и соавт. было проведено наблюдение за пациентами после СЛАЭ с ПСМА-РНХ в течение 18 мес. В данное исследование были включены пациенты с биохимическим рецидивом после РПЭ (средний уровень ПСА 1,13 (0,29–3,81) нг/мл). Авторы оценивали динамику уровня ПСА и время до назначения системной терапии у 31 пациента (у 1 из пациентов не оценивался предоперационный уровень ПСА, а также была проведена постоперационная сальважная лучевая терапия). При сравнении с предоперационным уровнем ПСА у 24 (80 %) пациентов наблюдалось его снижение на 50 % и более, у 17 (57 %) из них было зарегистрировано снижение не менее чем на 90 %. У 20 (67 %) пациентов после СЛАЭ с ПСМА-РНХ было достигнуто снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл. Однако у 17 (57 %) из 30 пациентов был выявлен прирост уровня ПСА в течение 1,9 мес. У 13 (43 %) пациентов уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл сохранялся на протяжении 13,8 мес. Системная терапия в среднем в течение 3,7 мес после СЛАЭ с ПСМА-РНХ была назначена 11 (35 %) пациентам из 31. У остальных 20 (65 %) пациентов время без системной терапии составило в среднем 12,2 мес (рис. 4) [36].

Различные авторы пришли к выводу о том, что, скорее всего, такие результаты связаны с проведением хирургического вмешательства в неполном объеме по ряду причин. Во-первых, недостаточный объем СЛАЭ может быть связан с высоким уровнем гамма-сигнала при фоновом накоплении РФП в здоровых органах и тканях, что затрудняет прицельный поиск пораженного очага, например при близкой локализации лимфатических узлов к органам мочевыделительной системы и симпатическим ганглиям [28]. Стоит отметить, что для снижения уровня накопления РФП в мочевом пузыре рядом авторов была предложена его катетеризация. Во-вторых, эти результаты могут быть связаны с недостаточной введенной активностью РФП (2,3 МБк/кг) и длительным интервалом между введением РФП и хирургическим вмешательством (22,2 ч) [36]. В-третьих, причиной проведения СЛАЭ не в полном объеме является ограничение визуального контакта (небольшой размер лимфатического узла и/или его экранирование соседними здоровыми тканями) при высоком уровне регистрируемого гамма-сигнала [44]. Также не стоит забывать о том, что даже гамма-зонд не позволяет выявлять микрометастазы, что теоретически может привести к неудовлетворительным отдаленным результатам, возможно, уступающим таковым при сальважной лучевой терапии. В связи с этим требуются дальнейшие исследования эффективности

методики ПСМА-РНХ у пациентов, которым планируется СЛАЭ, с более длительным периодом наблюдения и прямым сравнением с сальважной лучевой терапией.

Т. Maureg и соавт. выдвинули гипотезу о потенциальной возможности применения ПСМА-РНХ в рамках РПЭ с расширенной ТЛАЭ у первичных пациентов группы высокого риска для оценки как краев резекции предстательной железы и ее ложа, так и полноты ТЛАЭ при атипично расположенных ПСМА-позитивных лимфатических узлах, выявленных при предшествующей ПЭТ/КТ [41]. Однако в настоящий момент методика ПСМА-РНХ у первичных пациентов обладает рядом серьезных проблем. Большинство разработанных РФП, тропных к ПСМА, имеют доминирующую экскрецию с мочой, что может затруднять как оценку ложа удаленной предстательной железы, так и поиск ПСМА-позитивных лимфатических узлов на фоне контаминации операционного поля радиоактивной мочой в результате пересечения уретры во время РПЭ [45]. Кроме этого, данный момент усугубляется большим пробегом гамма-квантов в веществе, что также затрудняет оценку как ложа ввиду высокой активности

в просвете мочевого пузыря и, в меньшей степени, в стенке прямой кишки, так и края удаленного препарата предстательной железы на фоне активности со стороны первичной опухоли. С учетом этого перспективной в данной области является разработка агентов, которые не выводятся с мочой и сигнал от которых не распространяется на окружающие здоровые ткани. В этом контексте оптические агенты являются наиболее подходящими.

В последние годы на стадии доклинических исследований параллельно с ПСМА-РНХ в рамках СЛАЭ стала развиваться альтернативная методика интраоперационной навигации на основе инфракрасной флуоресценции. Методика основывается на регистрации флуоресцентной камерой оптических фотонов короткой длины световой волны (650–900 нм), образующихся в результате распада флуорофоров, соединенных с ПСМА-лигандами, накапливающимися в пораженных лимфатических узлах [46, 47]. При этом здоровые ткани не накапливают эти соединения и обладают очень низкой аутофлуоресценцией в данном инфракрасном диапазоне, что позволяет четко визуализировать опухолевую ткань и отличить ее от здоровой [46, 48]. Однако подавляющее большинство

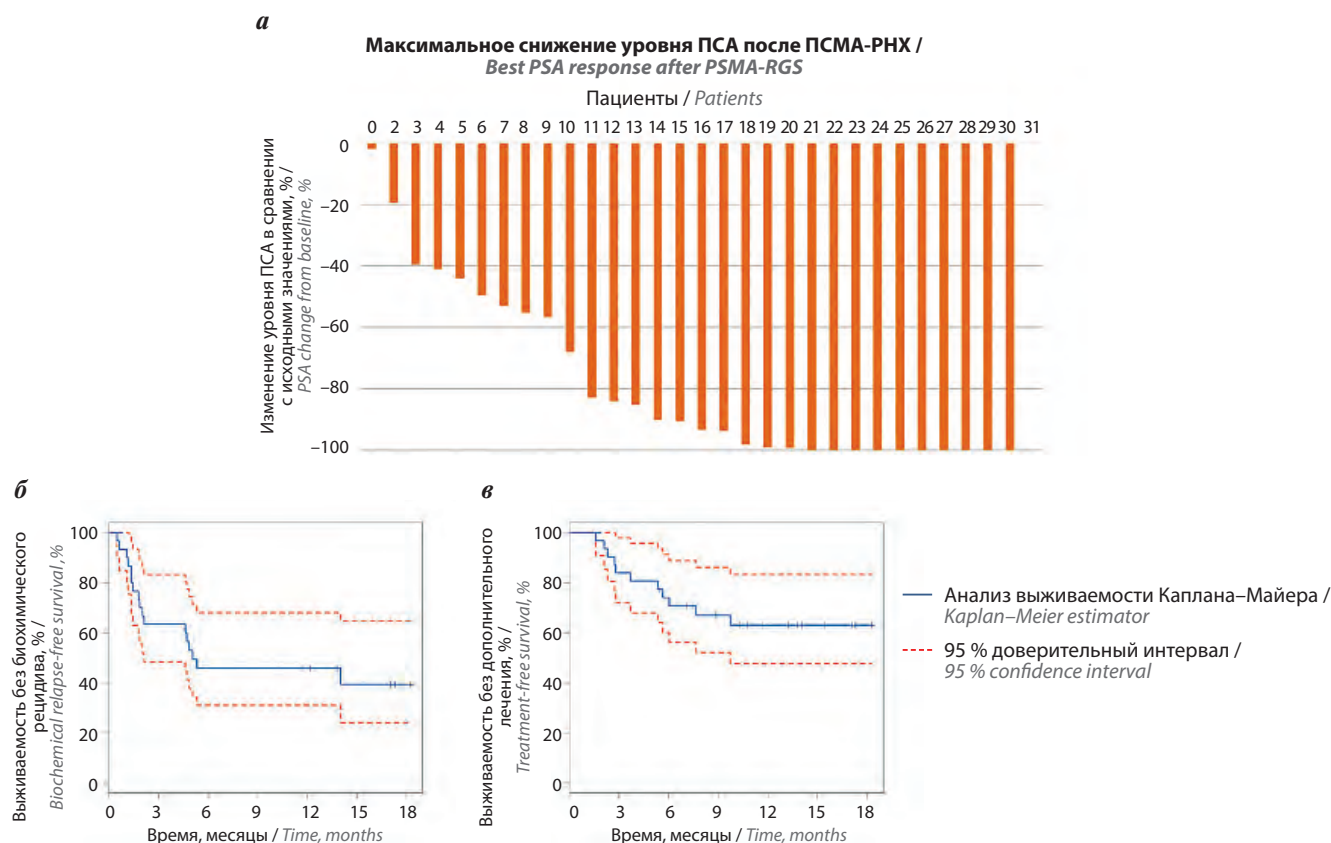


Рис. 4. Динамика уровня ПСА после проведения СЛАЭ с ПСМА-РНХ (а). Выживаемость без прироста уровня ПСА (б) и выживаемость без дополнительной терапии после проведения СЛАЭ с ПСМА-РНХ (в). ПСА – простатспецифический антиген; СЛАЭ – сальважная лимфаденэктомия; ПСМА-РНХ – ПСМА-радионавигационная хирургия; ПСМА – простатспецифический мембранный антиген
Fig. 4. PSA dynamics after PSMA-RGS (a). Biochemical-free survival without additional treatment (б) and treatment-free survival after PSMA-RGS (в). PSA – prostate-specific antigen; PSMA-RGS – PSMA-radioguided surgery; PSMA – prostate-specific membrane antigen

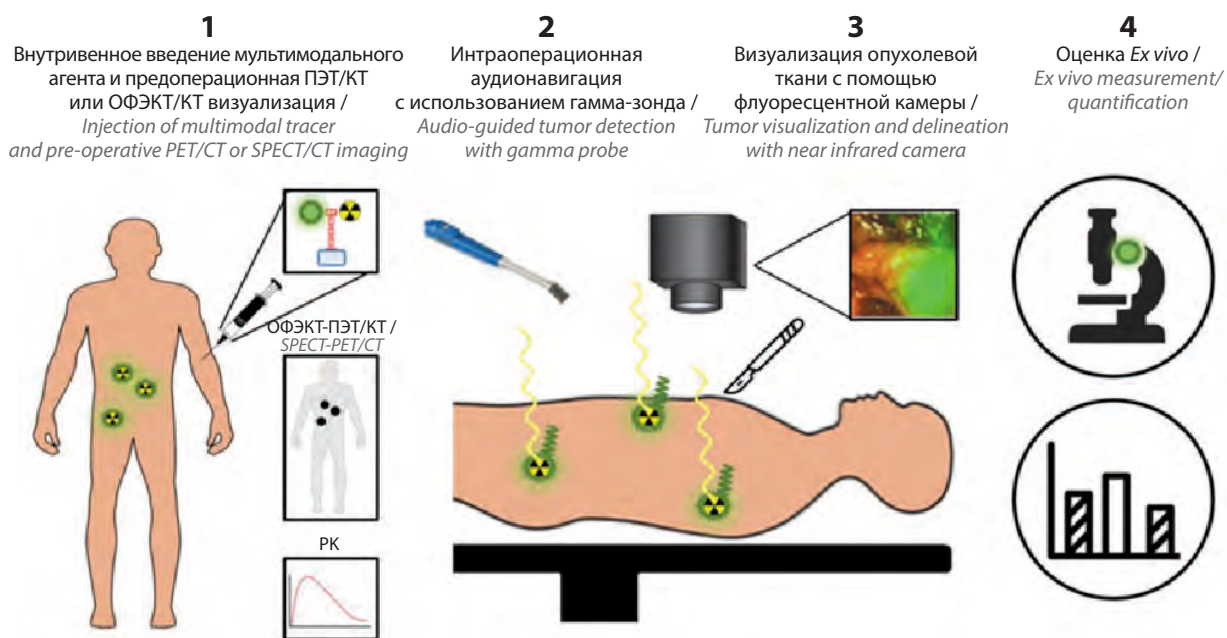


Рис. 5. Схема методики применения хирургии с мультимодальной радиофлуоресцентной навигацией. ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
Fig. 5. Schematic presentation of multimodal radio- and fluorescence-guided surgery. SPECT — single-photon emission computed tomography; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography

испускаемых фотонов рассеиваются и поглощаются окружающими тканями [48]. В связи с этим инфракрасная флуоресценция ограничена малой глубиной проникновения в ткани, что при отсутствии прямого визуального контакта критически затрудняет поиск [49]. Кроме этого, в настоящий момент существует только один флуорофор, прошедший клинические испытания и одобренный для интраоперационного применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The United States Food and Drug Administration, FDA) — индоцианин зеленый (длина волны 830 нм), который не предназначен для визуализации пораженных лимфатических узлов при РПЖ, а используется в основном для поиска СЛУ [50]. На сегодняшний день активно разрабатываются комбинированные препараты для мультимодальной радиофлуоресцентной навигации, совмещающие в себе свойства радиотрейсера и флуорофора (рис. 5). На доклинической стадии исследуются такие препараты, как ^{111}In -LICOR-800CW-Lys-DOTA-EuK [51], ^{68}Ga -NIR 800CW-PSMA-11 [52], ^{68}Ga -PSMA I&F [53] и $^{99\text{mTc}}$ -EuK-(SO₃)Cy5-mas₃ [54].

Заключение

Зарубежные авторы демонстрируют в исследованиях обнадеживающие диагностические результаты ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ПСМА на различных этапах развития РПЖ, приходя к выводу о потенциальной возможности применения данной методики в качестве

альтернативы ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ^{18}F -ПСМА в регионах с низкой доступностью ПЭТ/КТ. Однако по результатам проведенных исследований ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ПСМА менее чувствительна к выявлению опухолевых очагов РПЖ по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, что наиболее заметно и критично при низких значениях ПСА и в отношении первичного очага и местного рецидива, а также пораженных лимфатических узлов. Такие результаты создают необходимость в дальнейших более крупных и подробных сравнительных исследованиях, в которых необходимо будет определить влияние результатов ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ПСМА на показатели выживаемости у пациентов на различных этапах развития РПЖ, а также оптимальные значения уровня ПСА и других важных клинических показателей, при которых эта методика будет наиболее эффективна и сможет выступить в качестве альтернативы ПЭТ/КТ. Также авторы приходят к выводу о том, что в выявлении костных метастатических очагов результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ПСМА сходны и последняя может стать более точной альтернативой ОСТ, однако относительно высокая совокупная стоимость ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ПСМА и значительно меньшие доступность и пропускная способность этой методики по сравнению с традиционной ОСТ требуют дальнейших исследований, включающих не только диагностическую, но и экономическую составляющие.

На сегодняшний день ПСМА-РНХ у пациентов с РПЖ остается экспериментальной, не стандартной

зированной и недостаточно изученной для внедрения в клиническую практику методикой с неоднозначными результатами по данным единичных исследований и рядом серьезных проблем, требующих комплексного, междисциплинарного подхода к их решению. Дальнейшие исследования данной методики, в которых в том

числе будет проведено прямое сравнение с традиционными подходами, помогут в определении роли и места ПСМА-РНХ в хирургии РПЖ. Разработка и изучение мультимодальных агентов, сочетающих в себе преимущества радиотрейсера и флуорофора, представляется перспективной ветвью развития ПСМА-РНХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).33. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33.
3. Israeli R.S., Powell C.T., Fair W.R., Heston W.D. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993;53(2):227–30.
4. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3(1):81–5.
5. Barinka C., Sächsa P., Sklenár J. et al. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Sci* 2004;13 (6):1627–35. DOI: 10.1110/ps.04622104.
6. Cardinale J., Martin R., Remde Y. et al. Procedures for the GMP-compliant production and quality control of [(18)F] PSMA-1007: a next generation radiofluorinated tracer for the detection of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10(4):77. DOI: 10.3390/ph10040077.
7. Alam I.S., Steinberg I., Vermesh O. et al. Emerging intraoperative imaging modalities to improve surgical precision. *Mol Imaging Biol* 2018;20(5):705–15. DOI: 10.1007/s11307-018-1227-6.
8. Povoski S.P., Neff R.L., Mojzisek C.M. et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7:11. DOI: 10.1186/1477-7819-7-11.
9. Bugby S.L., Lees J.E., Perkins A.C. Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook. *Clin Transl Imaging* 2017;5(4):323–41. DOI: 10.1007/s40336-017-0235-x.
10. Orsaria P., Chiaravallotti A., Fiorentini A. et al. PET probe-guided surgery in patients with breast cancer: proposal for a methodological approach. *In vivo* 2017;31(1):101–10. DOI: 10.21873/in vivo.11031.
11. Werner P., Neumann C., Eiber M. et al. [^{99m}Tc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res* 2020;10:45.
12. Su H.C., Zhu Y., Ling G.W. et al. Evaluation of ^{99m}Tc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse. *Asian J Androl* 2017;19(3):267–71. DOI: 10.4103/1008-682X.192638.
13. Lawal I.O., Ankrah A.O., Mokgoro N.P. et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate* 2017;77(11):1205–12. DOI: 10.1002/pros.23379.
14. Albalooshi B., Al sharhan M., Bagheri F. et al. Direct comparison of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with prostate cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020;8(1):1–7. DOI: 10.22038/aojnmb.2019.43943.1293.
15. Langsteiger W., Rezaee A., Pirich C., Beheshti M. ¹⁸F-NaF-PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med* 2016;46(6):491–501. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2016.07.003.
16. Lengana T., Lawal I.O., Boshomane T.G. et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer: a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(5):392–401. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.009.
17. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
18. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer — 2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.
19. Tulsyan S., Das C.J., Tripathiet M. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer ⁶⁸Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2017;38(12):1094–102. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000749.
20. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Franciset R.J. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
21. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
22. Morigi J.J., Stricker P.D., van Leeuwen P.J. et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185–90. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
23. Moghul M., Somani B., Lane T. et al. Detection rates of recurrent prostate cancer: ⁶⁸gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287218815793. DOI: 10.1177/1756287218815793.
24. Briganti A., Giannarini G., Karnes R.J. et al. What evidence do we need to support the use of extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer? *Eur Urol* 2015;67(4):597–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.025.
25. Harke N.N., Godes M., Wagner C. et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol* 2018;36(11):1817–23. DOI: 10.1007/s00345-018-2330-7.

26. Grivas N., Wit E.M.K., Kuusk T. et al. The impact of adding sentinel node biopsy to extended pelvic lymph node dissection on biochemical recurrence in prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2018;59(2):204–9. DOI: 10.2967/jnumed.117.195644.
27. Muck A., Langesberg C., Mugler M. et al. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. *Urol Int* 2015;94(3):296–306. DOI: 10.1159/000365011.
28. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P. et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 2):67s–76s. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
29. Nagaya T., Nakamura Y.A., Choyke P.L., Kobayashi H. Fluorescence-guided surgery. *Front Oncol* 2017;7:314. DOI: 10.3389/fonc.2017.00314.
30. Bravi C.A., Fossatia N., Gandaglia G. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: not as good as previously thought. *Eur Urol* 2020;78(5):661–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.043.
31. Claeys T., van Praet C., Lumen N. et al. Salvage pelvic lymph node dissection in recurrent prostate cancer: surgical and early oncological outcome. *Biomed Res Int* 2015;2015:198543. DOI: 10.1155/2015/198543.
32. Porres D., Pfister D., Thissen A. et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):85–92. DOI: 10.1038/pcan.2016.54.
33. Knipper S., Tilki D., Mansholt J. et al. Metastases-yield and prostate-specific antigen kinetics following salvage lymph node dissection for prostate cancer: a comparison between conventional surgical approach and prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery. *Eur Urol Focus* 2019;5(1):50–3. DOI: 10.1016/j.euf.2018.09.014.
34. Robu S., Schottelius M., Eiber M. et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:235–42. DOI: 10.2967/jnumed.116.178939.
35. Schottelius M., Wirtz M., Eiber M. et al. [(111)In]PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery. *EJNMMI Res* 2015;5(1):68. DOI: 10.1186/s13550-015-0147-6.
36. Maurer T., Robu S., Schottelius M. et al. ^{99m}Tc-based PSMA-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013.
37. Banerjee S.R., Pullambhatla M., Byun Y. et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53(14):5333–41. DOI: 10.1021/jm100623e.
38. Weisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015;56(8):1169–76. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
39. Benz P., Oberhausen E., Berberich R. Monoclonal antibody BW431/26 labelled with technetium 99m and indium 111: an investigation of the biodistribution and the dosimetry in patients. *Eur J Nucl Med* 1991;18(10):813–6. DOI: 10.1007/BF00175060.
40. Bunschoten A., van den Berg N.S., Valdés Olmos R.A. et al. Tracers applied in radioguided surgery. In: *Radioguided surgery – current applications and innovation directions in clinical practice*. Eds.: K. Hermann, O.E. Nieweg, S.P. Povosiki. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing, 2016.
41. Maurer T., Graefen M., van der Poel H. et al. Prostate-specific membrane antigen-guided surgery. *J Nucl Med* 2020;61(1):6–12. DOI: 10.2967/jnumed.119.232330.
42. Kratzik C., Dorudi S., Schatzl M., Sinzinger H. Tc-99m-PSMA imaging allows successful radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Hell J Nucl Med* 2018;21(3):202–4. DOI: 10.1967/s002449910906.
43. Rauscher I., Duwel C., Wirtz M. et al. Value of ¹¹¹In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017;120(1):40–7. DOI: 10.1111/bju.13713.
44. Horn T., Rauscher I., Eiber M. et al. PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer. *Urologe A* 2017;56(11):1417–23. DOI: 10.1007/s00120-017-0516-z.
45. Van Leeuwen F.W., van der Poel H.G. Surgical guidance in prostate cancer: “from molecule to man” translations. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1304–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2575.
46. Jones A.D., Wilton J.C. Can intra-operative fluorescence play a significant role in hepatobiliary surgery? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(9):1622–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.02.015.
47. Chen Y., Pullambhatla M., Banerjee S.R. et al. Synthesis and biological evaluation of low molecular weight fluorescent imaging agents for the prostate-specific membrane antigen. *Bioconjug Chem* 2012;23(12):2377–85. DOI: 10.1021/bc3003919.
48. Vahrmeijer A.L., Hutteman M., van der Vorst J.R. et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(9):507–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.123.
49. Fomina N., McFearn C.L., Sermakdi M. et al. Low power, biologically benign NIR light triggers polymer disassembly. *Macromolecules* 2011;44(21):8590–7. DOI: 10.1021/ma201850q.
50. Polom K., Murawa D., Rho Y.S. et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer* 2011;117(21):4812–22. DOI: 10.1002/cncr.26087.
51. Banerjee S.R., Foss C.A., Horhota A. et al. ¹¹¹In- and IRDye800CW-labeled PLAPEG nanoparticle for imaging prostate-specific membrane antigen-expressing tissues. *Biomacromolecules* 2017;18(1):201–9. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b01485.
52. Baranski A.C., Schafer M., Bauder-Wust U. et al. PSMA-11-derived dual-labeled PSMA inhibitors for preoperative PET imaging and precise fluorescence-guided surgery of prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59:639–45. DOI: 10.2967/jnumed.117.201293.
53. Schottelius M., Wurzer A., Wissmiller K. et al. Synthesis and preclinical characterization of the PSMA-targeted hybrid tracer PSMA-I&F for nuclear and fluorescence imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60(1):71–8. DOI: 10.2967/jnumed.118.212720.
54. Hensbergen A.W., Buckle T., van Willigen D.W. et al. Hybrid tracers based on cyanine backbones targeting prostate-specific membrane antigen: tuning pharmacokinetic properties and exploring dye–protein interaction. *J Nucl Med* 2020;61(2):234–41. DOI: 10.2967/jnumed.119.233064.

Вклад авторов

А.В. Леонтьев: ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
 А.И. Халимон: анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
 М.Т. Кулиев: подготовка и редактирование текста статьи;
 А.Ю. Говалешко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
 А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;
 А.А. Крашенинников, К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи;
 А.С. Калпинский: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Leontyev: responsibility for the integrity of all parts of the article, article preparation and editing;
 A.I. Khalimon: analysis of the obtained data, article writing, article preparation and editing;
 M.T. Kuliev: article preparation and editing;
 A.Yu. Govareshko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing, article preparation and editing;
 A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev: editing and approval of the final version of the article;
 A.A. Krashennnikov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme;
 A.S. Kalpinskiy: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Леонтьев / A.V. Leontyev: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>
 А.И. Халимон / A.I. Khalimon: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>
 М.Т. Кулиев / M.T. Kuliev: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>
 А.Ю. Говалешко / A.Yu. Govareshko: <https://orcid.org/0000-0002-8971-4442>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 А.А. Крашенинников / A.A. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
 К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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: 08.10.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 08.10.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.

Метахронное развитие рака молочной железы и рака предстательной железы (клинический случай)

М.Г. Гордиев¹, М.О. Дружков², А.Ю. Дулесова³, А.Г. Никитин⁴, М.Ю. Ульянин^{5,6}, Е.В. Платонова⁷, О.И. Бровкина⁴

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3А;

²ООО «Клиника Дружковых»; Россия, 420126 Казань, ул. Сибгата Хакима, 31;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, 138;

⁶ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁷ООО «Геномный центр Ридсенс»; Россия, 142190 Москва, Троицк, ул. Промышленная, 2Б

Контакты: Ольга Игоревна Бровкина brov.olia@gmail.com

Одновременное развитие первично множественных злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы и рак предстательной железы, у одного пациента является редким случаем. Лечебно-диагностическая тактика в подобных ситуациях требует мультидисциплинарного подхода. В настоящий момент утвержденных рекомендаций по ведению пациентов с комбинацией этих заболеваний нет. В данной работе представлен клинический случай диагностики и лечения рака молочной железы и рака предстательной железы у одного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, мутация *BRCA2*, секвенирование нового поколения, генетическая диагностика

Для цитирования: Гордиев М.Г., Дружков М.О., Дулесова А.Ю. и др. Метахронное развитие рака молочной железы и рака предстательной железы (клинический случай). Онкоурология 2021;17(4):151–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-151-156.

Metachronous development of breast and prostate cancer (case report)

M.G. Gordiev¹, M.O. Druzhkov², A.Yu. Dulesova³, A.G. Nikitin⁴, M.Yu. Ulyanin^{5,6}, E.V. Platonova⁷, O.I. Brovkina⁴

¹Medical Diagnostic Center, Medical Institute named after Berezin Sergey; Build. 3A, 2 Yesenina St., Saint-Petersburg 194354, Russia;

²Druzhkov's Clinic; 31 Sibgata Khakima St., Kazan 420126, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bul'var, Moscow 115682, Russia;

⁵Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy Trakt St., Kazan 420064, Russia;

⁶Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;

⁷Reedsense Genomic Center; 2B Promyshlennaya St., Troitsk, Moscow 142190, Russia

Contacts: Ol'ga Igorevna Brovkina brov.olia@gmail.com

The formation of primary multiple malignant neoplasms, such as breast cancer and prostate cancer, in one patient is a rather rare combination. Treatment and diagnostic strategies in such cases require a multidisciplinary approach. Currently, there are no approved recommendations for the management of patients with a combination of these diseases. This manuscript presents a clinical case of diagnosis and treatment of breast and prostate cancer in one patient.

Key words: prostate cancer, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, *BRCA2* mutation, next generation sequencing, genetic diagnosis

For citation: Gordiev M.G., Druzhkov M.O., Dulesova A.Yu. et al. Metachronous development of breast and prostate cancer (case report). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):151–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-151-156.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) — одни из самых распространенных типов злокачественных новообразований [1]. При этом мужской РМЖ считается нетипичным, и его синхронное или метасинхронное развитие с первичным РПЖ встречается редко [2]. Данные онкологические заболевания могут быть как спорадическими, так и наследственными.

За последние несколько лет результаты генетических исследований подтвердили, что причиной развития обоих типов онкологических заболеваний у одного пациента может быть наличие синдрома наследственного РМЖ и рака яичников [3]. Данный синдром связан с патогенными вариантами в генах системы репарации повреждений ДНК, которая поддерживает стабильность генома во время клеточного цикла и обеспечивает правильное деление клеток [4]. Мутации в этой системе могут приводить к фенотипу как РПЖ, так и РМЖ. Поэтому в настоящей работе был сделан фокус на генетическую диагностику наследственного онкологического синдрома, который фенотипически проявился развитием данных нозологий.

Клинический случай

Пациенту А., 66 лет, в 2019 г. был диагностирован РПЖ с T2cN1M0. В течение 6 мес (с марта 2019 г. по октябрь 2019 г.) пациент 1 раз в 3 мес принимал гозерелин в дозе 10,8 мг. При повторном обследовании в сентябре 2019 г. было выявлено новообразование в левой молочной железе. Цитологический анализ биопсии новообразования показал наличие злокачественных клеток. Больной был направлен в онкологический центр Клиники Дружковых в конце сентября 2019 г. с подтвержденной ацинарной аденокарциномой предстательной железы и предварительным диагнозом РМЖ слева. Из семейного анамнеза известно, что у бабушки пациента по материнской линии в пожилом возрасте выявлен рак яичников (рис. 1).

Физикальное обследование. В левой молочной железе — неподвижная опухоль размером 60 × 50 мм. Сосок зафиксирован, молочная железа инфильтрирована. У пациента пальпируются подмышечные лимфатические узлы до 20 мм в диаметре. При этом правая молочная железа без пальпируемых новообразований. По данным трансректального пальцевого обследования предстательная железа размером 4 × 5 см, контур ровный, определяются очаговые уплотнения в правой (15 мм) и левой (10 мм) долях.

Ультразвуковое исследование молочных желез (октябрь 2019 г.). По данным исследования выявлена опухоль левой молочной железы с вращением в сосок, что соответствует категории BI-RADS 4C, метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов слева.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза. По данным исследования предстательная железа

размером 46 × 54 × 48 мм, асимметричной формы. Капсула железы имеет четкие границы, прослеживается на всем протяжении. На диффузионно-взвешенном изображении в правой периферической зоне очаг диффузии до 14 мм, в левой периферической зоне — до 9 мм. После введения контрастного вещества в очагах наблюдается раннее усиление сигнала. Семенные пузырьки интактны. Запирательные лимфатические узлы увеличены до 18 мм, что подтверждает подозрение на наличие метастазов, которое было учтено при проведении хирургического вмешательства.

Мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем (от 11.01.2020). Результат гистологического исследования предстательной железы: мелкоацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4) (рис. 2).

Биопсия левой молочной железы. При гистологическом исследовании ткани левой молочной железы морфологическая картина соответствует инвазивной карциноме неспецифического/протокового типа, II степени злокачественности (G₂, 6 баллов по системе Elston—Ellis), T4N1M0, IIIb стадии (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование. Оценка HER2/neu: 1+, отрицательный статус. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов 8 баллов по Allred Score (proportion score (PS) 5 + intensity of staining (IS) 3) (рис. 4). Оценка экспрессии рецепторов прогестерона 8 баллов по Allred Score (PS 5 + IS 3). Индекс пролиферации Ki-67 >30 % (рис. 5).

Генетический анализ. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови с использованием набора DNA

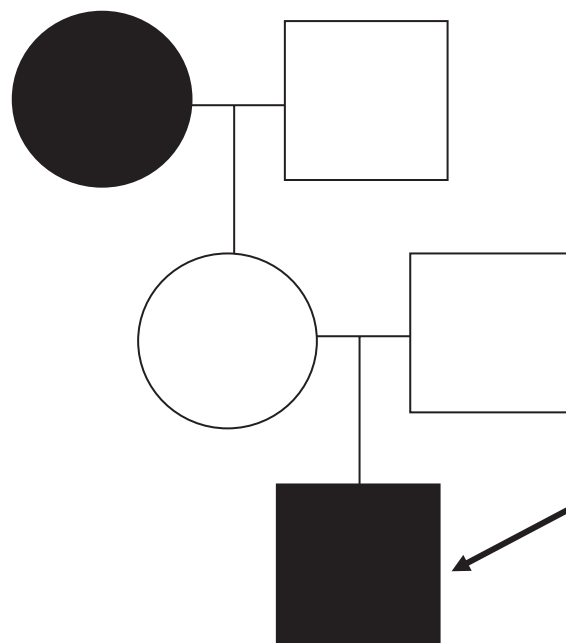


Рис. 1. Родословная пациента
Fig. 1. Family history of patient

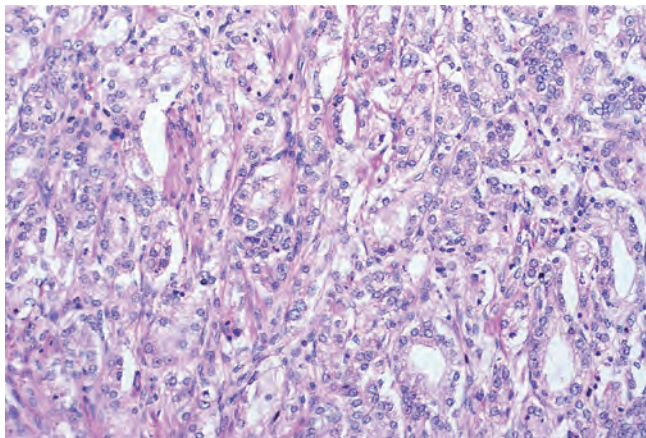


Рис. 2. Гистологический препарат ацинарной аденокарциномы предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Histological specimen of the prostate acinar adenocarcinoma, Gleason score 8 (4 + 4) (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

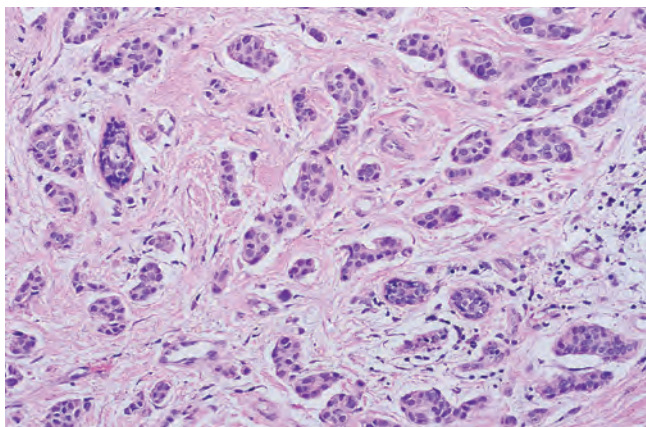


Рис. 3. Гистологический препарат инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, G₂ (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Histological specimen of invasive nonspecific breast carcinoma, G₂ (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

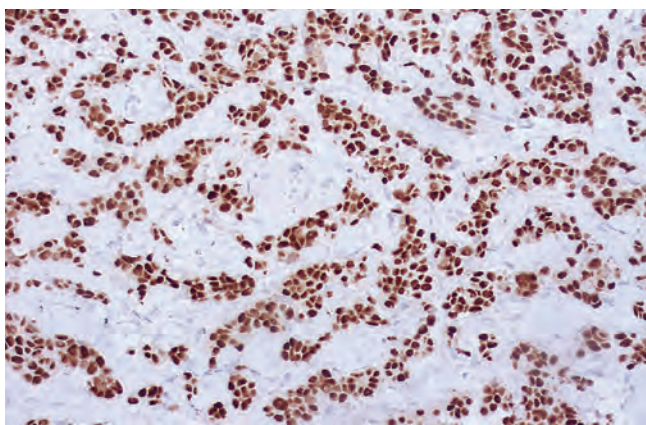


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов: 8 баллов по Allred Score (proportion score 5 + intensity of staining 3). Клон SP1 ($\times 200$)

Fig. 4. Immunohistochemical study of estrogen receptors: Allred Score 8 (proportion score 5 + intensity of staining 3). Clone SP1 ($\times 200$)

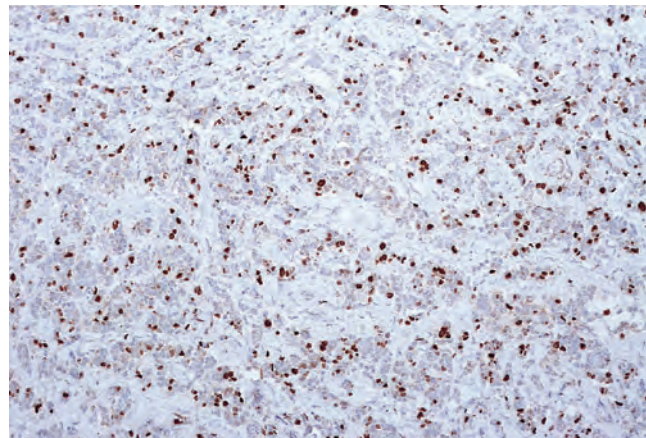


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование индекса пролиферативной активности Ki-67. Клон SP6 ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical study of the Ki-67 proliferative activity index. Clone SP6 ($\times 200$)

Blood Mini QIAcube (QIAGEN, Германия). Синтез библиотек для секвенирования выполняли в соответствии с протоколом набора KAPA HyperPlus Kits (KAPA Biosystems, Roche, Швейцария), обогащение библиотек — с протоколом KAPA HyperCapture Reagent Kit. Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США). Был идентифицирован патогенный вариант BRCA2 с.6591_6592del (p.T2197fs) (рис. 6), который расположен в экзоне 11 гена и приводит к сдвигу рамки считывания. При исследовании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, микросателлитной нестабильности не выявлено. Фенотип опухоли со стабильной системой репарации.

Компьютерная томография органов грудной клетки и живота. Признаков очаговых и инфильтративных изменений грудной клетки, а также отдаленных метастазов в органах брюшной полости не выявлено.

Радиоизотопное сканирование костей. Специфических поражений костей не обнаружено.

Уровень общего простатического специфического антигена составляет 14,8 нг/мл (норма 0—4,0 нг/мл).

Лечение. Пациенту было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме АС (адриамицин, циклофосфамид), далее 4 курса монокимиотерапии паклитакселом, что дало положительную динамику. Затем пациенту были выполнены мастэктомия с лимфодиссекцией III степени радикальности и позадилоная радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией.

Результаты гистологического исследования:

- по шкале Лавниковой лечебный патоморфоз II степени инвазивного РМЖ. Опухоль врастает в кожу и сосок. Отмечаются опухолевые эмболы в сосудах. В 3 из 8 исследованных аксиллярных лимфатических узлов выявлены метастазы рака;
- ацинарная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), группы градации 4, с участками пенистого строения, положительным хирургическим

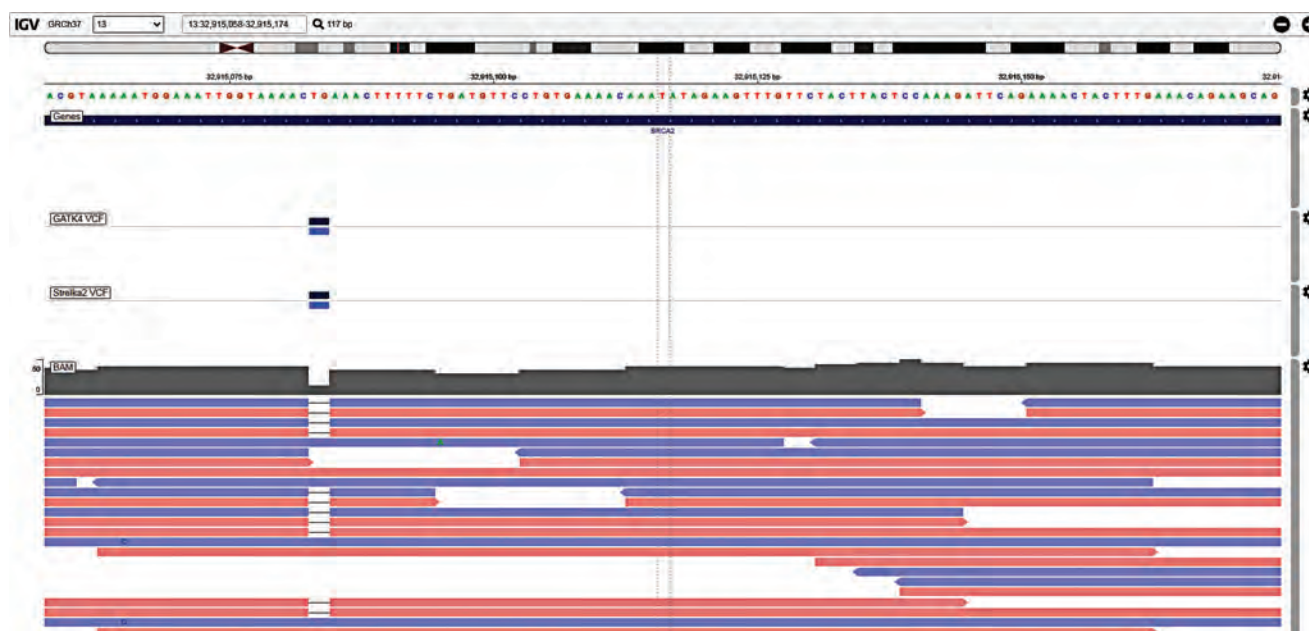


Рис. 6. Результаты секвенирования варианта *BRCA2* c.6591_6592del (p.T2197fs)
 Fig. 6. Sequencing results for *BRCA2* variant c.6591_6592del (p.T2197fs)

краем резекции. В 4 из 13 исследованных тазовых лимфатических узлов справа и в 2 из 11 слева выявлены метастазы ацинарной аденокарциномы (см. рис. 2) pT2cN1M0 IV стадии.

На 10-е сутки пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из хирургического отделения для продолжения лечения по месту жительства.

После хирургического вмешательства больному проведена дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли молочной железы суммарной очаговой дозой 45 Гр. Пациенту назначена эндокринная терапия в адъювантном режиме по схеме тамоксифен + гозерелин на длительный срок с ежеквартальным обследованием и контролем лечения.

Обсуждение

Случаи метакронного развития РМЖ и РПЖ являются достаточно редкими в онкологической практике [5]. Зарегистрировано всего несколько случаев этой комбинации без злокачественных новообразований в семейном анамнезе или наличия наследственных патогенных вариантов.

В представленном клиническом случае в семейном анамнезе пациента присутствовал рак яичников, поэтому в обследование был включен поиск наследственного компонента. Результат массового параллельного секвенирования подтвердил наличие у больного мутации c.6591_6592del (p.T2197fs) в гене *BRCA2*, которая, вероятно, является этиологической причиной развития обоих типов рака.

Ассоциация генов *BRCA1/2* с наследственным синдромом РМЖ и рака яичников хорошо известна и давно описана [6, 7]. Тем не менее мутации в этих генах

часто могут влиять на развитие других форм онкологических заболеваний, таких как РПЖ, рак поджелудочной железы и др. Так, до 60 % пациентов с диагнозом РПЖ имеют патогенные нуклеотидные варианты в генах системы репарации повреждений ДНК, среди которых наиболее частые приходятся на ген *BRCA2* [8, 9]. Более того, абберации гена *BRCA2* связаны с агрессивным развитием заболевания и плохим клиническим исходом.

Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных зарубежных и отечественных работ связанными с ассоциацией герминальных патогенных вариантов генов *BRCA1/2* и развития РПЖ. Так, Е. Castro и соавт. на выборке из 2019 пациентов продемонстрировали, что носители патогенных вариантов *BRCA1/2* имеют более агрессивный фенотип РПЖ с более высокой вероятностью поражения лимфатических узлов и развития отдаленных метастазов [10]. Группой российских ученых также было показано, что патогенные варианты в гене *BRCA2* служат независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития кастрационной резистентности [11, 12].

Таким образом, определение носителей патогенных вариантов генов *BRCA1/2* позволит выделить группу пациентов, которые могут иметь неблагоприятный прогноз течения заболевания, и подобрать оптимальную тактику лечения.

Заключение

В случаях развития РПЖ в комбинации с РМЖ обязательно проведение полноценного гистологического

и молекулярно-генетического исследования для установления этиологии заболеваний. Наличие у пациентов с РМЖ и РПЖ патогенных нуклеотидных вариантов в генах системы репарации повреждений ДНК указывает на общие молекулярные основы развития этих патологий. Однако данных для детального

исследования механизмов метакронного появления РМЖ и РПЖ в настоящий момент недостаточно. Отсутствуют также утвержденные рекомендации для лечения комбинации этих типов рака. Поэтому необходимы дальнейшее изучение и подробное описание таких редких случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Konduri S., Singh M., Bobustuc G. et al. Epidemiology of male breast cancer. Breast 2020;54:8–14. DOI: 10.1016/j.breast.2020.08.010.
3. Hemminki K., Försti A., Chen B. Breast and prostate cancer: familial associations. Nat Rev Cancer 2010;10(7):523. DOI: 10.1038/nrc2795-c1.
4. Fedier A., Fink D. Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity (review). Int J Oncol 2004;24(4):1039–47.
5. Risbridger G.P., Davis I.D., Birrell S.N., Tilley W.D. Breast and prostate cancer: more similar than different. Nat Rev Cancer 2010;10(3):205–12. DOI: 10.1038/nrc2795.
6. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. Ann Oncol 2007;18 Suppl 6:vi93–8. DOI: 10.1093/annonc/mdm234.
7. Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with *BRCA1* and *BRCA2* in diverse populations. Nat Rev Cancer 2007;7(12):937–48. DOI: 10.1038/nrc2054.
8. Stone L. The IMPACT of *BRCA2* in prostate cancer. Nat Rev Urol 2019;16(11):639. DOI: 10.1038/s41585-019-0249-4.
9. Messina C., Catrini C., Soldato D. et al. *BRCA* mutations in prostate cancer: prognostic and predictive implications. J Oncol 2020;2020:4986365. DOI: 10.1155/2020/4986365.
10. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
11. Matveev V., Lyubchenko L., Kirichek A. Impact of germline DNA-repair gene *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a single center analysis. J Clin Oncol 2019;37:5056. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5056.
12. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Урология 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. Urologiya = Urologiia 2019;(5):79–85. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85.

Вклад авторов

М.Г. Гордиев: разработка концепции и дизайна статьи;
 М.О. Дружков: сбор клинических данных;
 А.Ю. Дулесова: гистологический анализ и редактирование статьи;
 А.Г. Никитин: обработка данных;
 М.Ю. Ульянин: консультация по стратегии терапевтического ведения пациента;
 Е.В. Платонова: проведение генетической части исследования;
 О.И. Бровкина: написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

M.G. Gordiev: developing the article concept and design;
 M.O. Druzhkov: collection of clinical data;
 A.Yu. Dulesova: histological analysis, article editing;
 A.G. Nikitin: data processing;
 M.Yu. Ulyanin: consultation on the strategy of therapeutic management of the patient;
 E.V. Platonova: conducting the genetic part of the study;
 O.I. Brovkina: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Г. Гордиев / M.G. Gordiev: <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>
 А.Ю. Дулесова / A.Yu. Dulesova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-9450>
 А.Г. Никитин / A.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0001-9762-3383>
 О.И. Бровкина / O.I. Brovkina: <https://orcid.org/0000-0002-0946-7331>

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

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).
Financing. The work was performed with the support of the Russian Science Foundation grant No. 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).

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.

BRCA-ассоциированный рак предстательной железы BRCA-история одной семьи

А.А. Измаилов^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,3}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов^{1,3}, Ш.И. Мусин¹, Р.Т. Аюпов¹, Н.И. Султанбаева¹, Б.А. Ибрагимов¹, А.Р. Хазиев¹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

В странах Западной Европы рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди мужчин. Благодаря развитию технологии молекулярно-генетических исследований за последние годы были открыты ранее неизвестные генетические особенности этиологии и патогенеза РПЖ, что позволило выделить среди населения группу риска заболевания данной патологией. В группе пациентов с РПЖ особую долю составляют больные с наследственными формами злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в генах *BRCA1/2*. В эпоху развития молекулярной генетики важным этапом при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями является медико-генетическое консультирование. Данный этап позволяет выявить предикторы наследственного рака. В свою очередь, обнаружение мутации в генах *BRCA1/2* позволяет персонализировать подход к профилактике и лечению РПЖ.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с РПЖ с семейным анамнезом и наличием мутации в гене *BRCA1*. Обнаружение мутаций в гене *BRCA* позволяет выявлять злокачественные новообразования на ранних стадиях. Скрининговые мероприятия, направленные на поиск герминальных мутаций у здоровой популяции, значительно повысят раннюю выявляемость таких злокачественных патологий, как рак молочной железы, рак яичников, РПЖ и др.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственный рак, *BRCA1/2*, профилактика рака, скрининг герминального рака

Для цитирования: Измаилов А.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. *BRCA*-ассоциированный рак предстательной железы. *BRCA*-история одной семьи. Онкоурология 2021;17(4):157–64. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-157-164.

BRCA associated prostate cancer. BRCA heredity of one family

A.A. Izmailov^{1,2}, A.V. Sultanbaev^{1,3}, K.V. Menshikov^{1,2}, A.F. Nasretdinov^{1,3}, Sh.I. Musin¹, R.T. Ayupov¹, N.I. Sultanbaeva¹, B.A. Ibragimov¹, A.R. Khasiev¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

³ Republican Medical Genetic Center; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Russia

Contacts: Aleksandr Valer'evich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

In western European countries prostate cancer is one of the most common malignant disease among male population. Due to innovations in molecular genetics research technology over recent years genetic features of etiology and pathogenesis of prostate cancer have been discovered and this helped to distinguish people with high risk of prostate cancer development. Hereditary forms of malignant tumors occupy a special position due to association with mutations in *BRCA1/2* gene in a group of patients with prostate cancer. The most important part of examination of patients with malignant diseases is medico-genetic counseling. It helps to reveal the hereditary of the disease. The detection of germinal mutations in *BRCA1/2* gene helps to personify diagnostic measures for primary prophylaxis and treatment of prostate cancer.

Here is a case of one patient with hereditary feature of prostate cancer with a mutation in *BRCA1* gene. It is important to note that revealing mutations in *BRSA* gene helps to early diagnose malignant neoplasms. Screening measures to reveal germinal mutations in healthy population can improve early detection of such malignant diseases as breast cancer, prostate cancer and other malignant neoplasms.

Key words: prostate cancer, hereditary cancer, *BRCA1/2*, prophylaxis of cancer, screening of germinal cancer

For citation: Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V. et al. *BRCA* associated prostate cancer. *BRCA* heredity of one family. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):157–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-157-164.

Введение

В странах Западной Европы наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ), занимающий 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1–3]. Результаты анализа заболеваемости РПЖ в странах бывшего СССР показывают значительные различия: наиболее низкие – в Киргизии (7,1), Азербайджане (6,9), Узбекистане (4,9) и Таджикистане (1,8); высокие – в Молдавии (18,3) [4], Украине (26,2), Казахстане (20,8) и Армении (16,6) [5], самые высокие – в Белоруссии (67,4) и России (40,5) [4].

Прирост стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2017 г. составил от 2 % (в Армении и Таджикистане) до 43 % (в России, Украине, Белоруссии, Азербайджане и Киргизии). В Узбекистане и Молдавии заболеваемость была на уровне 63–66 % [4].

При этом необходимо отметить, что в России за последние 10 лет наблюдается рост индекса накопления контингента больных с РПЖ – 4,1 в 2009 г. и 6,3 в 2019 г. Неуклонный рост распространенности РПЖ в России, в свою очередь, непосредственно связан с ростом доли активно выявленного РПЖ, которая в 2009 г. составила 17,5 %, в 2019 г. – 33,3 % [5].

Важное влияние на развитие РПЖ оказывают как соматические, так и герминальные мутации. В последние годы в практической онкологии особое внимание уделяется наследственным синдромам, которые могут явиться причиной развития злокачественных новообразований.

В онкоурологии благодаря молекулярно-генетическим исследованиям за последние годы были полноценно изучены генетические особенности этиологии и патогенеза развития РПЖ [6–11].

По данным многочисленных исследований, следует отметить высокую частоту встречаемости герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MMR*, основная часть которых ассоциирована не только с повышенным риском развития РПЖ, но и с более агрессивным течением заболевания [12]. При этом отмечено, что в группе пациентов с РПЖ особое место занимают больные с наследственными формами злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в генах *BRCA1/2*. Особый интерес в онкологической практике обусловлен как особенностями

лечения уже имеющегося рака, так планом профилактических мероприятий, способных предотвратить нежелательные исходы заболевания [10, 11]. При лечении больных со злокачественными новообразованиями важным является понимание особенностей и механизмов опухолевой прогрессии, полученное в том числе из клинического опыта лечения пациентов с наследственными формами опухолей. При этом большинство генетических исследований сосредоточено на метастатическом и кастрационно-резистентном РПЖ.

Известно, что мутации в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* ассоциированы с ухудшением отдаленных результатов радикального лечения пациентов с локализованными формами РПЖ. У больных с метастатическим РПЖ наличие герминальной мутации в генах *BRCA2* и *CHEK2* служит предиктором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с уменьшением срока до развития кастрационной резистентности, в том числе у больных с минимальной степенью распространенности метастатического поражения [13, 14]. Отмечено, что комбинированная частота мутаций *BRCA1/2* и *ATM* была значительно выше у пациентов с распространенным РПЖ (6,07 %), чем у пациентов с локализованным РПЖ (1,44 %) ($p = 0,0007$). Частота встречаемости мутаций значительно различалась среди пациентов с распространенным РПЖ в зависимости от возраста на момент смерти (10,0; 9,08; 8,33; 4,94 и 2,97 % у пациентов, которые умерли в возрасте ≤60, 61–65, 66–70, 71–75 и старше 75 лет соответственно; $p = 0,046$), а также от времени до смерти после постановки диагноза (12,26; 4,76 и 0,98 % у пациентов, которые умерли в период ≤5, 6–10 и >10 лет после установления диагноза РПЖ соответственно; $p = 0,0006$) [15]. Данные по выживаемости представлены на рис. 1.

Из рис. 1 следует, что пациенты с герминальными мутациями относятся к особой группе, которая требует персонифицированного подхода к выбору противоопухолевых препаратов и профилактике рецидива.

Важным этапом при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями является медико-генетическое консультирование. Данный этап помогает выявить признаки наследственных форм заболеваний. Обнаружение *BRCA*-ассоциированного РПЖ позволяет персонифицировать подход к лечению. У больных с РПЖ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2*

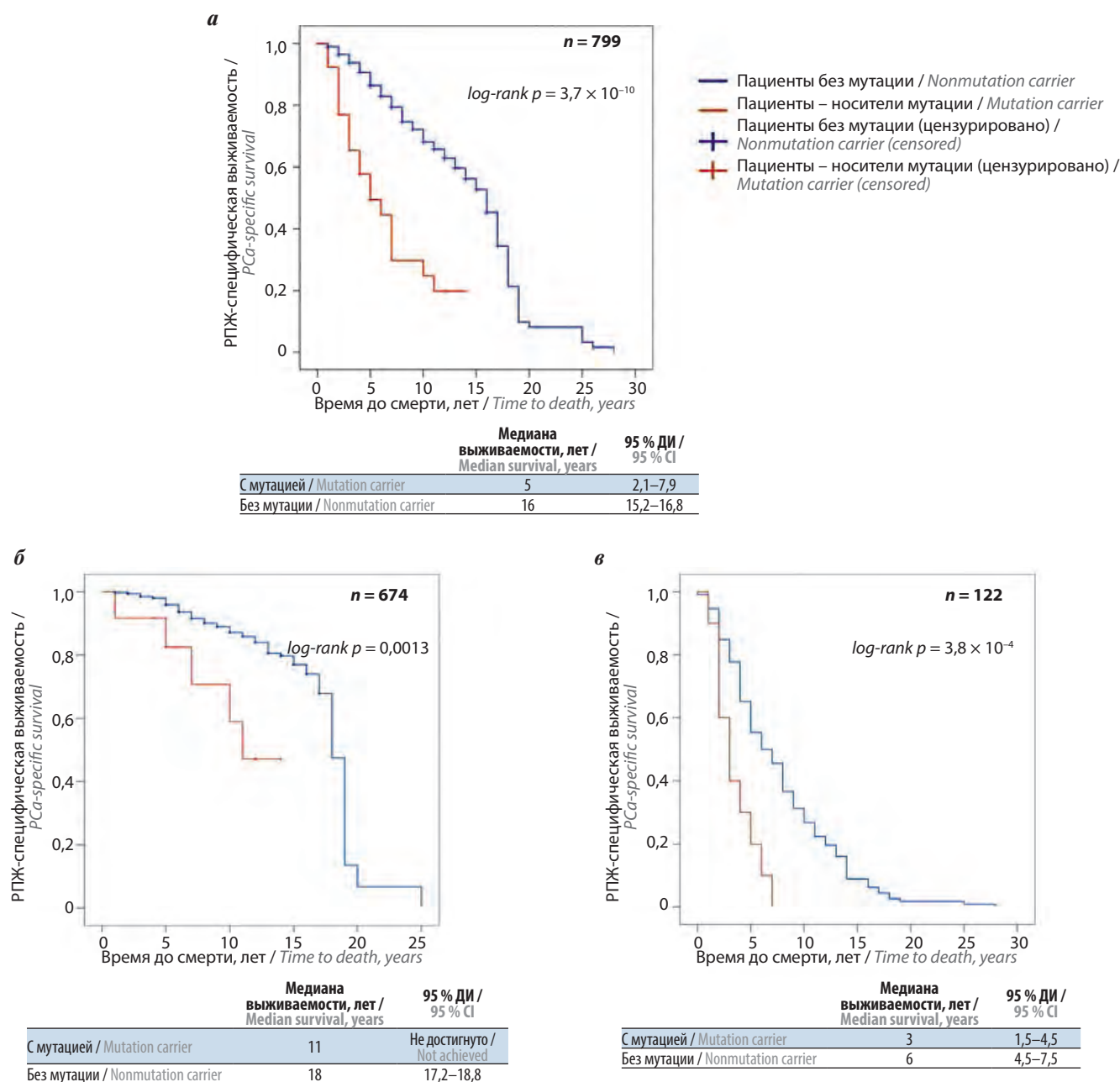


Рис. 1. Данные по выживаемости пациентов с РПЖ в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1/2* и *ATM*: а – все пациенты; б – пациенты с впервые выявленным локализованным заболеванием; в – пациенты с впервые выявленным метастатическим заболеванием (адаптировано из [15] с разрешения авторов). РПЖ – рак предстательной железы; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. PCa-specific survival in dependence of mutation presence in *BRCA1/2* and *ATM* genes: а – all subjects; б – initial diagnosed with localized diseases; в – initial diagnosed with metastatic diseases (adapted from [15] with permission of the authors). PCa – prostate cancer; CI – confidence interval

применение PARP-ингибиторов улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [16–18].

Скрининговые мероприятия, направленные на поиск носителей герминальных мутаций, улучшат выявляемость таких *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований, как РПЖ, рак молочной железы, яичников и поджелудочной железы.

Нами на клиническом примере представлены особенности семейного анамнеза и течения РПЖ у больного с герминальной мутацией в гене *BRCA*.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с наследственным раком. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих персональных данных.

Клинический случай

У **пациента А.**, 1960 года рождения, осенью 2019 г. появились первые признаки дизурических расстройств в виде учащенного мочеиспускания и чувства неполного опорожнения мочевого пузыря. Пациент наблюдался у уролога по месту жительства, где ему была рекомендована консервативная терапия альфа-адреноблокаторами. На фоне приема препарата наблюдалось некоторое улучшение мочеиспускания.

На этапе лечения у уролога пациент отмечал высокий уровень настороженности по поводу риска развития РПЖ, что было обусловлено отягощенным семейным анамнезом и осведомленностью пациента о наличии у родной сестры герминальной мутации в гене *BRCA1*.

По результатам генеалогического исследования родственников пациента выявлен отягощенный семейный анамнез по онкологии.

Из семейного анамнеза известно, что по материнской линии пациента прослеживается наследственный характер развития злокачественных новообразований: у бабушки в возрасте 50 лет был выявлен рак молочной железы; у матери в 60 лет — рак желудка; у двоюродного дяди в 58 лет — рак желудка, у его сына (троюродного дяди пациента) в 55 лет — РПЖ; у второго двоюродного дяди в 60 лет — рак поджелудочной железы. У родственных пробанда по отцовской линии развитие

злокачественных новообразований не отмечено. У родной сестры пациента, 1973 года рождения, в возрасте 44 лет был диагностирован рак левой молочной железы. Родословная пациента (схематичное представление связей пациента с родственниками со злокачественными новообразованиями) представлена на рис. 2.

Результаты молекулярно-генетического исследования у бабушки пробанда отсутствовали. Следует отметить, что в 5–10 % случаев РМЖ имеет наследственную причину. В 20–50 % случаев развитие герминально-ассоциированного РМЖ обусловлено наличием мутаций в генах *BRCA1/2* [19–21], что является основанием для молекулярно-генетического тестирования пациентов. Результаты молекулярно-генетического исследования венозной крови родной сестры пациента позволили выявить герминальную мутацию 5382insC в гене *BRCA1* (с.5266dupCBRCA1: NM_007294.3p.Q1756fs).

Частота встречаемости мутации 5382insC в российской популяции составляет 6,7 % [22], соответственно, остается высоким риск развития *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований, в том числе РМЖ.

У двоюродного дяди пациента с раком поджелудочной железы молекулярно-генетические исследования также не проводились. Известно, что рак поджелудочной железы является 3-м наиболее распространенным злокачественным заболеванием, связанным с мутациями *BRCA1/2*

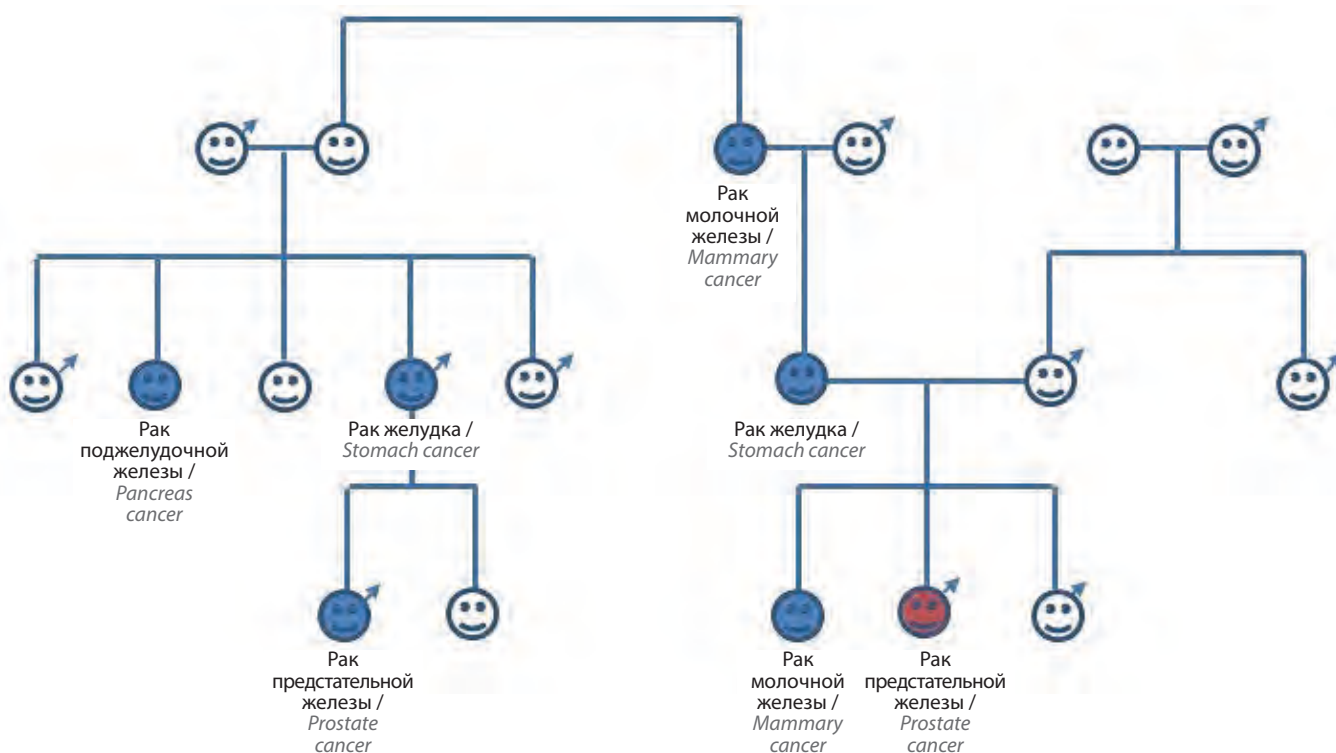


Рис. 2. Генеалогическое древо пациента. Схематичное представление родственных связей. Пациент выделен красным цветом, родственники пациента со злокачественными новообразованиями в анамнезе — синим цветом

Fig. 2. The patient's family tree is a schematic representation of family relationships. The patient is highlighted in red, relatives of the patient with a history of malignant diseases are highlighted in blue

[23]. Среди всех злокачественных новообразований поджелудочной железы 5–10 % случаев рака поджелудочной железы ассоциируются с отягощенным семейным анамнезом. Так, у больных РПЖ 31 % родственников 1-го поколения, 53 % родственников 2-го поколения и 16 % родственников 3-го поколения имели рак поджелудочной железы [24].

У матери и двоюродного дяди пациента исследование на наличие герминальных мутаций также не проводили. Следует помнить, что мутации BRCA1/2 увеличивают риск развития рака желудка на протяжении жизни: частота встречаемости в 6 раз выше среди родственников – носителей данной мутации [25, 26]. Также известно, что риск развития рака желудка в 4 раза выше у носителей мутации BRCA1 [27].

У дяди пациента в 3-м поколении, у которого в связи с прогрессированием заболевания наступил летальный исход, РПЖ был диагностирован на IV стадии.

По данным исследований некоторых авторов, риск развития РПЖ, связанный с мутациями в гене BRCA1/2, зависит от возраста пациента [14]. Нужно отметить, что РПЖ с мутациями в гене BRCA1/2 чаще встречается у мужчин в молодом возрасте [25, 28, 29].

Из представленных результатов следует, что среди носителей мутации BRCA1/2 скрининг РПЖ может потребоваться в более молодом возрасте.

После выявления у родной сестры пациента герминальной мутации в гене BRCA1 больному в марте 2019 г. было проведено молекулярно-генетическое исследование и определено носительство рассматриваемой мутации. Молекулярное тестирование выполняли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q, позволяющем провести анализ повторяющихся основных известных («мажорных») мутаций в генах-супрессорах BRCA1/2, наиболее часто встречающихся в России. Материалом исследования послужил образец венозной крови, взятой у пациента натошак. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию наиболее часто встречающихся мутаций на территории России в генах BRCA1 (5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA) и BRCA2 (6174delT). По результатам генетического исследования обнаружена патогенная мутация 5382insC в гене BRCA1, которая является маркером высокого риска развития злокачественных новообразований. Наличие герминальной мутации позволило пациенту начать скрининговые мероприятия по раннему выявлению BRCA-ассоциированных злокачественных новообразований.

Пациенту с 2019 г. проводили ультразвуковые исследования органов брюшной полости и предстательной железы, контроль уровня онкомаркеров.

В 2019 г. на этапе скрининга по данным рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования

органов брюшной полости и предстательной железы наличие злокачественного процесса не выявлено.

В 1-м полугодии 2020 г. пациент повторно обратился к урологу по месту жительства в связи с усилением жалоб. С учетом отягощенного семейного анамнеза и повышенного риска развития РПЖ пациент находился под динамическим наблюдением.

На период исследования уровень онкомаркеров находился в пределах нормы: уровень простатического специфического антигена (ПСА) от 10.04.2019 – 1,4 нг/мл; от 03.09.2019 – 1,6 нг/мл; от 05.12.2019 – 1,6 нг/мл; от 08.04.2020 – 1,8 нг/мл; от 10.07.2020 – 2,0 нг/мл.

Пациенту 05.06.2020 была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы по поводу гиперплазии. Результат морфологического исследования: ацинарная аденокарцинома предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3). Пациент был направлен на консультацию в Республиканский клинический онкологический диспансер. Результат лабораторных обследований (10.07.2020): уровень простатического специфического антигена 2,0 нг/мл.

Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза (от 10.07.2020): предстательная железа размером 34 × 53 × 39 мм, объемом 27,7 см³. В переднем секторе периферической зоны правой доли предстательной железы определяется узловое образование с четким бугристым контуром, размером 24 × 17 × 13 мм, с гетерогенным магнитно-резонансным сигналом на T2-взвешенном изображении, ранним накоплением контрастного вещества. Контур наружной капсулы ровные, четкие. Тазовые и периферические лимфатические узлы с неизменным магнитно-резонансным сигналом, с ровными контурами, не увеличены (рис. 3).

По данным трансректального ультразвукового исследования предстательной железы (от 01.09.2020) предстательная железа размером 45 × 29 × 40 мм, объемом 27,7 см³, с четкими, ровными контурами, капсула толщиной 2 мм. Объем остаточной мочи 50 мл.

По данным урофлоуметрии (от 01.09.2020) максимальный поток мочи 22,2 мл/с, средний поток – 13,5 мл/с, объем – 458 см³.

Пациенту установлен диагноз: РПЖ стадии I, T1bN0M0. С 29.09.2020 по 02.10.2020 больному была проведена стереотаксическая лучевая терапия на линейном ускорителе электронов кибернож суммарной очаговой дозой 36,25 Гр за 5 фракций.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением у онкоуролога. В связи с отягощенным семейным анамнезом, наличием герминальной мутации в гене BRCA1, высоким риском рецидива и развития второго рака пациент по рекомендации регулярно проходит обследования. Определение герминальной мутации при развитии метастатического процесса позволит нам рассматривать возможность назначения PARP-ингибиторов.

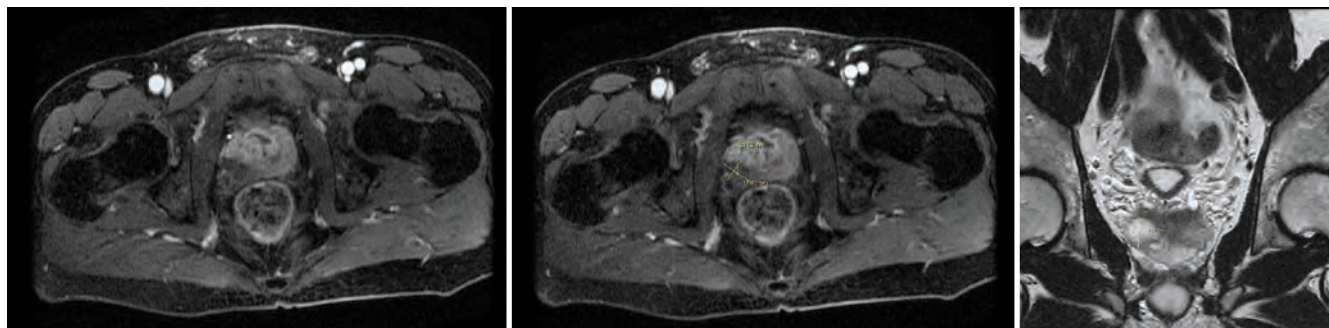


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы. Определяется опухоль, локализованная в переднем секторе периферической зоны правой доли предстательной железы

Fig. 3. MRI picture. A tumor localized in the anterior sector of the prostate right lobe peripheral zone

В семье пациента наблюдались случаи развития рака молочной железы, поджелудочной железы, желудка и РПЖ. Можно утверждать, что высокопенетрантные мутации *BRCA1/2* могут привести не только к раннему раку молочной железы, но и вызывать злокачественные новообразования желудка, поджелудочной железы и предстательной железы, развивающиеся в более позднем возрасте.

Результаты анализа *BRCA*-ассоциированных злокачественных новообразований у одной семьи показали, что скрининг мутаций *BRCA1/2* может иметь решающее значение для раннего выявления злокачественных новообразований. С учетом этого родственникам пациента было предложено пройти молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации *5382insC* в гене *BRCA1*.

По результатам тестирования отмечены несколько факторов мотивации, которые побуждали людей проходить генетический скрининг: забота о детях, опасение по поводу передачи мутантного гена детям, риск развития рака и его выявления на запущенных стадиях. В результате генетического исследования у 3 здоровых родственников пациента выявлена мутация *5382insC* в гене *BRCA1*. Здоровым родственникам даны рекомендации

по обследованию и первичной профилактике развития злокачественных новообразований.

Заключение

Носители мутаций *BRCA1/2* — сложная группа пациентов с разнородной органной манифестацией злокачественных новообразований, требующая особого подхода к диагностике, лечению и оценке рисков прогрессирования заболевания в течение всей жизни. Сложность может представлять также дифференциальный диагноз манифестирующих патологий, при котором важно не допустить ошибку при формировании общей тактики лечения.

Обнаружение мутаций в гене *BRCA* позволяет улучшить результаты раннего выявления злокачественных новообразований и персонифицировать подходы к лечению пациентов.

Скрининговые мероприятия, направленные на поиск носителей данной мутации у родственников пациента, могут улучшить выявляемость на ранних стадиях таких злокачественных новообразований, как РПЖ, рак молочной железы, яичников и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European cancer observatory. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1164–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
4. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2): 15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
5. 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. Caprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
6. Benafif S., Kote-Jarai Z., Eeles R.A., PRACTICAL Consortium. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(8):845–57. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1046.

7. Schumacher F.R., Al Olama A.A., Berndt S.I. et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50(7):928–36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163(4):1011–25. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
9. Kumar A., Coleman I., Morrissey C. et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(4):369–78. DOI: 10.1038/nm.4053.
10. Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N. et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the *BRCA1/2* genes. *European Urology Open Science* 2020;21(Suppl 2):S59. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2666-1683\(20\)36064-X](https://doi.org/10.1016/S2666-1683(20)36064-X).
11. Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N. et al. Hereditary prostate cancer screening. *European Urology Open Science* 2020;21(Suppl 3):S155. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2666-1683\(20\)36212-1](https://doi.org/10.1016/S2666-1683(20)36212-1).
12. Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(2):109–21. [Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):109–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121.
13. Matveev V., Lyubchenko L., Kirichek A. Impact of germline DNA-repair gene *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a single center analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:15_suppl:5056.
14. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология* 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. *Urologiya = Urologiia* 2019;(5):79–85. (In Russ.)].
15. Na R., Zheng S.L., Han M. et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.033.
16. Farmer H., Cabe N., Lord C.J. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–21. DOI: 10.1038/nature 03445.
17. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
18. Turk A.A., Wisinski K.B. PARP inhibitors in breast cancer: bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer* 2018;124(12):2498–506. DOI: 10.1002/cnrc.31307.
19. Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А. и др. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и *RAD50* у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский медицинский журнал* 2020;101(5):691–7. [Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A. et al. Spectrum and frequency of *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD50* mutations in patient with breast cancer in Republic of Bashkortostan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2020;101(5):691–7. (In Russ.)].
20. Бочкова Н.П., Гинтер Е.К., Пузырева Е.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 936 с. [Bochkova N.P., Ginter E.K., Puzireva E.P. Hereditary diseases. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 936 p. (In Russ.)].
21. Онкология. Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008. 1039 с. [Oncology. Ed.: D. Kaschiato. Moscow: Praktika, 2008. 1039 p. (In Russ.)].
22. Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций онкоBRCA: биоинформационные проблемы и решения. *Клиническая практика* 2020;11(1):21–9. [Nikitin A.G., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Experience in creating a database of onco-BRCA mutations: bioinformatic problems and solutions. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice Journal* 2020;11(1):21–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract25860.
23. Greer J.B., Whitcomb D.C. Role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in pancreatic cancer. *Gut* 2007;56(5):601–5. DOI: 10.1136/gut.2006.101220.
24. Lynch H.T., Deters C.A., Lynch J.F., Brand R.E. Familial pancreatic carcinoma in Jews. *Fam Cancer* 2004;3(3–4):233–40. DOI: 10.1007/s10689-004-9549-8.
25. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–6. DOI: 10.1093/jnci/91.15.1310.
26. Thiessen E.U. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer* 1974;34(4):1102–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1102::aid-cnrc2820340421>3.0.co;2-5.
27. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1365–72. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1365.
28. Agalliu I., Gern R., Leanza S., Burk R.D. Associations of high-grade prostate cancer with *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1112–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1822.
29. Agalliu I., Kwon E.M., Zadory D. et al. Germline mutations in the *BRCA2* gene and susceptibility to hereditary prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):839–43. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2164.

Вклад авторов

А.А. Измайлов: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, анализ научной работы;
 А.В. Султанбаев: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, клинический дизайн исследования, написание статьи;
 К.В. Меньшиков: анализ научной работы, разработка концепции научной работы;
 А.Ф. Насретдинов: сбор и анализ информации, внесение интеллектуального содержания;
 Ш.И. Мусин, Б.А. Ибрагимов: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
 Р.Т. Аюпов: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;
 Н.И. Султанбаева: сбор и анализ информации, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
 А.Р. Хазиев: сбор и анализ информации, составление черновика рукописи.

Authors' contributions

A.A. Izmailov: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, analysis of scientific work;
 A.V. Sultanbaev: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, clinical design of the study, article writing;
 K.V. Menshikov: analysis of scientific work, development of the concept of scientific work;

A.F. Nasretidinov: collection and analysis of data, introduction of intellectual content;
Sh.I. Musin, B.A. Ibragimov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
R.T. Ayupov: development of the concept of scientific work, drafting a manuscript;
N.I. Sultanbaeva: collection and analysis of data, drafting a manuscript, critical revision with the introduction of intellectual content;
A.R. Khasiev: collection and analysis of data, drafting a manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
A.B. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretidinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
Б.А. Ибрагимов / B.A. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-4586-7375>
А.Р. Хазиев / A.R. Khasiev: <https://orcid.org/0000-0001-9142-480X>

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.

Классификация Bosniak 2019: обновленные алгоритмы диагностики кистозных образований почек

А.Б. Гольбиц¹, Е.В. Крянева¹, Н.А. Рубцова¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.Д. Каприн^{1,3}

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

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

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Александра Борисовна Гольбиц a_golbits@mail.com

Классификация кистозных образований почек по данным компьютерной томографии, позволяющая стратифицировать их в зависимости от риска малигнизации, была создана М.А. Bosniak в 1986 г. и модифицирована в 1994 г. За время, прошедшее с момента публикации последней версии, разными группами исследователей неоднократно проводился обобщенный анализ результатов применения предложенной классификации. С учетом полученной информации, выявившей ряд ограничений и недостатков применяемого ранее способа систематизации кистозных образований почек, а также в связи с развитием методов медицинской визуализации были сформулированы обновленные алгоритмы диагностики, послужившие базой для классификации Bosniak 2019. Ожидается, что использование классификации Bosniak 2019 позволит оптимизировать стратификацию очагов кистозной структуры и уменьшить количество удаляемых доброкачественных образований. Классификация Bosniak 2019 может быть применена в качестве основы будущих исследований для дальнейшего совершенствования классификации и ее конгруэнтности требованиям клинических специалистов.

Ключевые слова: классификация Bosniak 2019, кистозное образование почки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, алгоритм диагностики

Для цитирования: Гольбиц А.Б., Крянева Е.В., Рубцова Н.А. и др. Классификация Bosniak 2019: обновленные алгоритмы диагностики кистозных образований почек. Онкоурология 2021;17(4):165–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-165-175.

Bosniak classification version 2019: updated algorithms for the diagnosis of cystic renal masses

A.B. Golbits¹, E.V. Kryaneva¹, N.A. Rubtsova¹, B.Ya. Alekseev^{1,2}, A.D. Kaprin^{1,3}

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

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

³Medical Institute; Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Aleksandra Borisovna Golbits a_golbits@mail.com

The classification of cystic renal masses according to computed tomography data, which allows to stratify them depending on the risk of malignancy, was created by M.A. Bosniak in 1986 and modified in 1994. Various groups of researchers have carried out meta-analysis based on the results of applying the proposed classification during the time that has passed since the publication of the last version. Taking into account the information received, which revealed a number of limitations and disadvantages of the previously used method for systematizing renal cystic masses, as well as in connection with the development of medical imaging methods, updated diagnostic algorithms were formulated, which served as the basis for the Bosniak 2019 classification. It is expected that the use of Bosniak 2019 will optimize stratification renal lesions of the cystic structure and reduce the number of removed benign tumors, can be used as a basis for the future research to further improve the classification and its congruence with the requirements of clinical specialists.

Key words: Bosniak classification version 2019, cystic renal masses, computed tomography, magnetic resonance imaging, algorithm for the diagnosis

For citation: Golbits A.B., Kryaneva E.V., Rubtsova N.A. et al. Bosniak classification version 2019: updated algorithms for the diagnosis of cystic renal masses. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):165–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-165-175.

Введение

Классификация Bosniak была предложена более 30 лет назад для стратификации риска малигнизации кистозных образований почек по данным компьютерной томографии (КТ) [1].

В первой версии системы Bosniak, опубликованной в 1986 г., все образования кистозной структуры, за исключением изменений инфекционного и воспалительного генеза, были разделены на 4 категории, определяющие тактику ведения пациента: образования категорий I–II не требовали динамического наблюдения, наличие изменений категорий III–IV определяло необходимость хирургического лечения [1].

В 1994 г. была опубликована модифицированная версия классификации Bosniak, согласно которой кисты, относящиеся к категориям I и II, не требуют какого-либо лечения, образования категории IIF (Follow-up) являются основанием для проведения динамического контроля, кистозные образования категорий III и IV требуют выбора хирургической стратегии, за исключением случаев наличия у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, когда оптимальной тактикой ввиду высокого риска постоперационных осложнений представляется активное наблюдение [2]. При этом в определении возможности консервативной тактики ведения пациентов с образованиями почек категории Bosniak III и, в некоторых случаях, категории IV решающее значение имеет оценка степени риска развития хронической болезни почек при выборе хирургического метода лечения или вероятность прогрессирования заболевания и нерезектабельности опухолевого процесса при динамическом наблюдении [3].

В 2012 г. М.А. Bosniak опубликовал обобщенный анализ результатов применения предложенной ранее классификации [4]. Проведенный метаанализ установил, что все образования почек, отнесенные к категориям Bosniak I и II, являлись доброкачественными, образования категории Bosniak IV соответствовали злокачественным опухолям. Образования, классифицируемые как IIF, имели преимущественно доброкачественный характер, тогда как при гистологическом исследовании после резекций и нефрэктомий по поводу образований Bosniak III в равной степени был установлен злокачественный и доброкачественный характер, в связи с чем данную категорию стали относить к «изменениям неопределенного характера».

Несмотря на широкое внедрение стандартизированных подходов и наличие унифицированной системы оценки в диагностике новообразований почек, сохраняются определенные сложности в выявлении почечно-клеточного рака (ПКР), что может быть обусловлено правильностью применения самой классификации в отношении очагов гетерогенной структуры, а также субъективностью выбора узлов, подлежащих резекции [4]. Наиболее частой причиной некорректного отнесения опухолевых образований к категории Bosniak I являются погрешности методики сканирования и, как следствие, — низкое качество изображений [5, 6].

Схожая ситуация отмечается для выявленных среди образований категории Bosniak II злокачественных опухолей [7, 8], истинная распространенность которых очень низкая (1 %) и является статистически незначимой. Исключение составляют кистозные очаги в почках у пациентов с синдромом фон Гиппеля—Линдау, наследственным лейомиоматозом и другими синдромами, ассоциированными с ПКР. Любые кистозные опухоли почек у таких пациентов, как правило, являются злокачественными либо обладают высоким риском малигнизации [9].

Количество описанных случаев ПКР категории Bosniak IIF составило от 0 до 38 % [7, 10–13].

Около половины резецированных образований Bosniak III являлись злокачественными, частота варьировала от 25 до 100 % [7, 12, 14, 15]. Однако в оставшейся части случаев всех удаленных опухолей категории Bosniak III, которые оказались доброкачественными, операции можно было избежать.

Образования категории Bosniak IV являются преимущественно злокачественными (около 90 % случаев), однако в отдельных публикациях частота малигнизированных процессов составляет от 56 до 100 % [7, 12, 13, 15, 16].

Помимо сложностей в дифференциальной диагностике ПКР среди кистозных образований при анализе накопленных за несколько десятилетий данных был выявлен ряд ограничений и недостатков классификации Bosniak [5, 7, 17], основными из которых являются субъективность оценки ввиду отсутствия в отношении ряда параметров четких количественных критериев и, как следствие, значительные расхождения при стратификации образований, а также различная диагностическая ценность используемых признаков.

Одно и то же кистозное образование почки может быть отнесено рентгенологами к разным категориям Bosniak [18, 19], что было отмечено самим автором классификации при публикации ее исходной версии (1986) [2]. Однако М.А. Bosniak полагал, что по мере накопления опыта будет уменьшаться количество расхождений при оценке новообразований, что впоследствии подтвердилось [6, 18–21]. Тем не менее в обзоре литературы 2017 г. [22], объединившем данные 8 исследований, посвященных анализу расхождений рентгенологических заключений, было показано, что сообщаемые значения в большинстве случаев совпадали только в отношении образований категорий Bosniak I и IV. При оценке кистозных очагов категорий Bosniak II, IIF и III результаты значительно разнились, и частота расхождений варьировала от 6 до 75 %, что, по мнению авторов, было значимой погрешностью [7] и, в свою очередь, продиктовало необходимость дальнейшего усовершенствования системы унифицированной оценки кистозных образований почек.

Таким образом, основанием для пересмотра классификации Bosniak послужила необходимость усовершенствования критериев дифференциальной диагностики кистозных образований почек по данным медицинской визуализации, что в перспективе позволит сократить количество хирургических вмешательств у пациентов с доброкачественными новообразованиями.

Классификация Bosniak, версия 2019

Новые критерии и методологические особенности оценки кистозных образований почек

Уточнение терминов «кистозное образование» и «киста».

Согласно новой классификации Bosniak 2019 термин «киста» предлагается применять только для обозначения образований, относимых к категориям I и II [4]. Для новообразований других категорий рекомендуется использовать определение «кистозные образования», так как термин «образование» обладает более широким смысловым диапазоном и включает как неопластические, так и неопухолевые процессы, в то время как понятие «киста» указывает на доброкачественную природу выявленных изменений. Следует также избегать таких определений, как «сложная киста» и «осложнившаяся киста», которые не позволяют четко стратифицировать выявленные изменения и затрудняют выбор дальнейшей тактики действий.

К кистозным рекомендовано относить образования, структура которых менее чем на 25 % состоит из тканей, измеримо накапливающих контрастное вещество (КВ) [4, 22–24].

Введение количественного определения для термина «кистозное образование» обусловлено попыткой свести к минимуму случаи включения солидных

опухолей с кистозными зонами и участками некроза в категорию Bosniak IV.

Обновление критериев оценки контрастного усиления стенок и септ. Важность пересмотра критерия измеримого контрастного усиления септ или капсулы обусловлена тем, что в ряде случаев именно этот параметр является решающим для отнесения образований с низким злокачественным потенциалом к категориям Bosniak III и IV, требующих выбора хирургической стратегии.

По данным опубликованных работ, измерение контрастного усиления стенки или перегородки как независимого предиктора злокачественности не подтверждено [4, 25, 26]. В пользу этого предположения служит накопление КВ тонкой капсулой или септой в группе доброкачественных или потенциально доброкачественных образований категорий Bosniak I–IIF.

В последней версии классификации контрастное усиление стенок и септ не относится к признакам, требующим обязательного анализа, и не является значимым фактором при определении категории образования [4].

Особенности оценки контрастного усиления мягкотканых структур. Оценка контрастного усиления при КТ определяется посредством измерения плотности в зоне интереса, при этом положительным результатом считается повышение плотности на 20 HU или более [27]. При повышении плотности в анализируемом участке на постконтрастных томограммах по сравнению с нативными изображениями менее чем на 10 HU считается, что оцениваемое образование не накапливает КВ, при повышении плотности на 10–19 HU оно трактуется как «псевдонакопление» и требует уточнения другими методами. Альтернативой КТ с контрастным усилением является магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой анализируется изменение интенсивности сигнала на постконтрастных изображениях по сравнению с нативными [28], также применяется методика субтракции, позволяющая более точно выполнить оценку накопления КВ [27, 29, 30].

Если оцениваемый участок недостаточно большой для измерения и не характеризуется визуально определяемым контрастированием, предполагается, что он не накапливает КВ [4]. В обновленной классификации Bosniak не требуется количественная оценка накопления КВ, достаточно качественной, определяющей наличие явно видимого контрастирования. В случаях, когда визуальный анализ исследуемого участка не позволяет однозначно высказаться о факте контрастного усиления, следует оценить, достаточны ли размеры исследуемого объекта для измерения его плотности с помощью ROI (области интереса) [4].

Введение термина «угол протрузии». Для более точной характеристики образований категорий Bosniak III и IV вводится понятие «угол протрузии», которое отражает взаиморасположение солидных разрастаний и капсулы и/или септ (рис. 1). На практике это выражается

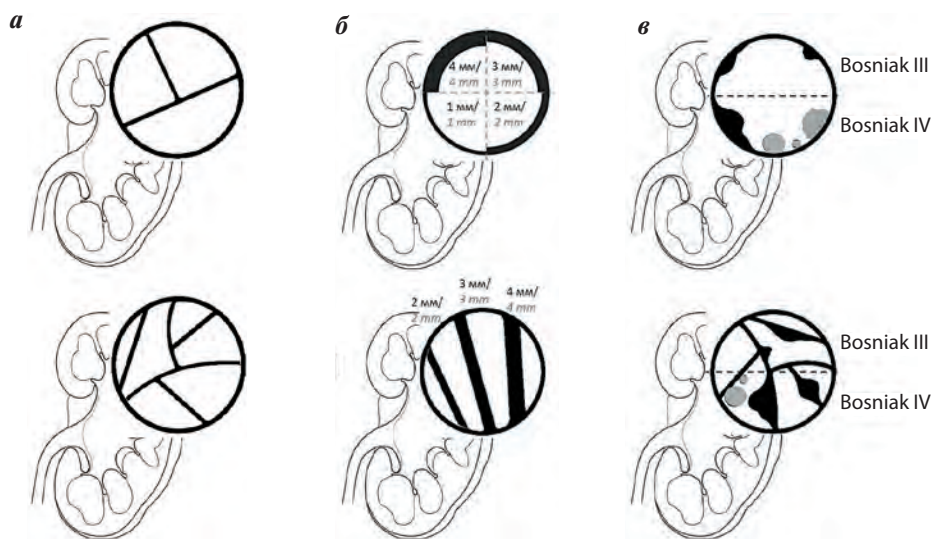


Рис. 1. Схематичное пояснение введенной уточняющей терминологии: а – единичные септы в количестве ≤ 3 , множественные – ≥ 4 ; б – тонкая перегородка или стенка толщиной ≤ 2 мм, минимально утолщенная – 3 мм, утолщенная – ≥ 4 мм; в – тонкие разрастания по стенке или перегородкам кистозных образований, на схеме изображены серым цветом с острым углом протрузии, черным цветом – с тупым углом
Fig. 1. Schematic presentation of major terminology: а – a single septa or few septa (less than 3 in number), multiple septa (4 or more); б – a thin septa or wall with a thickness of 2 mm or less, minimally thickened – 3 mm, thickened – 4 mm or more; в – solid components along the cystic wall or septa (with an acute angle protrusion – shown in gray, with an obtuse angle – in black)

следующим образом: при выявлении в узле кистозной структуры пристеночного (локализуемого по капсуле или перегородкам) мягкотканного компонента необходимо определить конфигурацию угла, образуемого солидным узлом и стенкой/перегородкой, к которой он прилежит (острый угол составляет менее 90° , тупой угол – более 90°).

Введение количественных критериев оценки септ и стенки образования. Одной из причин вариабельности рентгенологических заключений и разнящихся данных статистики злокачественных образований в каждой из категорий Bosniak является отсутствие четких критериев оценки толщины стенок и септ, а также количества последних (в версии 1994 г. для их характеристики применяются термины «тонкие», «несколько»). Уточнение терминологии с введением количественных параметров потенциально позволит уменьшить расхождения при оценке кистозных очагов категорий Bosniak IIF и III.

Согласно обновленной классификации тонкими признаются перегородки и/или капсула толщиной ≤ 2 мм, минимально утолщенными и утолщенными – 3 и ≥ 4 мм соответственно [4]. Под термином «единичные» подразумевается количество септ ≤ 3 , «множественные» – ≥ 4 (см. рис. 1).

Однако даже при наличии четких численных критериев вероятность расхождений будет сохраняться ввиду субъективности измерения как отдельно взятым специалистом в области лучевой диагностики, так и в зависимости от используемой программы для просмотра изображений. Важность вносимых изменений

заключается в том, что обозначенные количественные критерии послужат фундаментом для дальнейших исследований, оценки системы и внесения уточнений.

Особенности определения категории кистозных образований по данным КТ и МРТ. В новой версии классификации добавлены формальные магнитно-резонансные (МР) признаки, характеризующие структурные особенности кистозных образований почек (см. таблицу). По аналогии с предыдущей версией классификации при наличии у кистозного образования характеристик, соответствующих нескольким категориям Bosniak одновременно, следует присвоить наивысшую категорию из рассматриваемых. Например, киста с несколькими утолщенными перегородками, накапливающими КВ, должна быть отнесена к категории Bosniak III (утолщенные перегородки), а не II (несколько перегородок).

В таблице приведено сравнение классификации Bosniak 2019 с текущей версией. Часть модификаций основывается на принципах доказательной медицины, в то время как остальные (например, количественные определения для ранее качественно характеризующих параметров) базируются на личном опыте исследователей применения классификации Bosniak в клинической практике [4].

Поскольку по мере появления новых данных будет продолжаться совершенствование классификации, в научных работах рекомендуется ссылаться на используемую для описания кистозных образований почек версию Bosniak (например, «Классификация Bosniak, версия 2019»).

Ниже подробно приведены характеристики кистозных образований каждой категории новой версии классификации.

Bosniak I

Образования категории Bosniak I являются доброкачественными кистами, анатомически представляют собой очаги любых размеров гомогенной жидкостной структуры (0–20 HU по данным КТ, гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и гипоинтенсивные на T1-ВИ при МРТ) с четкими ровными контурами и тонкой стенкой (рис. 2). Структурные характеристики для данной категории соответствуют таковым в предыдущей версии классификации, за исключением внесенных уточнений количественного характера: термин «тонкая стенка» подразумевает, что толщина указанной структуры ≤ 2 мм, в то время как ранее для описания допустимой толщины капсулы применялись такие качественные определения, как «толщиной с волос» и «тонкая, как карандашная линия» (см. таблицу). Кроме этого, допустимо накопление КВ стенкой.

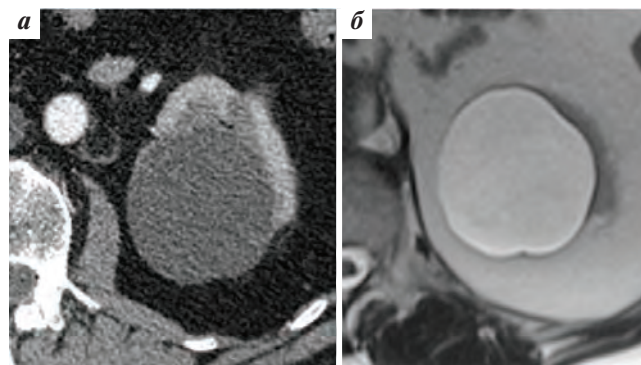


Рис. 2. Киста левой почки с гомогенным жидкостным содержимым (I Bosniak 2019): а – компьютерная томограмма, артериальная фаза; б – магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение
Fig. 2. Cyst in the left kidney with homogeneous simple fluid (I Bosniak 2019): а – CT scan, arterial phase; б – T2 weighted MRI scan

Сравнение текущей классификации Bosniak и ее обновленной версии

Comparison between the current Bosniak classification and its updated version

Категория Bosniak (тактика) Bosniak class (management)	Текущая версия классификации Bosniak Current version of the Bosniak classification	Обновленная классификация Bosniak 2019 Bosniak 2019 updated classification	
		Данные компьютерной томографии CT data	Данные магнитно-резонансной томографии MRI data
I (игнорирование, т. е. не требуется динамический контроль или удаление) I (ignored, i.e. no follow-up or treatment)	- Тонкая стенка - Однородное жидкостное содержимое - Отсутствие перегородок, кальцификации, солидного компонента - Отсутствие накопления КВ жидкостным и стенкой - Hairline-thin wall - Water attenuation - No septa, calcifications, or solid components - Nonenhancing	- Тонкая (≤ 2 мм) стенка - Жидкостное содержимое - Отсутствие перегородок, кальцификации, солидного компонента - Стенка может накапливать КВ - Thin (≤ 2 mm) wall - Homogeneous simple fluid - No septa or calcifications or solid component - The wall may enhance	
II (игнорирование, т. е. не требуется динамический контроль или удаление) II (ignored, i.e. no follow-up or treatment)	- Несколько перегородок без признаков накопления КВ; тонкие или ограниченные и несколько утолщенные кальцификации в стенке или септах - Четко отграниченные не накапливающие КВ образования с однородным высокоплотным содержанием ≤ 3 см в диаметре - Few thin septa with or without perceived (not measurable) enhancement; fine calcification or a short segment of slightly thickened calcification in the wall or septa - Homogeneously high-attenuating masses ≤ 3 cm that are sharply margined and do not enhance	- Кисты с единичными (≤ 3) тонкими (≤ 2 мм) перегородками - Септа и стенки могут накапливать КВ и содержать обызвествления любых типов - Cystic masses with thin (≤ 2 mm) and few (1–3) septa - Septa and wall may enhance; may have calcification of any type	

Категория Bosniak (тактика) Bosniak class (management)	Текущая версия классификации Bosniak Current version of the Bosniak classification	Обновленная классификация Bosniak 2019 Bosniak 2019 updated classification	
		Данные компьютерной томографии CT data	Данные магнитно-резонансной томографии MRI data
		- Гомогенные кисты с высокобелковым содержимым (плотность на нативных томограммах ≥ 70 HU) - Гомогенные не накапливающие КВ (на постконтрастных томограммах повышение плотности менее чем на 20 HU) кисты, которые могут содержать в структуре обызвествления любых типов - Гомогенные кисты плотностью от -9 до 20 HU на бесконтрастных томограммах - Гомогенные кисты плотностью 21–30 HU в венозную фазу контрастирования - Гомогенные кисты слишком малых размеров, чтобы их охарактеризовать - Homogeneous hyperattenuating (≥ 70 HU) masses at noncontrast CT - Homogeneous nonenhancing masses (density increase by less than 20 HU on post-contrast CT scans), may have calcification of any type - Homogeneous masses -9 to 20 HU at noncontrast CT - Homogeneous masses 21 to 30 HU at venous phase CT - Homogeneous low-attenuation masses that are too small to characterize	- Гомогенные кисты с гиперинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на доконтрастных T2-ВИ (схоже с ликвором) - Гомогенные кисты с гиперинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на доконтрастных T1-ВИ (интенсивность магнитно-резонансного сигнала в 2,5 раза выше, чем от паренхимы почки) - Homogeneous masses markedly hyperintense at T2-weighted imaging (similar to CSF) at noncontrast MRI - Homogeneous masses markedly hyperintense at T1-weighted imaging (approximately $\times 2.5$ normal parenchymal signal intensity) at noncontrast MRI
IIФ (динамическое наблюдение через 6 мес, 1 год и далее 1 раз в год в течение 5 лет) IIФ (follow-up by imaging at 6 months and 12 months, then annually for a total of 5 years to assess for morphologic change)	- Минимальное утолщение или более 3 септ без признаков накопления КВ с возможными утолщенными или узловыми кальцификациями - Интрапаренхиматозные образования с высокоплотным содержимым, не накапливающие КВ, размерами >3 см - Minimally thickened or more than a few thin septa with or without perceived (not measurable) enhancement that may have thick or nodular calcification - Intrarenal nonenhancing hyperattenuating renal masses >3 cm	Кистозные образования с ровной минимально утолщенной (3 мм) накапливающей КВ стенкой, ИЛИ с ровной минимально утолщенной (3 мм) накапливающей КВ одной и более септой, ИЛИ с множественными (≥ 4) тонкими (≤ 2 мм) перегородками, накапливающими КВ Cystic masses with a smooth minimally thickened (3 mm) enhancing wall, OR smooth minimal thickening (3 mm) of one or more enhancing septa, OR many (≥ 4) smooth thin (≤ 2 mm) enhancing septa	Кистозное образование с неоднородным гиперинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на доконтрастных T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани Cystic masses that are heterogeneously hyperintense at unenhanced fat-saturated T1-weighted imaging
III (удаление) III (treatment)	Утолщенная или неравномерная стенка или септы с измеримым накоплением КВ Thickened or irregular walls or septa with measurable enhancement	Одна накапливающая КВ септа или более толщиной ≥ 4 мм ИЛИ неравномерное утолщение (≤ 3 мм с тупым углом протрузии) стенки или перегородки One or more enhancing thick (≥ 4 mm width) OR enhancing irregular (displaying ≤ 3 mm obtusely margined convex protrusion[s]) walls or septa	
IV (удаление) IV (treatment)	Мягкотканый компонент (т. е. узел) с измеримым накоплением КВ Soft-tissue components (ie, nodule[s]) with measurable enhancement	Один узел или более с накоплением КВ толщиной ≥ 4 мм с тупым углом протрузии или любого размера с острым углом протрузии One or more enhancing nodule(s) (≥ 4 mm convex protrusion with obtuse margins, or a convex protrusion of any size that has acute margins)	

Примечание. КВ — контрастное вещество; ВИ — взвешенное изображение.

Note. CA — contrast agent; WI — weighted image.

Bosniak II

К новообразованиям категории Bosniak II относят доброкачественные кисты, не включенные в категорию Bosniak I, и образования слишком малых размеров для оценки.

В обновленную классификацию входят 6 типов доброкачественных кист, 2 из которых были перенесены из предыдущей версии с некоторой модификацией их характеристик (см. таблицу). Все образования этой категории характеризуются четкими ровными контурами и тонкими (≤ 2 мм) ровными стенками.

- Кисты с единичными (≤ 3) тонкими (≤ 2 мм) перегородками с наличием/отсутствием в них кальцинатов любого типа (рис. 3).

Ранее к этой категории были отнесены жидкостные образования с единичными тонкими перегородками, в которых могли визуализироваться мелкие кальцилаты или обызвествления неравномерной толщины.

- Кисты с белковым содержимым, представленные гомогенными образованиями плотностью ≥ 70 HU на нативных томограммах, не накапливающими

КВ [31], определяемыми при МРТ как очаги однородной структуры с гиперинтенсивным (в 2,5 раза выше относительно коркового вещества почки) МР-сигналом на доконтрастных T1-ВИ вне зависимости от размеров (см. рис. 3).

Ранее к этой группе были отнесены образования аналогичных рентгенологических характеристик размерами ≤ 3 см.

- Кисты гомогенной структуры, не накапливающие КВ, которые могут содержать в структуре обызвествления любых типов (при МРТ гомогенные кисты с гиперинтенсивным МР-сигналом на доконтрастных T2-ВИ (схоже с цереброспинальной жидкостью).

В новой версии классификации наличие кальцинатов любой формы считается характерным для категории Bosniak II, поскольку, по данным проведенного анализа [32], кальцификация как изолированный рентгенологический признак имеет небольшую прогностическую ценность: утолщенные и узловые кальцификаты могут выявляться как в доброкачественных, так и в злокачественных новообразованиях [33]. Однако стоит отметить, что при анализе КТ-изображений массивное обызвествление может маскировать мягкотканый компонент, для исключения которого возможно применение МРТ с субтракцией как метода, обладающего большей чувствительностью для выявления участков накопления КВ, в том числе не определяемых на фоне кальцинатов при КТ (рис. 4).

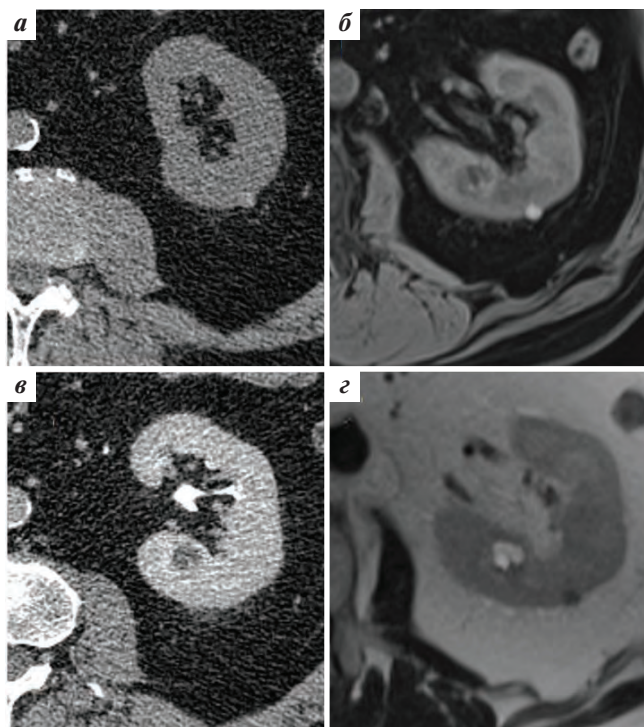


Рис. 3. Кисты левой почки (II Bosniak 2019). Киста с гомогенным высокобелковым содержимым: а — компьютерная томограмма, нативная фаза; б — магнитно-резонансная томограмма, T1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани до контрастирования; интрапаренхиматозная киста с единичными тонкими перегородками; в — компьютерная томограмма, отсроченная фаза; г — магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение

Fig. 3. Cysts in the left kidney (II Bosniak 2019). Cyst with homogeneous high-protein content: а — CT scan, native phase; б — unenhanced T1 weighted fat saturated MRI scan; intraparenchymal cyst with one thin septa; в — CT scan, delayed phase; г — T2 weighted MRI scan

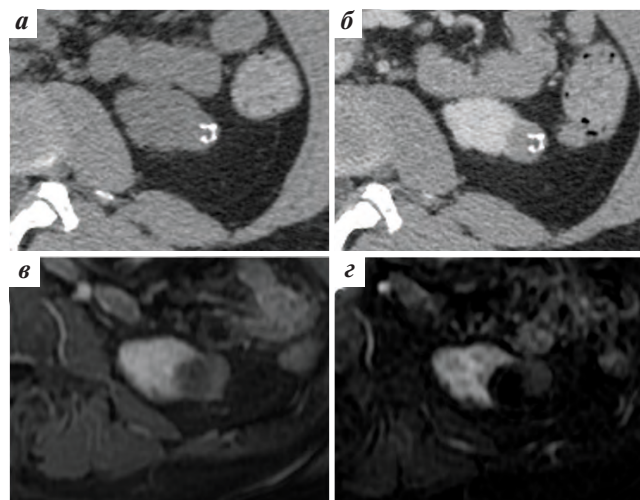


Рис. 4. Кистозное образование левой почки с зоной массивного обызвествления в структуре, за которой «маскируются» ткани, накапливающие контрастное вещество (IV Bosniak 2019): а — компьютерная томограмма, нативная фаза; б — компьютерная томограмма, венозная фаза; в — магнитно-резонансная постконтрастная томограмма, T1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани; г — магнитно-резонансная томограмма, субтракция

Fig. 4. Cystic mass in the left kidney with a zone of massive calcification in the structure with “masked” enhancing tissues (IV Bosniak 2019): а — CT scan, native phase; б — CT scan, venous phase; в — T1 weighted fat saturated post-contrast MRI scan; г — MRI scan, subtraction

- Кисты с гомогенным содержанием плотностью от -9 до 20 HU на бесконтрастных сериях.
- Гомогенные кисты плотностью $21-30$ HU в венозную фазу контрастирования.
- Гомогенные кисты слишком малых размеров. К таковым относят кисты, размеры которых не позволяют провести количественную или качественную оценку их структуры, поскольку зачастую толщина среза превышает радиус образования [34, 35].

Bosniak IIF

К категории Bosniak IIF относятся преимущественно доброкачественные кистозные образования, характеризующиеся низкой вероятностью малигнизации, поэтому подлежащие динамическому наблюдению. Контрольные исследования должны выполняться через 6 мес, 1 год и далее ежегодно в течение 5 лет [4]. В случае изменения структуры оцениваемого новообразования в процессе наблюдения неопластическому узлу присваивается более высокая категория по классификации Bosniak и выполняется его удаление. Согласно обновленной версии классификации увеличение размера кистозного образования категории Bosniak IIF не является признаком злокачественного процесса и подразумевает дальнейший динамический контроль [4]. Если за период наблюдения 5 лет изменений не отмечено, исследуемое образование следует расценивать как доброкачественное, не требующее инвазивных манипуляций и дополнительного контроля.

В обновленной версии классификации сохраняются исходные качественные характеристики кистозных образований: четко отграниченные, с тонкими перегородками, количеством «более чем несколько» или с минимально утолщенной стенкой или ≥ 1 перегородкой. Однако вводятся терминологические уточнения относительно количества септ с заменой «более чем несколько» на «множественные» (≥ 4) и характеристик толщины стенки и септ (см. Новые критерии и методологические особенности оценки кистозных образований почек) (рис. 5).

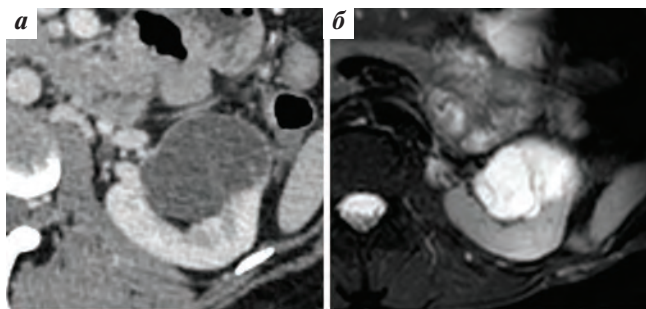


Рис. 5. Кистозное образование левой почки с множественными тонкими перегородками (IIF Bosniak 2019): а — компьютерная томограмма, венозная фаза; б — магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани до контрастирования
Fig. 5. Cystic mass in the left kidney with multiple thin septa (IIF Bosniak 2019): а — CT scan, venous phase; б — unenhanced T2 weighted fat saturated MRI scan

Согласно классификации Bosniak 2019 стенки или перегородки кистозного образования описываемой категории характеризуются накоплением КВ.

В обновленной версии классификации к категории Bosniak IIF также относят кистозные образования, имеющие неоднородный гиперинтенсивный МР-сигнал на бесконтрастных T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (см. рис. 5).

Bosniak III

В связи с высоким количеством резецируемых доброкачественных образований, стратифицированных как Bosniak III, характеристики этой категории были пересмотрены и дополнены уточненными критериями оценки.

Качественные критерии кистозных образований Bosniak III в обновленной версии классификации сохраняются прежними. Это наличие равномерно/неравномерно утолщенных стенок или одной/нескольких перегородок без узловых разрастаний, накапливающих КВ (см. таблицу).

В обновленной классификации термин «утолщенная» означает размер ≥ 4 мм, «неравномерное» — очаговые или диффузные экзофитные утолщения размером ≤ 3 мм с тупым углом протрузии со стенкой или септами (рис. 6).

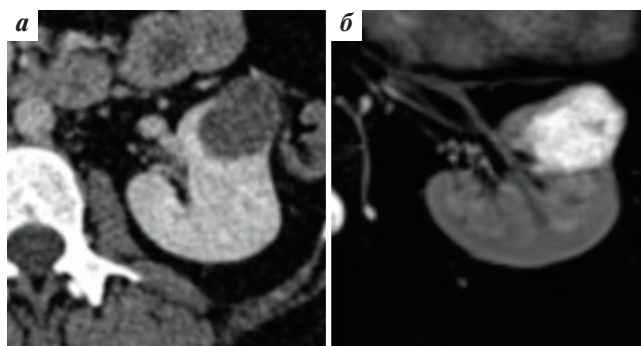


Рис. 6. Кистозное образование левой почки с единичной неравномерно утолщенной перегородкой до 3 мм (III Bosniak 2019): а — компьютерная томограмма, венозная фаза; б — магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани до контрастирования

Fig. 6. Cystic mass in the left kidney with a single enhancing irregular thickened septa up to 3 mm (III Bosniak 2019): а — CT scan, venous phase; б — unenhanced T2 weighted fat saturated MRI scan

Bosniak IV

Образования категории Bosniak IV являются злокачественными [7] и содержат один или несколько солидных узлов, накапливающих КВ (см. таблицу). Классификация Bosniak 2019 определяет «узел» как очаговый выпуклый опухолевый компонент любого размера, накапливающий КВ, имеющий острый угол протрузии со стенкой или перегородками или размером ≥ 4 мм [36] с тупым углом протрузии с капсулой или септами (рис. 7).

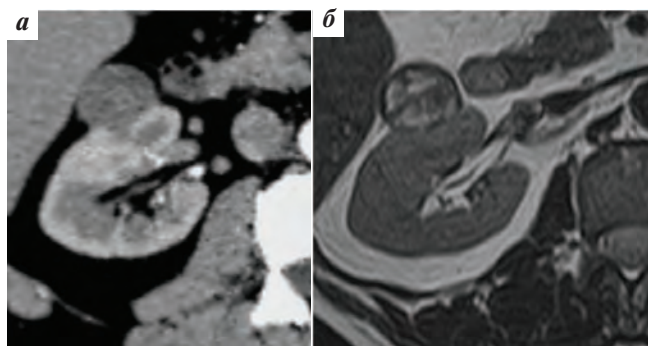


Рис. 7. Кистозное образование правой почки неоднородной структуры за счет наличия единичных перегородок с пристеночными солидными разрастаниями толщиной 4–5 мм с тупым углом протрузии (IV Bosniak 2019): а – компьютерная томограмма, артериальная фаза; б – магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение
Fig. 7. Cystic mass in the right kidney with a heterogeneous structure caused by few septa with 4–5 mm convex protrusion with obtuse margins (IV Bosniak 2019): а – CT scan, arterial phase; б – T2 weighted MRI scan

Недостатки классификации Bosniak, не устраненные в версии 2019

Несмотря на совершенствование классификации Bosniak и внесение уточнений в терминологию, некоторые вопросы оценки кистозных образований почек остаются нерешенными.

Неясная прогностическая ценность отдельных характеристик кистозных образований

Согласно классификации Bosniak наличие в структуре кистозных образований множественных и/или утолщенных перегородок, накапливающих КВ, ассоциировано с более высокой вероятностью малигнизации, чем визуализация единичных и/или тонких септ, однако статистических данных, подтверждающих истинность этого предположения, не представлено.

Кроме этого, остается неизученным вопрос корреляции риска малигнизации с изначальными анатомическими характеристиками и изменениями при динамическом наблюдении: имеет ли значение постепенное увеличение толщины стенок и/или перегородок, либо существует некий переломный момент, когда в случае превышения определенных численных значений можно будет однозначно говорить об опухолевой природе образования.

Также требует проведения дополнительных исследований оценка значимости рентгенологических характеристик в определении агрессивности рака почки. Например, общий объем васкуляризованного солидного компонента может быть наиболее чувствительным индикатором при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований

(и в случаях, если опухоль злокачественная, позволяет охарактеризовать ее биологический потенциал).

Размер и темпы роста образования не учитываются в классификации Bosniak

На сегодняшний день не существует порогового значения для изначального размера и темпа роста образования, позволяющих однозначно дифференцировать доброкачественный узел и злокачественный или медленно развивающийся процесс и агрессивный.

Маленькие образования почек могут быть злокачественными, а большие — доброкачественными. Однако, чем меньше объем кисты, тем больше вероятность, что она доброкачественная [7, 37–42]. По данным I.G. Schoots и соавт., размер новообразования коррелирует с вероятностью прогрессирования, а небольшие очаги характеризуются более медленным ростом по сравнению с образованиями больших размеров [7, 42]. Однако, поскольку целью системы Bosniak является предположить вероятность рака, а не его злокачественный потенциал, в классификации не представлены различия между клинически значимыми агрессивными формами ПКР и его вялотекущими видами.

При изучении кистозных опухолей было выявлено, что к основному прогностическому критерию при динамическом наблюдении относится не общее увеличение размера, а изменение структуры или рост солидного компонента [7].

Тем не менее вопрос включения в классификацию размера образования или скорости роста остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Предлагаемая обновленная версия классификации Bosniak остается системой определения злокачественности кист и кистозных образований с учетом их структурных особенностей без обязательного следования рекомендациям по тактике ведения пациентов. Система Bosniak не предусматривает зависимости применяемой лечебной стратегии от факторов, отличных от анатомических характеристик опухолевого узла, в том числе от темпов роста образования, соматического статуса пациента, ожидаемой продолжительности жизни, рисков резистентности к терапии, которые обязательны для корректного выбора тактики ведения больных.

Предлагаемое обновление призвано за счет введения четких количественных критериев и включения МР-характеристик объективизировать стратификацию образований кистозной структуры, а также может быть применено в качестве основы будущих исследований для дальнейшего усовершенствования классификации и ее конгруэнтности требованиям клинических специалистов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986;158(1):1–10. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510019.
- Bosniak M.A. Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak Classification System. *Acad Radiol* 1996;3(11):981–4. DOI: 10.1016/s1076-6332(96)80221-2.
- Sun M., Trinh Q.D., Bianchi M. et al. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61(4):725–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.047.
- Silverman S.G., Pedrosa I., Ellis J.H. et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology* 2019; 292(2):475–88. DOI: 10.1148/radiol.2019182646.
- Graumann O., Osther S.S., Osther P.J. Characterization of complex renal cysts: a critical evaluation of the Bosniak classification. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(2):84–90. DOI: 10.3109/00365599.2010.533695.
- Warren K.S., McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005;95(7):939–42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05442.x.
- Schoots I.G., Zaccari K., Hunink M.G., Verhagen P.C.M.S. Bosniak classification for complex renal cysts reevaluated: a systematic review. *J Urol* 2017;198(1):12–21. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.160.
- Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H. et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27(6):2239–47. DOI: 10.1007/s00330-016-4631-9.
- Wang S.S., Gu Y.F., Wolff N. et al. Bap1 is essential for kidney function and cooperates with Vhl in renal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(46):16538–43. DOI: 10.1073/pnas.1414789111.
- Smith A.D., Carson J.D., Sirous R. et al. Active surveillance *versus* nephron-sparing surgery for a Bosniak IIF or III renal cyst: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212(4):830–8. DOI: 10.2214/AJR.18.20415.
- Hindman N.M., Hecht E.M., Bosniak M.A. Follow-up for Bosniak category 2F cystic renal lesions. *Radiology* 2014;272(3):757–66. DOI: 10.1148/radiol.14122908.
- Hindman N.M. Cystic renal masses. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(6):1020–34. DOI: 10.1007/s00261-016-0761-4.
- Smith A.D., Remer E.M., Cox K.L. et al. Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. *Radiology* 2012;262(1):152–60. DOI: 10.1148/radiol.11110888.
- Smith A.D., Allen B.C., Sanyal R. et al. Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(5):W550–6. DOI: 10.2214/AJR.14.13149.
- Moussessian P.N., Yamauchi F.I., Mussi T.C., Baroni R.H. Malignancy rate, histologic grade, and progression of Bosniak category III and IV complex renal cystic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(6):1285–90. DOI: 10.2214/AJR.17.18142.
- O'Malley R.L., Godoy G., Hecht E.M. et al. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol* 2009;182(3):1091–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.046.
- Weibl P., Klatte T., Waldert M., Remzi M. Complex renal cystic masses: current standards and controversies. *Int Urol Nephrol* 2012;44(1):13–8. DOI: 10.1007/s11255-010-9864-y.
- Siegel C.L., McFarland E.G., Brink J.A. et al. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(3):813–8. DOI: 10.2214/ajr.169.3.9275902.
- Graumann O., Osther S.S., Karstoft J. et al. Bosniak classification system: inter-observer and intra-observer agreement among experienced urologists. *Acta Radiol* 2015;56(3):374–83. DOI: 10.1177/0284185114529562.
- El-Mokadem I., Budak M., Pillai S. et al. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts ($\geq$ Bosniak category IIF). *Urol Oncol* 2014;32(1):24.e21–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.08.018.
- Ferreira A.M., Reis R.B., Kajiwa P.P. et al. MRI evaluation of complex renal cysts using the Bosniak classification: a comparison to CT. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(10):2011–9. DOI: 10.1007/s00261-016-0797-5.
- Corica F.A., Iczkowski K.A., Cheng L. et al. Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: a study of 24 cases with long-term followup. *J Urol* 1999;161(2):408–11. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)61903-7.
- Webster W.S., Thompson R.H., Cheville J.C. et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;70(5):900–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.05.029.
- Jhaveri K., Gupta P., Elmi A. et al. Cystic renal cell carcinomas: do they grow, metastasize, or recur? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):W292–6. DOI: 10.2214/AJR.12.9414.
- Davenport M.S., Hu E.M., Smith A.D. et al. Reporting standards for the imaging-based diagnosis of renal masses on CT and MRI: a national survey of academic abdominal radiologists and urologists. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42(4):1229–40. DOI: 10.1007/s00261-016-0962-x.
- Hu E.M., Zhang A., Silverman S.G. et al. Multi-institutional analysis of CT and MRI reports evaluating indeterminate renal masses: comparison to a national survey investigating desired report elements. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(12):3493–502. DOI: 10.1007/s00261-018-1609-x.
- Silverman S.G., Israel G.M., Herts B.R., Richie J.P. Management of the incidental renal mass. *Radiology* 2008;249(1):16–31. DOI: 10.1148/radiol.2491070783.
- Ho V.B., Allen S.F., Hood M.N., Choyke P.L. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology* 2002;224(3):695–700. DOI: 10.1148/radiol.2243011048.
- Tappouni R., Kissane J., Sarwani N. et al. Pseudo-enhancement of renal cysts: influence of lesion size, lesion location, slice thickness, and number of CT detectors. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(1):133–7. DOI: 10.2214/AJR.10.6057.
- Pedrosa I., Sun M.R., Spencer M. et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008;28(4):985–1003. DOI: 10.1148/rg.284065018.
- Society of Abdominal Radiology Disease-Focused Panel on Renal Cell Carcinoma. Available at: <https://abdominalradiology.org/wp-content/uploads/2020/11/RCC.CTprotocolsfinal-7-15-17.pdf> CTprotocolsfinal-7-15-17.pdf. Released July 15, 2017. Accessed October 23, 2018.
- Bauman T.M., Potretzke A.M., Wright A.J. et al. Partial nephrectomy for presumed renal-cell carcinoma: incidence, predictors, and perioperative outcomes of benign lesions. *J Endourol* 2017;31(4):412–7. DOI: 10.1089/end.2016.0667.
- Israel G.M., Bosniak M.A. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology* 2003;226(1):47–52. DOI: 10.1148/radiol.2261011704.
- O'Connor S.D., Silverman S.G., Ip I.K. et al. Simple cyst-appearing renal masses at unenhanced CT: can they be presumed to be benign? *Radiology* 2013;269(3):793–800. DOI: 10.1148/radiol.13122633.
- Shannon C.E. Communication in the presence of noise. *Proc IEEE* 1998;86(2):447–57. DOI: 10.1109/JPROC.1998.659497.
- Adey G.S., Pedrosa I., Rofsky N.M. et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology*

- 2008;71(1):47–51.
DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.016.
37. Chandrasekar T., Ahmad A.E., Fadaak K. et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199(3):633–40. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.078.
38. Volpe A., Panzarella T., Rendon R.A. et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100(4):738–45. DOI: 10.1002/cncr.20025.
39. Chawla S.N., Crispin P.L., Hanlon A.L. et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175(2):425–31. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00148-5.
40. Han H.H., Choi K.H., Oh Y.T. et al. Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification. *Yonsei Med J* 2012;53(4):729–33. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.4.729.
41. Ficarra V., Novara G., Galfano A. et al. Application of TNM, 2002 version, in localized renal cell carcinoma: is it able to predict different cancer-specific survival probability? *Urology* 2004;63(6):1050–4. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.024.
42. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395–400. DOI: 10.1097/01.ju.0000035885.91935.d5.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

A.B. Golbits: article writing, preparing of illustrations, reviewing of publications of the article's theme;
E.V. Kryaneva, N.A. Rubtsova: article writing, preparing of illustrations;
B.Ya. Alekseev: reviewing of publications of the article's theme;
A.D. Kaprin: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Гольбиц / A.B. Golbits: <https://orcid.org/0000-0002-4030-3212>
Е.В. Крянева / E.V. Kryaneva: <https://orcid.org/0000-0002-9474-1074>
Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.08.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 18.08.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.

Роже Гиймен, Эндрю Виктор Шалли, Розалин Сасмен Ялоу

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

Исследования по физиологии различных активных веществ в 50-х годах прошлого века привели к открытию новых пептидов, которые были названы рилизинг-факторами, или рилизинг-гормонами. Природа этих веществ была изучена Роже Гийменом и Эндрю Виктором Шалли. В течение нескольких лет был выделен, секвенирован и синтезирован лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон. Открытие этих ученых заложило основы современных исследований гипоталамуса. Опыт исследований на животных быстро был перенесен на людей и применен в клинической практике. Американский исследователь Розалин Сасмен Ялоу использовала радиоизотопы для измерения объема крови, изучения распределения сывороточных белков в тканях тела и диагностики заболеваний щитовидной железы. Впоследствии был разработан радиоиммунологический метод, включающий использование радиоактивных веществ для измерения содержания различных веществ в плазме крови и других тканях организма. Розалин Ялоу в 1977 г. была присуждена половина Нобелевской премии по физиологии и медицине «за развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов». Вторая часть этой премии была разделена между Роже Гийменом и Эндрю Шалли за аналогичную работу по изучению гормонов в головном мозге за открытие, касающееся «выработки пептидных гормонов в мозге». Врачи всего мира используют открытия выдающихся ученых, которые позволяют продлить жизнь и улучшить ее качество миллионам больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: Нобелевская премия, физиология, патогенез, пептид, гипофиз, лютеинизирующий гормон, рилизинг-фактор, радиоиммунологический метод

Для цитирования: Карякин О.Б. Роже Гиймен, Эндрю Виктор Шалли, Розалин Сасмен Ялоу. Онкоурология 2021;17(4): 176–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-176-180.

Roger Guillemin, Andrew Victor Schally, Rosalyn Sussman Yalow

О.Б. Карякин

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

Research into the physiology of active substances in the 50s of the last century led to the discovery of new peptides, which were named releasing factors, or releasing hormones. The nature of these substances was studied by Roger Guillemin and Andrew Victor Schally. Within a few years, the luteinizing hormone-releasing hormone was isolated, sequenced and synthesized. This discovery laid the ground for modern research on the hypothalamus. Results of animal studies were quickly translated to humans and found their use in clinical practice. The American researcher Rosalyn Sussman Yalow used radioisotopes to measure the volume of circulating blood and to study the distribution of serum proteins in body tissues, as well as to diagnose diseases of the thyroid. Subsequently, a radioimmunological method was developed, including the use of radioactive agents to track various substances in the blood plasma and other tissues. In 1977, Rosalyn Yalow was awarded half of the Nobel Prize in Physiology and Medicine “for the development of radioimmunological methods for the determination of peptide hormones”. Another part of this award was shared by Roger Guillemin and Andrew Schally for a similar research on brain hormones related to “the production of peptide hormones in the brain”. Doctors around the world use the discoveries of these outstanding scientists to improve the quality of life and increase the life expectancy in millions of patients with prostate cancer.

Key words: Nobel Prize, physiology, pathogenesis, peptide, pituitary gland, luteinizing hormone, releasing factor, radioimmunological method

For citation: Karyakin O.B. Roger Guillemin, Andrew Victor Schally, Rosalyn Sussman Yalow. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):176–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-176-180.

Роже Гиймен родился 11 января 1924 г. в Дижон (Франция). Окончил медицинскую школу Лионского университета в 1949 г., затем изучал эндокринологию в Институте экспериментальной медицины и хирургии Монреальского университета, получил степень доктора философии в 1953 г. и впоследствии стал ассистентом профессора в Медицинском колледже Бейлора в Хьюстоне (Техас, США).

В 1969 г. Гиймен сделал свое первое открытие. Несмотря на то что исследователи давно подозревали, что мозг контролирует функцию эндокринных желез, было неизвестно, как эти взаимодействия происходят во всем организме. Предполагалось, что гипоталамус выделяет вещество, которое активирует железы, но доказательств этому не было.

После манипуляций с мозгом у 1,5 млн овец группа Гиймена в конечном итоге выделила молекулу TRF (тиреотропин-релизинг-фактор), которая контролирует все функции щитовидной железы. В последующие годы Гиймен и его коллеги выделили из гипоталамуса другие молекулы, контролирующие все функции гипофиза, например GnRH, гипоталамический гормон, который заставляет гипофиз высвобождать гонадотропины, запускающие высвобождение гормонов из яичек или яичников. Это открытие привело к прогрессу в лечении бесплодия, а также рака предстательной железы.

В 1970 г. Гиймен возглавил созданные лаборатории нейроэндокринологии в Институте Солка, где он и его группа открыли соматостатин, который регулирует деятельность гипофиза и поджелудочной железы и клинически используется для лечения опухолей гипофиза. Он сконцентрировал внимание на изучении недавно открытых видов нейропептидов (пептидов, действующих в нервных синапсах гипоталамуса и других участков мозга): эндорфинов и энкефалинов. Гиймен был одним из первых, кто выделил эндорфины, молекулы мозга, действующие как естественные опиаты. Его работа с факторами клеточного роста (факторами роста фибробластов, FGF) привела к распознаванию множества физиологических функций и механизмов развития таких молекул, как ингибины и активины.

Обладатель многочисленных наград Роже Гиймен совместно с Эндрю Виктором Шалли в 1977 г. разделили с Розалин Сасмен Ялоу Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытия, связанные с секрецией пептидных гормонов мозга».

Он является членом Национальной академии наук и Американской академии искусств и наук и получил премию Ласкера в области фундаментальных наук и Национальную научную медаль США. Был выбран

в Почетный зал Национального института здоровья детей и развития человеческого потенциала (NICHD) за исключительный вклад в развитие знаний и улучшение здоровья матери и ребенка и внесен Институтом научной информации в список самых часто цитируемых ученых 1981–1999 гг. В качестве временного президента Института Солка в 2007–2009 гг. Гиймен сыграл важную роль в доставке художественных экспонатов, выполняя видение Джонаса Солка о создании объекта, сочетающего науку и искусство.

В 2015 г. Гиймен был удостоен высшей награды Франции — звания командора ордена Почетного легиона.

Эндрю Виктор Шалли родился 20 ноября 1926 г. в Вильно (Польша). Во время Второй мировой войны Шалли пришлось покинуть Польшу и жить в Румынии. В 1945 г. он переехал в Великобританию, где получил образование.

С 1950 г. Шалли работал в Национальном институте медицинских исследований (NIMR) в Лондоне (Великобритания). В мае 1952 г. он переехал в Монреаль (Канада), в Университете Макгилла в 1957 г. получил докторскую степень по эндокринологии. В том же году он уехал в США, где до 1962 г. работал в Медицинском колледже Университета Бейлора в Хьюстоне (Техас). В Университете Бейлора Шалли стал доцентом кафедры физиологии и старшим научным сотрудником Службы общественного здравоохранения США.

В 1962 г. получает гражданство США. В том же году Администрация ветеранов (VA) назначила Шалли главным исследователем гипоталамуса. В декабре 1962 г. он стал руководителем эндокринной и полипептидной лабораторий в больнице штата Вирджиния в Новом Орлеане и доцентом медицины в Тулейнском университете, в 1966 г. — профессором.

В 1977 г. Эндрю Шалли был удостоен Нобелевской премии по медицине вместе с Розалин Сасмен Ялоу и Роже Гийменом.

Шалли разработал новую область знаний, касающуюся контроля мозга над химией тела. Его работы были сосредоточены на методах контроля рождаемости и гормонах роста. Как и Роже Гиймен, он описал нейрогормон GnRH, который контролирует выработку фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Шалли был удостоен почетной докторской степени Ягеллонского университета в Кракове (Польша).

Гипофиз выделяет ряд гормонов, которые транспортируются с кровью в большинство желез, вырабатывающих и высвобождающих гормоны в организм. Давно известно, что центральная нервная система может модулировать эндокринные функции и, вероятно,



Роже Гиймен
Roger Guillemin



Эндрю Виктор Шалли
Andrew Victor Schally



Розалин Сасмен Ялоу (19.07.1921–30.05.2011)
Rosalyn Sussman Yalow (19.07.1921–30.05.2011)

гипоталамус выступает в качестве посредника в этом процессе. Информация передается гипофизу, который посредством своих специфических гормонов передает ее другим эндокринным железам. В 1930 г. было обнаружено, что мелкие кровеносные сосуды соединяют гипофиз с гипоталамусом и могут служить путем передачи информации от мозга к гипофизу.

К концу 1950-х годов Гиймен и Шалли независимо друг от друга смогли извлечь из гипоталамуса овец и свиней некоторые соединения, которые при введении в ткань гипофиза вызывали высвобождение его гормонов. Один экстракт заставлял гипофиз выделять адренокортикотропный гормон, второй — тиреотропный гормон (ТТГ), третий — лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон и т.д. Они назвали эти вещества релизинг-факторами, или релизинг-гормонами (RF, или RH). Так, фактор, который индуцирует высвобождение ТТГ, назывался ТТГ-RF, или TRF (тиреотропин-релизинг-фактор).

Однако природа этих гипоталамических факторов была установлена только в 1969 г. Гиймен работал с 1,5 млн фрагментов гипоталамуса овец, Шалли — с таким же количеством материала, но от свиней. Они сосредоточили свои усилия на поиске одного из высвобождающих факторов — TRF. Через несколько месяцев была воспроизведена структура TRF. Это чрезвычайно маленький пептид, состоящий из 3 аминокислот особым образом: пироглутамин—гистидин—пролин—ОН.

В том же году TRF был синтезирован группой Гиймена.

В течение следующих 2 лет лютеинизирующий гормон релизинг-гормон (LH-RH) был выделен, секвенирован и синтезирован сначала Шалли, а вскоре после этого Гийменом.

Открытия Гиймена и Шалли заложили основы современных исследований гипоталамуса. Опыт исследований на животных быстро был перенесен на людей и применен в клинической практике. Из гипоталамуса было выделено несколько новых пептидов, главным из которых, вероятно, был первый ингибитор функции гипофиза — соматостатин, снижающий выработку гормона роста гипофиза.

Как продолжение открытий Гиймена и Шалли можно рассматривать захватывающее открытие пептидов в мозге с морфиноподобной активностью — эндорфинов. Пептиды с гормоноподобной активностью также были идентифицированы в других частях мозга. Центральная нервная система все больше рассматривается как эндокринный орган, что открывает заманчивые перспективы в медицине.

Розалин Сасмен Ялоу родилась 19 июля 1921 г. в Нью-Йорке (США) в семье Симона Сасмена, владельца бумажной фабрики, и Клары (Зиппер) Ялоу. Начальное образование Розалин получила в общеобразовательных школах Бронкса, затем поступила в среднюю школу Вэлтона. В 1937 г. она была зачислена в Хантерский колледж (в настоящее время — часть Городского университета Нью-Йорка). Это было время, когда последние достижения ядерной физики вызывали всеобщий интерес.

В январе 1941 г. Ялоу получила звание бакалавра гуманитарных наук и стала первой женщиной, окончившей Хантерский колледж со степенью по физике. Через месяц Ялоу была приглашена преподавателем и зачислена аспирантом в Инженерный колледж Иллинойского университета, где оказалась единственной женщиной из 400 студентов.

Поглощенная исследовательской работой, завершившейся защитой докторской диссертации, Ялоу становится высококвалифицированным специалистом по монтажу приборов для анализа радиоактивных веществ. Этот метод она позднее ввела в медицинскую практику. В январе 1945 г. она получила степень доктора философии в Инженерном колледже Иллинойского университета. В этом же году она вернулась в Нью-Йорк, некоторое время работала в исследовательской лаборатории, затем преподавала физику будущим студентам в Хантерском колледже. Ялоу занялась организацией и оборудованием одной из первых в США радиоизотопных лабораторий. В 1950 г. она оставила место преподавателя в Хантерском колледже, чтобы посвятить все свое время работе в госпитале Бронкса.

С 1950 г. Ялоу начала работать с С.А. Берсоном, объединив свою квалификацию в области математики и физики и его знания по клинической медицине, физиологии и анатомии. Совместные научные эксперименты продолжались 23 года. Исследователи использовали радиоизотопы для измерения объема крови, изучения распределения сывороточных белков в тканях тела и диагностики заболеваний щитовидной железы. В ходе исследований сахарного диабета был разработан радиоиммунологический метод, включающий использование радиоактивных веществ для измерения содержания различных веществ в плазме крови и других тканях организма.

В то время инсулин был доступен, и Ялоу и Берсон знали, что его легко пометить радиоактивным йодом. С помощью радиоактивной метки можно измерять скорость выведения инсулина из кровеносного русла (плазмы) при сахарном диабете с помощью определения в радиоактивном счетчике радиоактивности образцов плазмы, полученных через различные промежутки времени после введения радиоактивного инсулина. Полагали, что у больных сахарным диабетом инсулин, поступающий из поджелудочной железы или любой имеющийся в наличии, быстро утилизируется организмом.

В 1959 г. Ялоу и Берсон в ходе исследований сахарного диабета опубликовали описание радиоиммунологического метода. С этого времени метод стали использовать в лабораториях всего мира для измерения малой концентрации гормонов и других веществ в организме, ранее не определявшихся. Метод можно использовать также для определения веществ в жидкостях или тканях организма, выявления вируса гепатита в донорской крови, ранней диагностики рака и установления уровня нейротрансмиттеров (веществ, участвующих в передаче нервных импульсов в синапсах) или гормонов в ткани или плазме.

В 1968 г. Ялоу была назначена исполняющей обязанности директора радиоизотопной службы

в Государственном госпитале ветеранов, в 1969 г. — директором радиоиммунологической лаборатории там же, в 1970 г. — директором медицинской изотопной службы. С 1968 по 1974 г. она работала профессором-исследователем в отделе медицины медицинской школы, где в 1974 г. ей было присвоено звание заслуженного профессора.

Половина Нобелевской премии по физиологии и медицине 1977 г. была присуждена Ялоу «за развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов». Другая часть этой премии была разделена между Роже Гийменом и Эндрю Виктором Шалли за аналогичную работу по изучению гормонов в головном мозге. В завершение нобелевской лекции Ялоу заметила, что «первый телескоп открыл небо; первый микроскоп открыл мир микробов; радиоизотопная методика, как показал радиоиммунологический метод, обнаружила возможность открытия новых перспектив в науке и медицине».

В 1979—1986 гг. Ялоу была профессором Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна в Университете Йешива, одновременно с 1980 по 1986 г. руководила отделом клинических наук в госпитале Монтефиоре и медицинском центре.

Розалин Сасмен Ялоу скончалась 30 мая 2011 г. в Нью-Йорке.

Среди многочисленных наград и почетных званий Ялоу международная премия фонда Гарднера (1971), премия за научные достижения Американской медицинской ассоциации (1975), премия А. Кресси Моррисона в области естественных наук Нью-Йоркской академии наук. Ялоу являлась членом Радиационного исследовательского общества, Американской ассоциации физиков в медицине, Общества эндокринологов и Национальной академии наук.

В 1-м номере журнала «Онкоурология» за 2021 г. мы посвятили очерк заслугам Чарльза Хаггинса и Пейтона Роуса перед человечеством за исследования в физиологии и патогенезе развития рака предстательной железы. Эти исследования были проведены в 40-х годах прошлого столетия, и лишь в 1966 г. присуждена Нобелевская премия за изучение взаимосвязи гормонов и рака предстательной железы. Дальнейшие поиски ученых привели к новым знаниям, которые позволили создать лекарственные препараты, используемые вместо оперативного лечения (орхэктомии) и позволяющие поддерживать кастрационный уровень тестостерона и сохранять высокое качество жизни пациентов.

Врачи всего мира используют открытия выдающихся ученых, которые позволяют продлить жизнь и улучшить ее качество миллионам больных раком предстательной железы.

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: 08.10.2021. Принята к публикации: 02.12.2021.

Article submitted: 08.10.2021. Accepted for publication: 02.12.2021.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.



«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

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

*Габай
Полина Георгиевна*



*к.ю.н., 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 видео-эфиров, 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.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

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





Издательский дом
«АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи

СА

A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

Scopus

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jumo.abvpress.ru/jour>

Scopus

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия и онкология

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Акушерство и гинекология

СЕГОДНЯ
www.abvpress.ru

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

[illegible]